



Résumé par le Docteur Alain MEYER

Développement d'un nouveau système de classification pour les patients atteints de myosites, basé sur les manifestations cliniques et les autoanticorps spécifiques des myosites.

Les myosites sont un groupe de myopathies acquises qui ont en commun une inflammation musculaire associée à une faiblesse mais leurs autres manifestations musculaires et les signes extra-musculaires sont hétérogènes.

Les systèmes de classification historiques avaient initialement distingué deux groupes : la dermatomyosite (DM) et la polymyosite (PM). Plus tard, il a été montré que la PM était sur-diagnostiquée au dépend de 2 nouveaux sous-groupes: les myosites à inclusions (IBM) et les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI). Des critères de classification identifiaient aussi des syndromes de chevauchement, dont le syndrome des antisynthétases, qui étaient parfois considérés comme une DM et parfois comme une PM.

Un nouveau système de classification des myosites était donc nécessaire.

Dans cet article publié dans JAMA Neurology, les auteurs ont proposé un nouveau système de classification des myosites basé sur une classification hiérarchique non supervisée des manifestations cliniques, biologiques et d'histologie musculaire.

Parmi 708 variables collectées chez 361 patients atteints de myosites, les auteurs ont retenu 47 variables jugées pertinentes pour classer 260 patients atteints de myosite chez qui toutes ces données étaient disponibles.

Une classification hiérarchique non supervisée a permis d'identifier 4 sous-groupes :

1- Le premier groupe était composé à 94% de patients dont le diagnostic était une IBM. De façon concordante les patients de ce groupe étaient plus souvent des hommes (60%), de plus de 60 ans (75%) avec une faiblesse prédominant sur les fléchisseurs des doigts (90%) et les quadriceps (87%). La biopsie montrait des vacuoles bordées (81%), des fibres envahies (68%) ainsi que des anomalies mitochondriales (79%). Les signes cutanés étaient rares (10%).

2- Le deuxième groupe était composé à 58% de patients dont le diagnostic était une MNAI. De façon concordante les patients de ce groupe avaient la faiblesse musculaire la plus importante de la cohorte sur les psoas (63% des patients avaient un testing ≤ 3 sur ce muscle). Les CK étaient très augmentés (>7000 UI/L chez 31% des patients). Une nécrose des fibres (82%) avec une absence d'inflammation à la biopsie musculaire (37%), les anti-SRP (25.3%) les anti-HMGCR

(22%) et les anti-Ku (5.5%) étaient associés à ce cluster. Moins de la moitié de ce groupe présentait des signes cutanés (40%).

3- Le troisième groupe était composé à 83% de patients dont le diagnostic était une DM. Ces patients avaient la faiblesse musculaire la plus importante de la cohorte sur les deltoïdes (56% des patients avaient un testing ≤ 3 sur ce muscle). Un cancer dans les 3 ans du diagnostic était présent dans 21% des cas. L'atrophie périfasciculaire (56%), la présence des anti-Mi2 (19%), -MDA5 (6%) et -TIF1gamma (4%) étaient associées à ce groupe.

4- Le quatrième groupe était composé à 88% de patients qui présentaient un anticorps anti-synthétase. De façon concordante, ces patients avaient plus fréquemment une atteinte pulmonaire (100%), des arthralgies/artrites (90%), des mains de mécaniciens (55%), un syndrome de Raynaud (43%). Au contraire, 55% des patients avaient une force normale (qui contrastait avec un taux de CK fréquemment élevé : ≥ 7000 U/L chez 37.5%). Seul 2.5% des patients avaient un cancer dans les 3 ans du diagnostic.

Cette classification en quatre groupes a été validée dans un échantillon de 50 patients de différents centres du réseau français des myosites (κ 0.83; 95% CI, 0.65-0.96).

Les auteurs ont montré que l'éruption cutanée de DM, la présence d'anticorps antisynthétases et une force des fléchisseurs des doigts ≤ 3 étaient les critères qui prédisaient le mieux l'appartenance à chacun des quatre groupes (sensibilité 77% spécificité 92%).

Les auteurs ont conclu que cette classification indique l'utilisation de critères cliniques et sérologiques pour identifier les différents sous-groupes de myosite

Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurology* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2018 Sep 25]; Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2018.2598> ([PubMed](#))





Résumé par le Docteur Alain MEYER

Myosite et myocardite liées aux inhibiteurs de check point immunitaire.

L'utilisation d'inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), qui ciblent les voies régulatrices des lymphocytes T améliorent le pronostic de nombreux cancers. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps dirigés contre le récepteur-1 de mort cellulaire programmée (PD-1) ; le durvalumab est un anticorps dirigé contre le ligand 1 de PD-1 (PD-L1) et l'ipilimumab est un anticorps dirigé contre l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). Des effets secondaires immunomédiés sous ICI sont de plus en plus décrits, dont la reconnaissance rapide est importante. Des cas de myosites ont été rapportés de façon isolée, avec une grande variabilité de gravité.

Dans ce travail publié dans *Neurology*, les auteurs ont rapporté les caractéristiques de 10 patients ayant développé une myosite alors qu'ils étaient traités par ICI. Des signes évoquant une myasthénie, une complication précédemment rapportée sous ICI, était un critère d'exclusion.

Tous les patients avaient un cancer métastatique. Leur âge médian au début des symptômes était de 73 ans (extrêmes 56 à 87 ans). Six patients ont développé une myosite sous nivolumab, 1 sous pembrolizumab, 1 sous durvalumab et 2 sous traitement combiné (nivolumab + l'ipilimumab). Le délai médian entre l'initiation ICI et la myosite était de 25 jours (extrême 5 à 87).

Le mode de début était aigu ou subaigu et consistait en des myalgies (8 patients), une faiblesse de la racine des membres (7 patients), des muscles paravertébraux (7 patients) et/ou oculomoteurs (7 patients). Quatre patients avaient des signes de myocardite.

Chez tous les patients, le taux de créatine kinase étaient élevés (médiane : 2668 U/L extrême 1059 - 16620) et l'EMG a montré des signes myogènes.

Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps associés aux myosites.

La biopsie musculaire (9 patients) a systématiquement montré des fibres musculaires nécrotiques multifocales, une expression de l'HLA-1 sur la membrane des fibres musculaires et un infiltrat endomysial, principalement de lymphocytes T CD8+ exprimant PD-1 et de macrophage CD68+ exprimant PD-L1.

L'ICI a été arrêté de façon définitive chez tous les patients. Un patient ayant des signes très légers n'a pas pris de traitement immuno-modulateur. Tous les autres ont reçu dans les 10 jours ayant suivi les premiers symptômes (extrêmes 4-40) des corticoïdes (dont des bolus chez 5/9 patients). Trois patients ont aussi eu des immunoglobulines intraveineuses ou une

plasmaphérèse et 1 patient du méthotrexate. Une normalisation des CK a été enregistrée dans tous les cas, accompagnée d'une amélioration clinique jugée importante. Après un suivi de 48 semaines (extrême 16 à 88), 5 patients sont décédés de complications tumorales et un patient a été perdu de vue.

Les auteurs ont conclu que les myosites sous ICI présentent des caractéristiques cliniques et histologiques propres qui élargissent le spectre nosologique des myopathies inflammatoires. Leur reconnaissance précoce est importante afin d'arrêter rapidement l'ICI et de débiter un traitement immuno-modulateur. Il sera intéressant de déterminer si une reprise de l'ICI est possible à distance de l'épisode et sous couvert d'une corticothérapie, comme cela a été décrit chez des patients atteints de myasthénie auto-immune induite par ces médicaments.

Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985-94. ([PubMed](#))





Résumé par le Docteur Fleur COHEN

Trois études épidémiologiques dans le lupus systémique : néphropathies lupiques avec insuffisance rénale terminale, association entre dépression et lupus systémique et (non-) risque de démence de type Alzheimer avec l'hydroxychloroquine

Trois études épidémiologiques apportent ce mois-ci des éléments récents à la connaissance du pronostic, des causes, et des complications du lupus systémique (LS).

La première, menée aux Etats-Unis, a utilisé la base de données nationale recensant 94% des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale et nécessitant une substitution rénale (épuration extra-rénale et/ou transplantation). Afin d'être remboursés de leurs soins, les néphrologues américains doivent déclarer la pathologie des patients inscrits dans cette base de données, dans les 45 jours au plus suivant le démarrage de la technique d'épuration. Jusqu'à maintenant, les analyses séquentielles de cette base de données n'avaient pas montré d'évolution de la mortalité chez ces patients. L'utilisation des données les plus récentes a permis de découper la période de l'étude en 4 : 1995-1999 ; 2000-2004 ; 2005-2009 ; et 2010-2014. L'étude a inclus des données de 20 000 patients lupiques en dialyse ou transplantés rénaux. L'incidence globale de la néphropathie lupique avec une insuffisance rénale terminale était globalement stable sur les 3 premières périodes, pour décliner lors de la plus récente (à 3.3 pour 1 million d'habitants (95% IC 3.1-3.5)). Les transplantations rénales étaient quant à elles stables sur les 4 périodes, bien que le délai entre le début de l'épuration extra-rénale et la transplantation diminuait progressivement sur les 4 périodes. La mortalité était estimée à 20% dans l'étude. Le taux de mortalité diminuait significativement sur la dernière décennie (2005-2014), avec un HR de 0.68 (95%IC 0.61-0.75) pour la période 2010-2014 en prenant comme référence 1995-1999, correspondant à une réduction de 32% de la mortalité globale. Cette diminution de mortalité était similaire dans le sous-groupe des afro-américains. La diminution de mortalité globale s'accompagnait d'une réduction des taux de mortalité liée aux accidents cardio-vasculaires et aux infections. En particulier, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires diminuait de 44% sur la période 2010-2014, comparativement à la période 1995-1999, alors que celle liée aux infections diminuait de 63%. Cette étude très intéressante car capturant la quasi-totalité des patients ayant une insuffisance rénale terminale substituée, ne permettait bien sûr pas d'expliquer précisément les causes de cette diminution de mortalité, probablement liée à une meilleure prise en charge des insuffisants rénaux dialysés/transplantés, mais également une meilleure prise en charge des patients lupiques. Cette diminution de mortalité chez les patients lupiques ayant une insuffisance rénale terminale était globalement similaire à la réduction de mortalité observée chez les patients en insuffisance rénale terminale, quelle qu'en soit la cause, analysée au sein de cette même base de données.

Elle ne permet pas d'évaluer le pourcentage de patients lupiques évoluant vers l'insuffisance rénale terminale sur les 4 périodes, ni le rôle direct d'un accès plus précoce à la transplantation rénale. Elle apporte toutefois des résultats encourageants sur les modalités de prise en charge « moderne » de cette sous-population de patients lupiques, avec peut-être moins d'immunosuppression, et moins de corticostéroïdes.

Une autre étude de la même équipe, parue également ce mois-ci, est une étude longitudinale de cohorte s'intéressant à l'occurrence de diagnostics de LS chez des femmes remplissant les critères de dépression. Les auteurs ont utilisé 2 cohortes d'infirmières, l'une ayant débuté en 1976, et la seconde en 1989. Il s'agissait uniquement de femmes, dont 93% étaient blanches. Elles étaient suivies 2 fois par an, jusqu'à 2012 (2013 pour la seconde cohorte). Le diagnostic de dépression était fait sur la déclaration d'un diagnostic de dépression fait par un médecin, l'utilisation d'antidépresseurs, et les réponses à un bref questionnaire. Le diagnostic de LS était fait par revue indépendante des dossiers médicaux par 2 rhumatologues, et la confirmation de la présence d'au moins 4 critères ACR. Les patientes ayant un diagnostic de LS antérieur à l'inclusion dans la cohorte étaient exclues, de même que celles chez qui le diagnostic n'avait pas pu être confirmé par l'étude du dossier médical. Dans cette étude, les femmes ayant un antécédent de dépression étaient plus fréquemment fumeuses que celles n'ayant pas eu de dépression (14.4 versus 10.5%), utilisaient plus fréquemment une contraception orale (38.7 versus 33.3%), et avaient moins d'activité physique (43.1 versus 48.2%). Les femmes ayant un antécédent de dépression avaient un risque de diagnostic de LS augmenté par 2 (HR 2.67 ; 95IC 1.91-3.75). Ce risque restait augmenté après ajustement sur l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, l'utilisation d'une contraception orale, ou d'un traitement hormonal substitutif, et était plus fort chez les patientes déprimées ayant utilisées des traitements antidépresseurs, mais n'était pas différent selon le type d'antidépresseur. Le délai médian de diagnostic du LS après l'épisode de dépression était de 4.5 ans. Toutefois, chez les femmes chez qui le début des symptômes était mentionné, ceux-ci précédaient l'épisode dépressif d'environ un an. Dans cette étude longitudinale, prospective, sur 20 ans, le risque de diagnostic d'un LS était 2.5 fois plus important chez les femmes ayant un antécédent de dépression, avec un délai diagnostique de 4 ans alors qu'on peut éventuellement considérer que cet épisode dépressif était une manifestation de la maladie. On peut aussi considérer, de façon différente, que la dépression constitue un facteur de risque de survenue du LS, par une altération de l'immunité chez les patients déprimés. En effet, une littérature abondante a montré une modification des cytokines circulantes chez les patients déprimés, en particulier une augmentation de l'interleukine-6 (IL-6), du tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), ainsi que de divers facteurs de la coagulation. Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux d'une étude danoise, ayant montré une augmentation du risque de maladies auto-immunes, en de LS en particulier, chez les patients ayant reçu un traitement antidépresseur. Même si cette étude est probablement peu représentative de la population américaine dans son ensemble (population d'infirmières, dont 93% de femmes blanches), elle apporte des informations intéressantes, notamment sur la difficulté probable de faire un diagnostic de LS après une dépression inaugurale, reflétée ici par le long délai diagnostique si on considère la dépression comme partie intégrante des manifestations du LS.

Enfin, la troisième étude épidémiologique est moins détaillée, notamment dans la partie des méthodes, ce qui entraîne des difficultés d'interprétation des résultats, mais elle aborde une problématique originale et récente qui est celle du rôle de l'autophagie, un mécanisme

récemment décrit et récompensé par un prix Nobel en 2016, dans la pathogénie de la démence de type Alzheimer. L'autophagie est en effet un mécanisme intracellulaire par lequel les cellules recyclent leurs propres composants, ce qui leur permet de générer de l'énergie, et des métabolites. Or l'hydroxychloroquine est un médicament qui bloque l'autophagie, et on peut s'interroger sur un effet à long terme générant un blocage de la dégradation des plaques amyloïdes. Une étude de 2017 avait notamment soulevé cette problématique chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et exposés à l'hydroxychloroquine. La base de données exploitée pour répondre à cette question est anglaise, et comporte les données de soins primaires de 12 millions de sujets britanniques. La population ayant une maladie auto-immune exposée à plus d'un an d'hydroxychloroquine (il s'agissait pour 70% de polyarthrites rhumatoïdes, et pour seulement 17% de patients lupiques), n'avaient pas d'augmentation du risque de démence de type Alzheimer, en comparaison à une population de sujets ayant une maladie auto-immune mais non exposés à l'hydroxychloroquine (HR 0.81 (0.58-1.12), $p=0.20$). En revanche, l'exposition à l'hydroxychloroquine réduisait significativement la mortalité chez les patients de moins de 70 ans (HR 0.66 (0.59-0.75, $p<0.001$). L'utilisation des immunosuppresseurs semblait à peu près semblable dans les 2 populations (exposée et non exposée à l'hydroxychloroquine), alors que la corticothérapie semblait plus fréquemment utilisée chez les patients exposés à l'hydroxychloroquine. Cette étude peut donc rassurer ceux qui étaient inquiets du potentiel risque de l'hydroxychloroquine sur la survenue de démences de types Alzheimer, et nous incite à nouveau, si cela était nécessaire, à utiliser ce traitement de façon large pour réduire la mortalité dans la population des maladies auto-immunes.

Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease due to Lupus Nephritis from 1995 to 2014. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018 Sep 18 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40729> ([PubMed](#))

Roberts AL, Kubzansky LD, Malspeis S, Feldman CH, Costenbader KH. Association of Depression With Risk of Incident Systemic Lupus Erythematosus in Women Assessed Across 2 Decades. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.2462> ([PubMed](#))

Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Sep 5;annrheumdis-2018-214016. ([PubMed](#))





Résumé par le Docteur Fleur COHEN

Le dosage résiduel d'acide mycophénolique est un substitut simple à la détermination de l'AUC du mycophénolate dans le lupus systémique et est corrélé au risque de poussée rénale

Le mycophénolate mofetil (MMF) est un traitement largement utilisé pour l'induction comme le maintien de la rémission des néphropathies lupiques. Les doses utilisées sont usuellement de 3 grammes par jour lors de l'induction, et 2 grammes par jour pour le maintien de la rémission. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la détermination de l'AUC (aire sous la courbe) de l'acide mycophénolique pour le pronostic à la fois dans la transplantation d'organes et au cours du lupus systémique (LS). L'AUC reste difficile à obtenir car elle nécessite plusieurs points de dosage.

Dans cette étude, 88 patients lupiques, sous MMF avec une dose quotidienne moyenne d'1 gramme (ce qui est peu comparativement aux doses habituellement utilisées), étaient inclus. Des dosages sanguins d'acide mycophénolique étaient réalisés à divers temps pendant 12 heures après la prise, dont un dosage résiduel à 12 heures, soit juste après la prise suivante. Ce dosage résiduel était corrélé à l'AUC, et inversement corrélé au dosage d'hémoglobine plasmatique, au compte des leucocytes (qui reflètent l'imprégnation hématologique du MMF), et au dosage pondéral des immunoglobulines. Ni le dosage à 1 heure, ou 2 heures après la prise ne montrait d'association avec ces paramètres, alors qu'ils étaient corrélés avec l'AUC.

Au cours des 96 mois de suivi, 5 poussées rénales survinrent : la moyenne du dosage résiduel d'acide mycophénolique était de 1.3, alors qu'il était de 2.4 dans la population des patients n'ayant pas fait de poussée. De façon très intéressante, la moyenne du résiduel après augmentation de la dose du MMF pour traiter la poussée rénale, était de 2.2, donc plus proche des patients n'ayant pas fait de poussée. Cette étude, bien que réalisée dans un effectif de relative petite taille, et avec peu de poussées rénales notamment au cours du suivi, est très intéressante car elle met en lumière un dosage ponctuel, résiduel, plus simple à réaliser que l'AUC, chez les patients traités par MMF. Sa reproductibilité sera probablement intéressante à évaluer dans d'autres études.

Yap DYH, Tam CH, Yung S, Wong S, Tang CSO, Mok TMY, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfy284/5094973> ([PubMed](#))



Résumé par le Docteur Fleur COHEN

L'ustekinumab dans le lupus systémique : une biothérapie de plus, ou une vraie avancée thérapeutique ?

Les études de phase II se suivent et se ressemblent (souvent) dans le lupus systémique (LS), ce qui ne préjuge pas d'une efficacité confirmée par les études de phase III, comme cela vient d'être le cas avec l'anifrolumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les interférons de type I (les résultats de l'une des 2 études de phase III avec l'anifrolumab ont été communiqués cet été et le critère primaire de jugement, qui était la réduction de l'activité de la maladie estimée par le SRI4 à 12 mois, n'était pas atteint), ou encore l'epratuzumab. Médicaments anti-interférons de type I, baricitinib, sirolimus, autant d'études récentes dont les résultats en phase II semblent encourageants.

Dans cette étude parue en Septembre 2018, les investigateurs ont évalué l'intérêt de l'ustekinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-12 et IL-23, dans le LS. Il s'agissait d'une étude de phase II randomisée versus placebo, en addition du traitement « standard ». Le choix de cet anticorps monoclonal pouvait être de prime abord un peu surprenant. Une recherche rapide dans la littérature ne montrait en effet aucune trace d'une étude pilote ni même d'expériences isolées au cours du LS, et seulement quelques cas cliniques rapportant l'utilisation de cette biothérapie sur des formes cutanées de lupus. L'hypothèse d'une efficacité de l'ustekinumab était donc purement conceptuelle, fondée sur l'augmentation des dosages d'IL-12 dans le LS, des éléments génétiques associant des défauts sur la voie de l'IL-12, et une susceptibilité au LS, et des modèles animaux de souris déficientes en IL-12 et IL-23 semblant appuyer le rôle de ces cytokines dans la pathogénie du LS.

Méthode

L'étude était multicentrique, impliquant 44 centres, privés et publics, de pays aussi divers que l'Argentine, l'Australie, le Mexique, Taïwan, et des pays européens (il n'y avait aucun centre en France). Au total, 102 patients (correspondant à plus de 95% de femmes, un âge moyen de 40 ans à l'inclusion, et 70% de patientes blanches, 15% d'asiatiques, et seulement 7% de patientes noires) ont été randomisés sur une durée de 13 mois, dans un ratio 3 pour 2, avec donc 60 patients ayant reçu l'ustekinumab et 42 dans le bras placebo. Il s'agissait de lupus actifs, avec un SLEDAI-2K moyen à l'inclusion entre 10 et 11, peu de patients avec des antécédents d'atteinte rénale (15%), des formes cutanées et articulaires semblant significativement actives (6-8 arthrites, et 60% des patients avec un CLASI supérieur ou égal à 4). Les atteintes rénales actives et les atteintes neurologiques étaient exclues. Plus de 80% des patients recevaient des corticoïdes (avec une dose moyenne aux alentours de 10 milligrammes par jour), 70% de

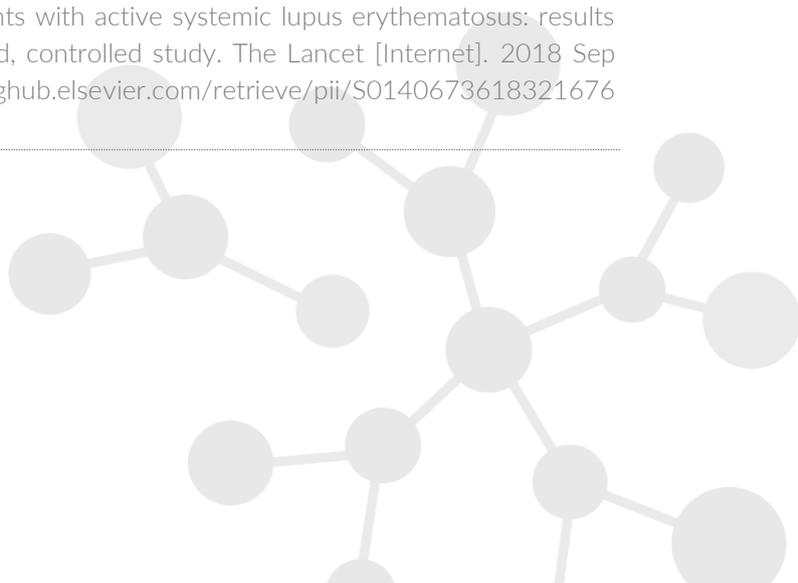
l'hydroxychloroquine, et 50% un immunosuppresseur. L'ustekinumab était administré par voie veineuse pour la première perfusion, qui était suivie d'injections sous-cutanées toutes les 8 semaines pendant 40 semaines (et davantage même pour certains patients inclus dans une phase d'extension) : les résultats rapportés ici ne s'intéressaient qu'aux 24 premières semaines.

Résultats

Il existait une différence significative sur le critère principal de jugement, qui était le SRI4 à 24 semaines, avec 62% de patients ayant atteint l'objectif dans le groupe ustekinumab, versus 33% dans le groupe placebo ($p=0.006$). Il faut noter qu'à 24 semaines, le nombre de répondeurs dans le bras placebo chutait de 10% par rapport à l'évaluation à la 20ème semaine. Le bénéfice de l'ustekinumab sur le SRI4 était trouvé dans différentes sous-populations, en particulier parmi les différents groupes ethniques. D'autres critères (secondaires), n'étaient pourtant pas significativement différents entre les groupes, en particulier le PGA (score d'appréciation de l'activité par l'investigateur), ou la réduction du nombre d'articulations douloureuses. Les infections étaient aussi fréquentes dans les 2 groupes (aux alentours de 50%), mais on observait 2 infections sévères dans le groupe ustekinumab (aucune dans le groupe placebo). La signature interféron, estimée par l'évaluation quantitative de la transcription de 21 gènes, restait semblable au cours du traitement par ustekinumab, sans diminution significative.

L'ustekinumab peut donc ouvrir le champ des biothérapies possiblement efficaces au cours du LS. Son mode d'administration (voie sous-cutanée, toutes les 8 semaines), est intéressant par rapport aux administrations intraveineuses mensuelles ou sous-cutanées hebdomadaires. Bien entendu, il s'agit de données préliminaires de phase II, et l'enthousiasme doit être tempéré par des résultats parfois plus mitigés obtenus dans les études de phase III. Le pourcentage de répondeurs dans le groupe placebo était particulièrement faible, avec un fléchissement opportun lors de la 24ème semaine. Il faudra observer avec attention les résultats ultérieurs à 24 semaines. Toutefois, il ne faut pas négliger qu'il est intéressant de chercher des thérapeutiques susceptibles de limiter la corticothérapie (la dose moyenne à l'inclusion était de 10 milligrammes par jour) au cours du LS. Il faut rappeler qu'ici 30% des patients ne prenaient pas d'hydroxychloroquine, et que 70% ne prenaient pas d'immunosuppresseur « classique ». La diminution de dose de la corticothérapie, qui est probablement un critère de jugement pertinent, n'était pas rapportée ici. Le profil de tolérance de l'ustekinumab est probablement intéressant, de même que sa cible originale dans le LS qui pourra se combiner avec d'autres. Nous attendrons donc la suite des résultats, avec notamment ceux à 40 semaines, et au-delà.

van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *The Lancet* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Sep 27]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618321676> ([PubMed](#))





Résumé par le Docteur Nihal MARTIS

L'atteinte interstitielle pulmonaire associée à la sclérodermie systémique s'épuise-t-elle ? Phénotypes spécifiques de progression de la maladie.

Rationnel - Contexte

Des études antérieures ont suggéré que la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) progresse plus rapidement dans la phase précoce de la sclérodermie systémique (ScS). La PID associée à la ScS (PID-ScS) semble se stabiliser voire « s'épuiser » (burn out) au-delà des 4 années suivant le diagnostic.

Objectifs

1. Déterminer si l'état stationnaire de la fonction pulmonaire (phase de plateau) est secondaire à un biais de survie
2. Identifier des phénotypes distincts de progression de PID

Méthodes

Les sujets avec PID-ScS ont été inclus de manière successive dans cette étude monocentrique. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont été classiquement réalisées tous les 6 mois. Les patients ont été classés en « survivants à long terme » (> 8 ans de survie depuis le diagnostic), « survivants moyen terme » (survie de 4 à 8 ans) et « court terme » (< 4 ans). Les sujets ayant un suivi de moins de 8 ans de suivi ont été exclus. Les tendances de modification en capacité vitale forcée (CVF) patient-spécifique ainsi que celles de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été calculées en utilisant des modèles linéaires mixtes généralisés. Le taux de déclin de la CVF a été comparé dans les trois groupes pronostiques.

Résultats

Cent soixante-et-onze patients avec PID-ScS ont été inclus. Un « plateau » de progression de la CVF était apparent dans l'analyse de la cohorte, mais s'effaçait lors de la stratification en sous-groupes pronostiques pour tenir compte du biais de survie. Les taux de déclin de la CVF (-4,10 [95% CI -7,92 à -0,28] versus -2,14 [95% CI -3,31 à -0,97] et -0,94 [-1,46 à -0,42], $p=0,003$) et de la DLCO (-5,28 [95% CI -9,58 à -0,99] versus -3,13 [95% CI -4,35 à -1,92] et -1,32 [95% CI -2,01 to -0,63], $p<0,001$) étaient plus importants chez « les « survivants à court terme » que les survivants à « moyen terme » ou « long terme », avec un ajustement en fonction de l'âge, le sexe

et les paquets-années. Une modification de CVF dans l'année n'était pas prédictive d'une modification de la CVF l'année suivante.

Discussion / Conclusions

Les auteurs montrent que, contrairement à des données publiées antérieurement, des modifications récentes de CVF n'étaient pas prédictives d'une aggravation de la PID-ScS à court terme. Ils distinguent 3 groupes pronostiques dont les survies ne sont pas prédites par des modifications de CVF sur des intervalles courts. En effet, les données de cette étude suggèrent qu'une dégradation significative de la fonction respiratoire constatée dans les premières années du diagnostic de PID-ScS et suivi d'un « plateau » reflètent un biais de survie. Ce dernier amènerait à conclure par excès à une stabilisation de la fonction pulmonaire « à moyen/long terme ». La stratification en sous-groupe ne trouve à aucun moment une stabilisation du déclin de la CVF. Ce déclin se fait selon un rythme spécifique à chaque groupe pronostique.

On notera que la problématique de l'hypertension pulmonaire et des comorbidités cardio-respiratoires n'a pas été intégrée dans l'analyse de cette cohorte. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas utilisé les valeurs absolues des paramètres EFR mais leur taux en fonction de la valeur prédite dans l'analyse de la CVF et de la DLCO. Ceci peut amener à surestimer le déclin de la fonction respiratoire.

L'administration de traitement immunosuppresseur dans la population étudiée semble moins problématique puisque proposée en priorité aux patients avec des critères d'évolutivité de leur PID-ScS à court terme.

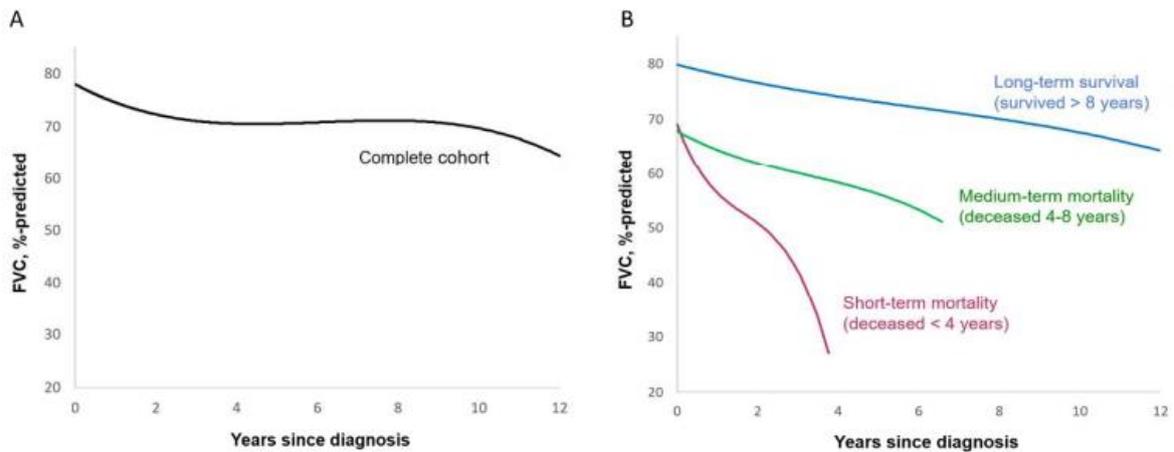
Cette étude, malgré ses limites, apporte une nouvelle perspective sur l'évolution de la PID-ScS en identifiant trois phénotypes distincts de survie et de progression de la PID-ScS. Cela amène à considérer, de manière non surprenante, d'autres critères principaux de jugement que les valeurs de CVF dans la PID-ScS.

Déclin annuel de la CVF et de la DLCO – en fonction des groupes pronostiques

Survival groups	Unadjusted analysis		Adjusted analysis*	
	FVC (%-predicted)			
	Decline/year	95%CI	Decline/year	95%CI
Deceased within <4 years	-4.42	-8.34 to -0.49	-4.10	-7.92 to -0.28
Deceased within 4-8 years	-2.15	-3.32 to -0.99	-2.14	-3.31 to -0.97
Survived >8 years	-0.93	-1.45 to -0.41	-0.94	-1.46 to -0.42
Group difference	p-value=0.006		p-value=0.003	
	DLCO (%-predicted)			
	Decline/year	95%CI	Decline/year	95%CI
	Decline/year	95%CI	Decline/year	95%CI
Deceased within <4 years	-5.60	-9.91 to -1.29	-5.28	-9.58 to -0.99
Deceased within 4-8 years	-3.16	-4.37 to -1.94	-3.13	-4.35 to -1.92
Survived >8 years	-1.32	-2.02 to -0.63	-1.32	-2.01 to -0.63
Group difference	p-value<0.001		p-value<0.001	

*Adjusted for age, sex, pack years.

Progression de la CFV (%th.) chez 171 patients avec PID-ScS. (A) Cohorte complète. (B) Cohorte catégorisée en fonction de groupes pronostiques.



Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. 2018 Sep 6 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201806-362OC> ([PubMed](#))

