

Spondyloarthrites et rhumatisme psoriasique

J.H. Salmon*

Mise à jour 2021 des recommandations du GRAPPA

Les recommandations pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique du groupe de recherche et d'évaluation du psoriasis et du rhumatisme psoriasique (groupe GRAPPA) ont été mises à jour (*abstr. OP0229*) (figure 1).

Les principaux changements par rapport aux recommandations de 2015 sont :

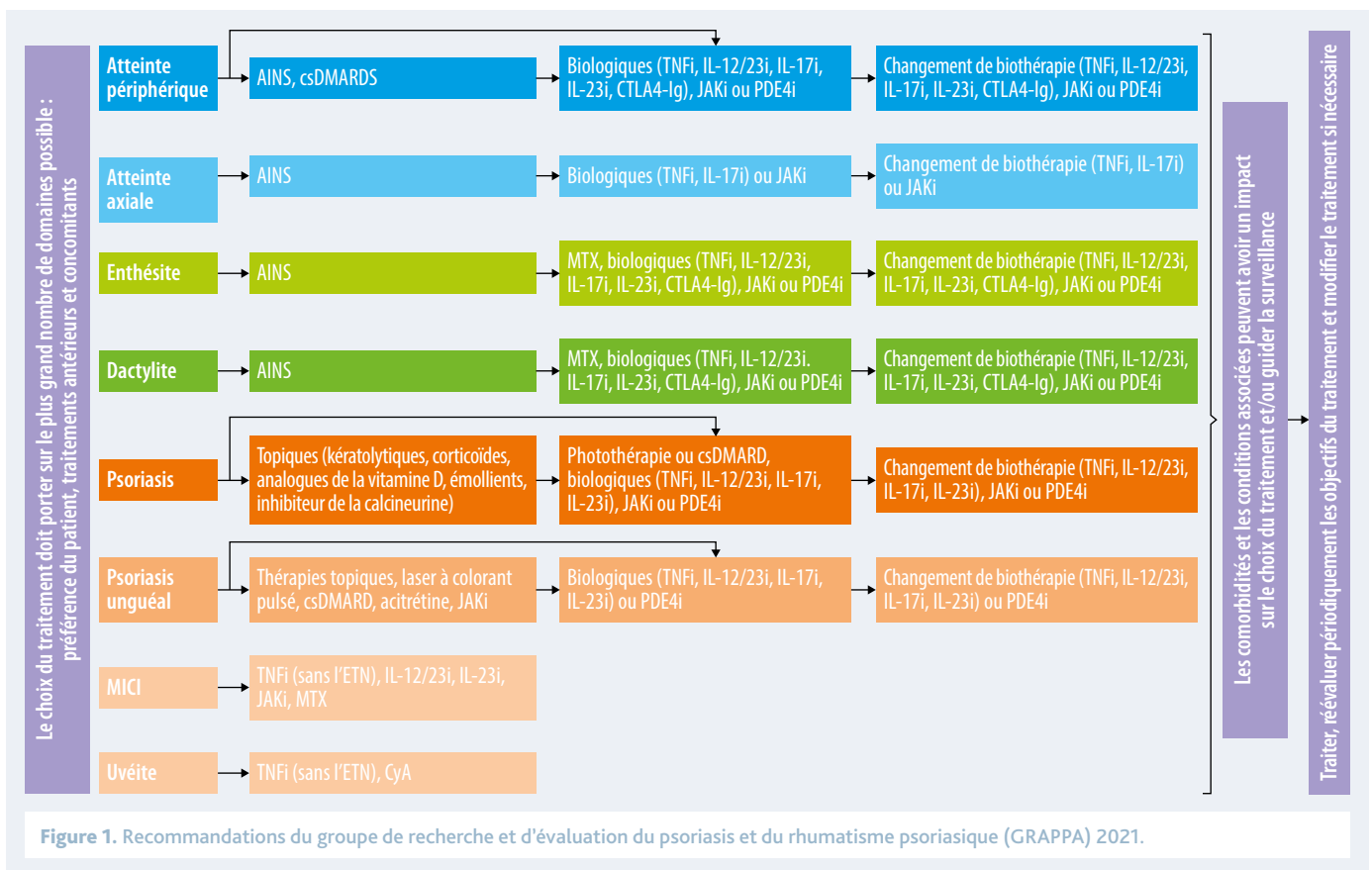
- l'actualisation de la place des IL-17i, IL-23i et JAKi ;
- les recommandations concernant les PDE4i dans l'enthésite, la dactylite et le psoriasis unguéal ;

- les recommandations concernant l'absence d'indication des inhibiteurs de l'IL-6R ;
- une prise de position mitigée concernant la réduction progressive ou l'interruption du traitement : cette décision de diminuer le traitement doit être partagée en informant les patients, en soulignant les avantages et les inconvénients potentiels.

Intérêt de l'IL-23 (risankizumab et guselkumab) dans le rhumatisme psoriasique actif

L'inhibiteur de l'IL-23, le risankizumab, est une option thérapeutique prometteuse dans le rhumatisme

* Service de rhumatologie, CHU de Reims.

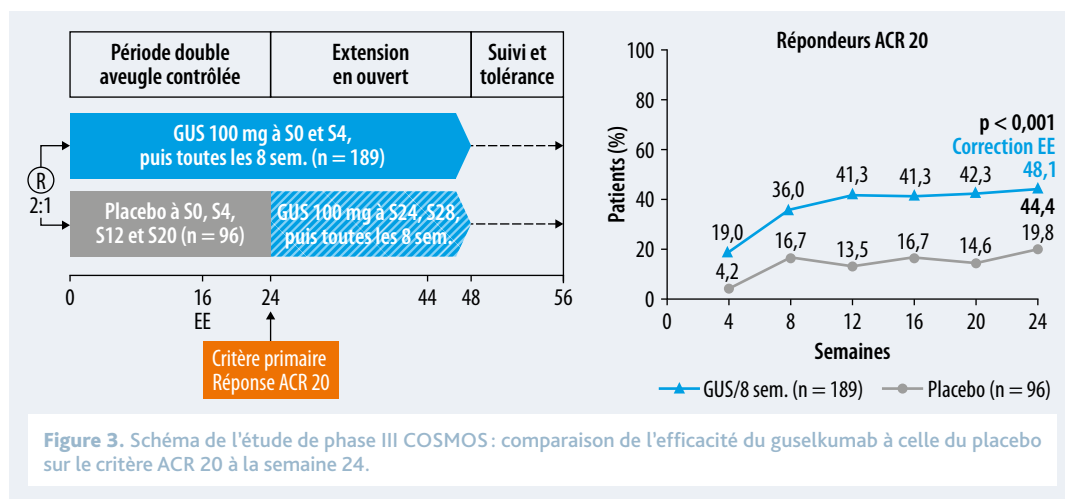
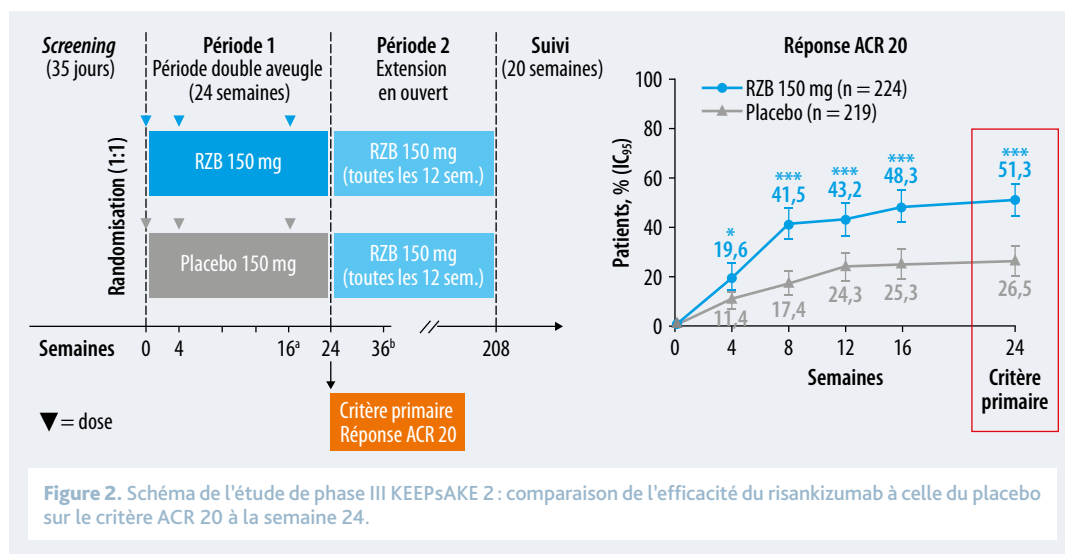


psoriasique (RP) (*abstr. OP0228*). Dans l'essai KEEP-sAKE 2, les 443 participants inclus présentaient un RP actif (critères CASPAR) et une réponse inadéquate aux DMARD conventionnels ou biologiques. Environ 95 % des patients des 2 groupes avaient déjà reçu un DMARD conventionnel, tandis qu'environ 46 % avaient déjà reçu un traitement biologique. Les taux de réponses ACR 20, 50 et 70 à 24 semaines étaient respectivement de 51, 26 et 12 %, significativement supérieurs au placebo. Bien évidemment, la réponse cutanée était majeure, avec 55 % de réponses PASI 90 (*figure 2*).

Concernant la toxicité, 55,4 % des participants du groupe risankizumab ont présenté des effets indésirables, versus 54,8 % dans le groupe placebo. Ces effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,9 et 2,3 % des patients, respectivement. Il n'y a

pas eu de réactions anaphylactiques, ni de rapports de tuberculose active ou d'autres infections opportunistes. Le guselkumab est un anticorps monoclonal sélectif ciblant la sous-unité p19 de l'IL-23 (*abstr. OP0230*). L'essai de phase III COSMOS étudie son efficacité versus placebo chez les patients atteints de RP actif et ayant une réponse inadéquate aux inhibiteurs du TNF (TNFi). La majorité (88-89 %) des participants avaient déjà reçu un TNFi, et ce traitement a été principalement interrompu en raison d'un échappement secondaire (82-84 %) (*figure 3*).

Le guselkumab a également amélioré de manière significative les principaux paramètres du rhumatisme par rapport au placebo à la semaine 24 : les taux de réponses ACR 50, la résolution de l'enthésite et de la dactylite, les capacités fonctionnelles (HAQ-DI) et la qualité de vie (SF-36). Le guselkumab était bien



toléré : aucun cas d'infection opportuniste, de tuberculose active, de réaction anaphylactique de type maladie sérique, de maladie intestinale inflammatoire confirmée ou de décès n'a été signalé au cours de l'étude. Ces résultats à 1 an suggèrent un impact durable et étendu du ciblage de la sous-unité p19 de l'IL-23 chez les patients atteints de RP actif en réponse inadéquate à 1 ou 2 TNFi.

Upadacitinib : de nouveaux résultats dans le rhumatisme psoriasique

La monothérapie

À partir des données de SELECT-PsA1 (échec de csDMARD) et SELECT-PsA2 (échec de bDMARD), une analyse en sous-groupes a montré une efficacité et une tolérance comparables de l'upadacitinib en monothérapie versus association avec un csDMARD (*tableau*) (*abstr. POS1035*).

Après une réponse inadéquate à une biothérapie

SELECT-PsA 2 est un essai randomisé de phase III comparatif contre placebo en double aveugle, de 24 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance

de l'upadacitinib chez des patients ayant un RP en échec d'au moins 1 agent biologique (*abstr. POS1032*). Une analyse post hoc a démontré une efficacité de l'upadacitinib comparable indépendamment du nombre et du type de biologiques antérieurs (*figure 4, p. 12*).

Manifestations axiales dans le rhumatisme psoriasique

Une analyse groupée des données des essais SELECT-PsA-1 et SELECT-PsA-2 s'est focalisée sur les patients ayant une atteinte axiale de RP (31 % des 1 704 patients de SELECT-PsA-1 et 34 % des 640 patients de SELECT-PsA-2) (*abstr. OP0233*). La réponse sur les symptômes axiaux était significativement améliorée selon les scores d'activité BASDAI et ASDAS, indépendamment de l'atteinte périphérique (*figure 5, p. 12*).

Les patients des groupes d'inhibiteurs de JAK étaient significativement plus susceptibles d'atteindre une maladie inactive (< 1,3 point) ou une faible activité de la maladie (< 2,1 points) selon l'ASDAS. Peu de manifestations extra-articulaires (de novo ou récidive) ont été rapportées dans l'analyse groupée. Un patient traité par upadacitinib 30 mg a développé une uvéite (de novo), contre 2 dans le groupe placebo (1 apparition de novo et 1 récidive). Il n'y a pas eu de cas de maladie inflammatoire de l'intestin parmi les patients traités par upadacitinib.

Tableau. Comparaison de l'efficacité de l'upadacitinib à celle du placebo sur les critères ACR (semaine 12) et MDA (semaine 24) selon l'association à un traitement de fond conventionnel.

Paramètre, n (%)	SELECT-PsA 1								
	Monothérapie			Association avec le MTX			Association avec un DMARD non biologique		
	PBO n = 76	UPA 15 mg/j n = 76	UPA 30 mg/j n = 77	PBO n = 267	UPA 15 mg/j n = 279	UPA 30 mg/j n = 268	PBO n = 347	UPA 15 mg/j n = 353	UPA 30 mg/j n = 346
ACR 20 à S12	23 (30,3)	48 (63,2)	59 (76,6)	99 (37,1)	207 (74,2)	211 (78,7)	130 (37,5)	255 (72,2)	273 (78,9)
ACR 50 à S12	6 (7,9)	27 (35,5)	35 (45,5)	40 (15,0)	109 (39,1)	142 (53,0)	50 (14,4)	134 (38,0)	184 (53,2)
ACR 70 à S12	0	13 (17,1)	17 (22,1)	8 (3,0)	45 (16,1)	72 (26,9)	10 (2,9)	54 (15,3)	90 (26,0)
MDA à S24	2 (2,6)	24 (31,6)	33 (42,9)	41 (15,4)	105 (37,6)	122 (45,5)	50 (14,4)	133 (37,7)	159 (46,0)
Paramètre, n (%)	SELECT-PsA 2								
	Monothérapie			Association avec le MTX			Association avec un DMARD non biologique		
	PBO n = 112	UPA 15 mg/j n = 113	UPA 30 mg/j n = 120	PBO n = 75	UPA 15 mg/j n = 74	UPA 30 mg/j n = 73	PBO n = 100	UPA 15 mg/j n = 98	UPA 30 mg/j n = 98
ACR 20 à S12	24 (21,4)	63 (55,8)	80 (66,7)	21 (28,0)	44 (59,5)	43 (58,9)	27 (27,0)	57 (58,2)	59 (60,2)
ACR 50 à S12	3 (2,7)	29 (25,7)	49 (40,8)	4 (5,3)	30 (40,5)	26 (35,6)	7 (7,0)	38 (38,8)	33 (33,7)
ACR 70 à S12	0	9 (8,0)	22 (18,3)	0	6 (8,1)	12 (16,4)	1 (1,0)	9 (9,2)	14 (14,3)
MDA à S24	3 (2,7)	28 (24,8)	41 (34,2)	2 (2,7)	17 (23,0)	17 (23,3)	3 (3,0)	25 (25,5)	22 (22,4)

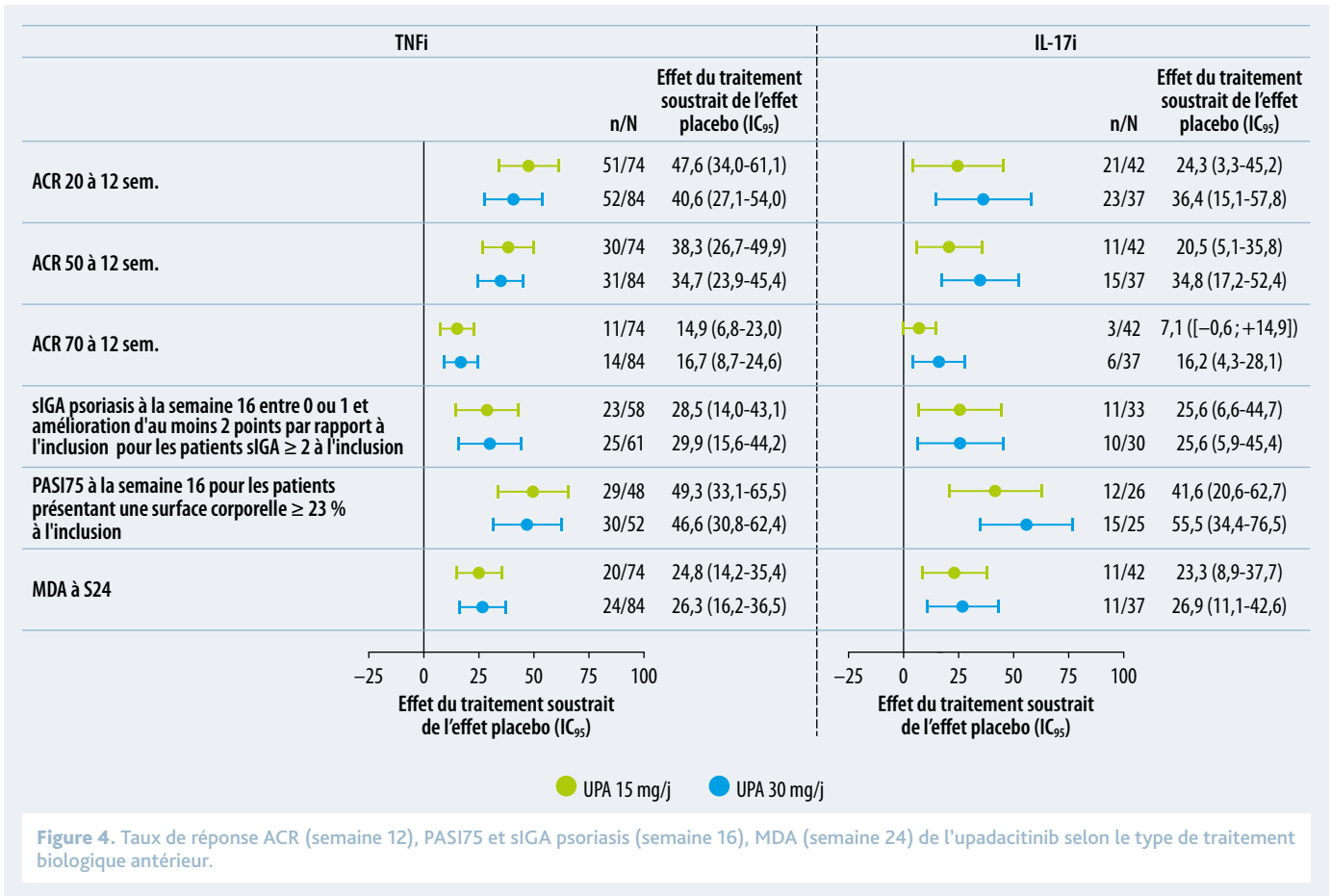


Figure 4. Taux de réponse ACR (semaine 12), PASI75 et sIGA psoriasis (semaine 16), MDA (semaine 24) de l'upadacitinib selon le type de traitement biologique antérieur.

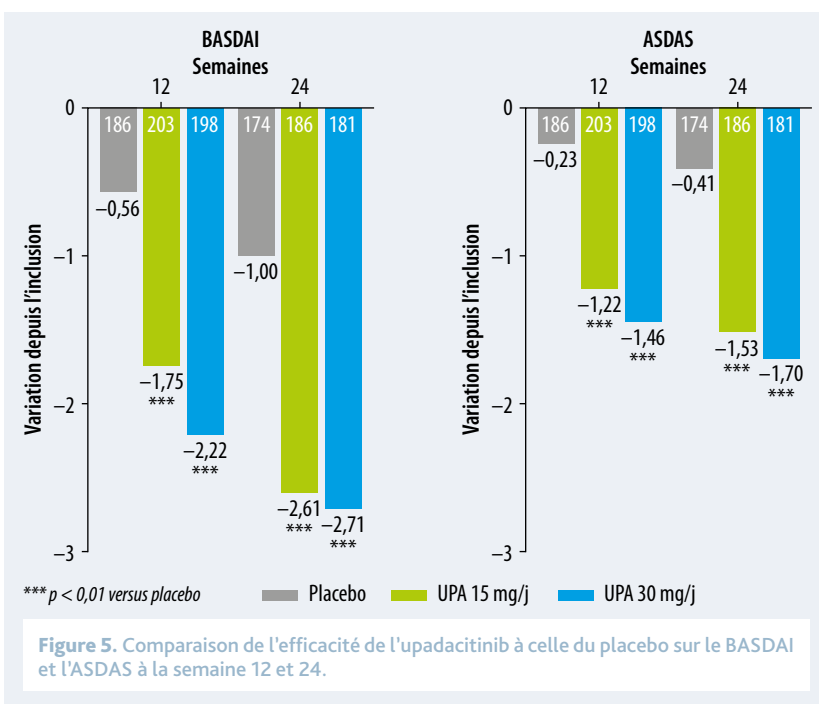
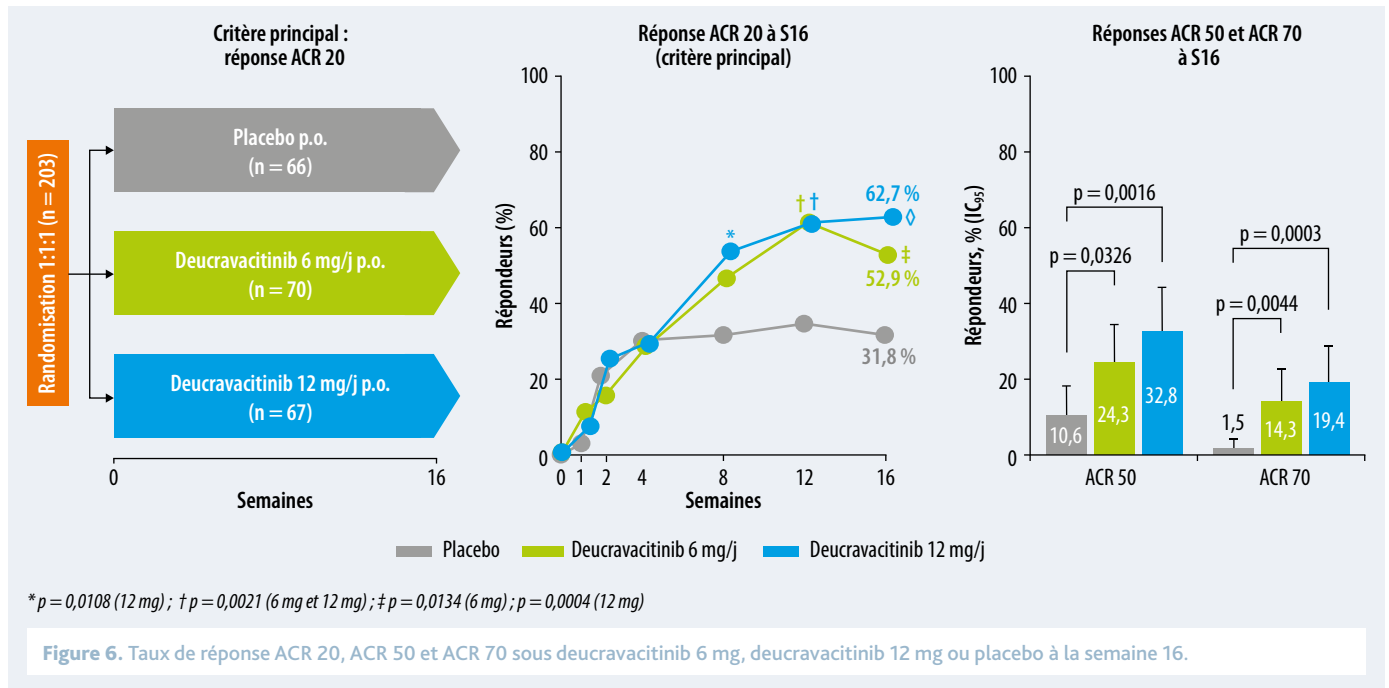


Figure 5. Comparaison de l'efficacité de l'upadacitinib à celle du placebo sur le BASDAI et l'ASDAS à la semaine 12 et 24.

Une nouvelle voie dans le rhumatisme psoriasique : l'inhibition de TYK2

Le deucravacitinib inhibe sélectivement TYK2 par un mécanisme allostérique en se liant à son domaine régulateur (*abstr. OP0227*). Dans cet essai de phase II randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, le deucravacitinib a été comparé à un placebo chez des patients atteints de RP actif. Le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 à la semaine 16. Parmi les 203 patients, 66 % étaient sous csDMARD au début de l'essai, et 15 % des participants avaient déjà reçu un inhibiteur du TNF (*figure 6*). Cette réponse ACR 20 a été observée indépendamment du poids (< 90 versus > 90 kg) et d'un traitement TNFi antérieur (naïf TNFi versus échec TNFi). La réponse MDA (*minimal disease activity*) à la semaine 16 a été observée significativement plus fréquemment avec le deucravacitinib aux 2 doses qu'avec le placebo (22,9 et 23,9 contre 7,6 %). Une résolution de l'enthésite

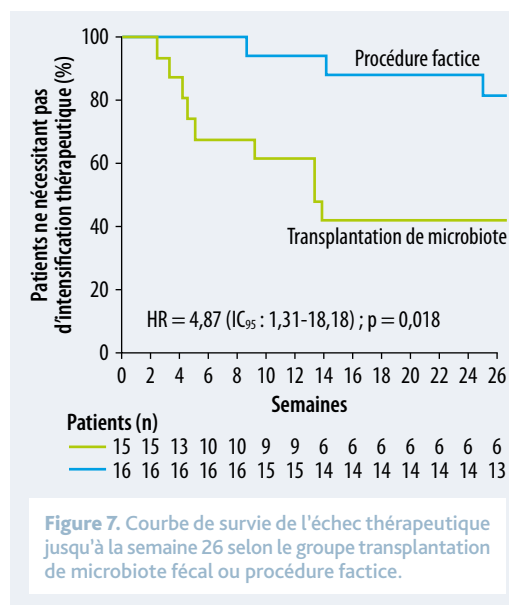


a été observée chez plus de la moitié des patients traités par le deucravacitinib, indépendamment de la dose, et ce, de façon significativement plus importante que sous placebo (22,6 %). Aucune infection grave, aucun événement thromboembolique ou autre événement indésirable grave n'ont été observés chez les patients traités par deucravacitinib.

La transplantation de microbiote fécal a-t-elle un intérêt dans le traitement du rhumatisme psoriasique ?

L'étude exploratoire randomisée et contrôlée par placebo FLORA (NCT03058900) a examiné l'efficacité et la tolérance de la transplantation de microbiote fécal (TMF) de donneur unique chez des patients atteints de RP périphérique actif (n = 31) (*abstr. OP0010*). En plus du traitement par méthotrexate, les participants ont été randomisés pour recevoir une TMF (n = 15) ou une transplantation factice (n = 16). Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant un échec thérapeutique après 26 semaines de traitement (*figure 7*).

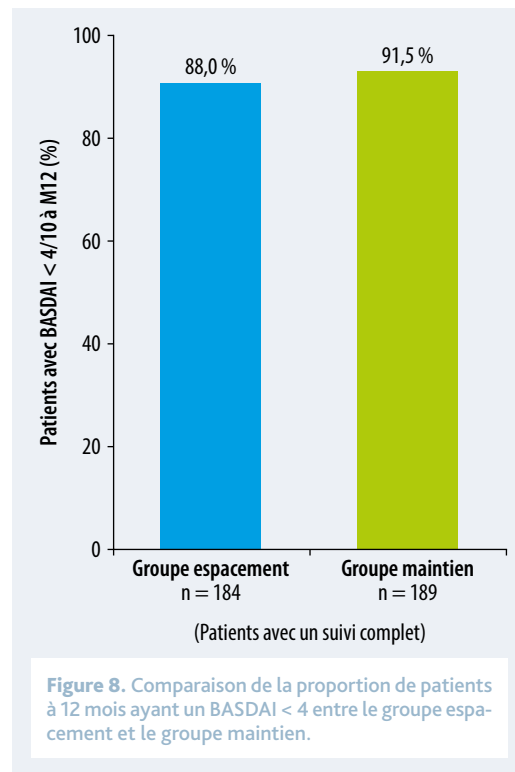
Par rapport au début de l'étude, les scores HAQ-DI ont diminué de manière plus signifi-



catif dans le groupe placebo (-0,30) que dans le groupe TMF (-0,07). Une différence similaire a été observée pour le score SPARCC *Enthesitis Index* (TMF : -1,9; sham : -4,3). Aucun effet indésirable grave n'a été détecté avec la TMF dans l'analyse de sécurité. La TMF en tant que traitement d'appoint au méthotrexate s'est révélée inférieure au traitement factice dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Espacement du biologique dans la spondyloarthrite axiale : données de l'étude française SPACING

De nombreuses études ont démontré qu'un arrêt brutal d'un anti-TNF après l'obtention de la rémission entraîne, dans la grande majorité des cas, une rechute de la maladie ; leur espacement semble donc plus judicieux. L'étude SPACING nous apporte de nouvelles données sur la possibilité d'un espacement du biologique (*abstr. OP0138*). Il s'agit d'une étude de non-infériorité, prospective et multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un espacement progressif des injections d'anti-TNF dans les spondyloarthrites axiales radiographiques (critères ASAS) contrôlées depuis au moins 6 mois (BASDAI < 4). Les patients étaient réévalués tous les 3 mois avec un protocole d'espacement prédéfini, qui prévoyait le retour au palier antérieur en cas de BASDAI > 4. Le critère principal était la proportion de patients à 12 mois ayant un BASDAI < 4. Sur les 398 patients inclus, (93,7 %) ont eu un suivi complet (*figure 8*). Le taux de poussées était similaire dans le groupe espacement et dans le groupe maintien, avec une régression de la poussée lors du retour au palier antérieur. À 12 mois, 88 % des patients du groupe espacement restaient en rémission (versus 91,5 % sous placebo), avec un traitement restant espacé



chez 80 % des patients. Cet essai confirme la faisabilité de la diminution progressive du TNFi dans les spondylarthrites axiales radiographiques contrôlées depuis au moins 6 mois. ■