

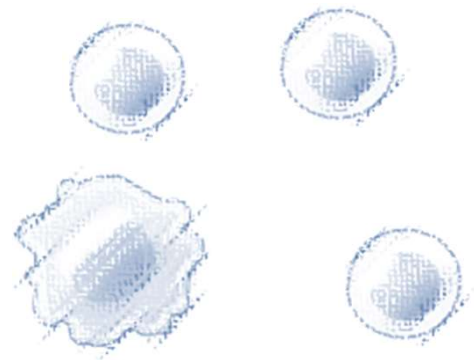
Physiopathologie de la PPR : De l'immunologie aux pistes thérapeutiques

Guillermo Carvajal Alegria

Université de Tours – UFR Médecine

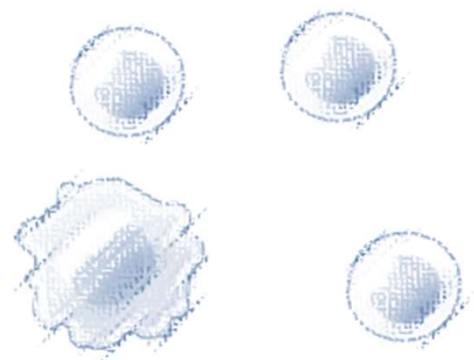
CHRU de Tours

guillermo.carvajal@univ-tours.fr



Liens d'intérêt

- Financier : Chugai, Novartis, Lilly, BMS, Fresenius-Kabi

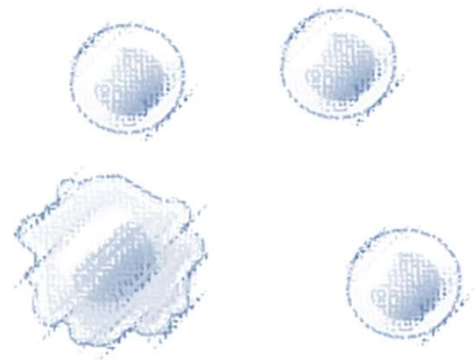




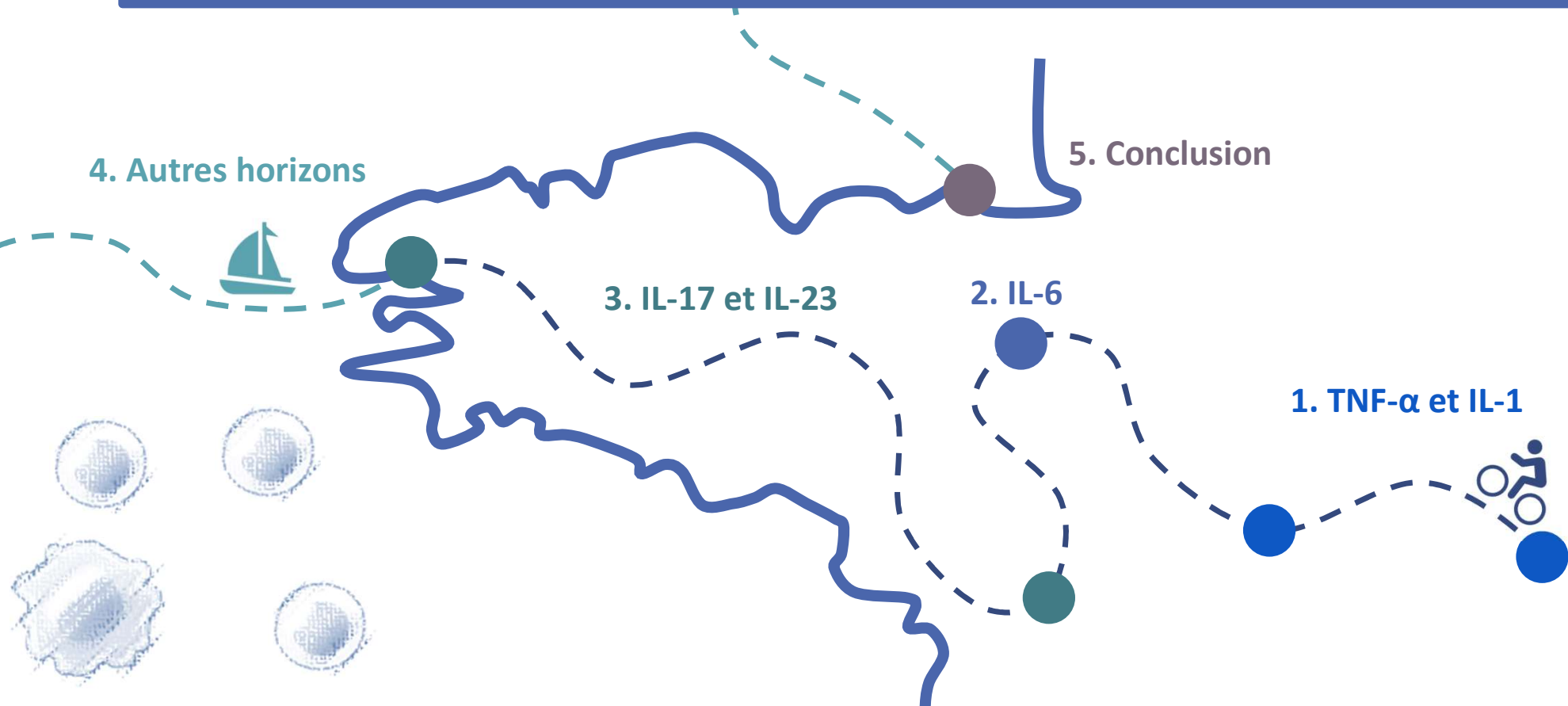
Rakic M. Arthritis and rheumatism, 1978

La PPR

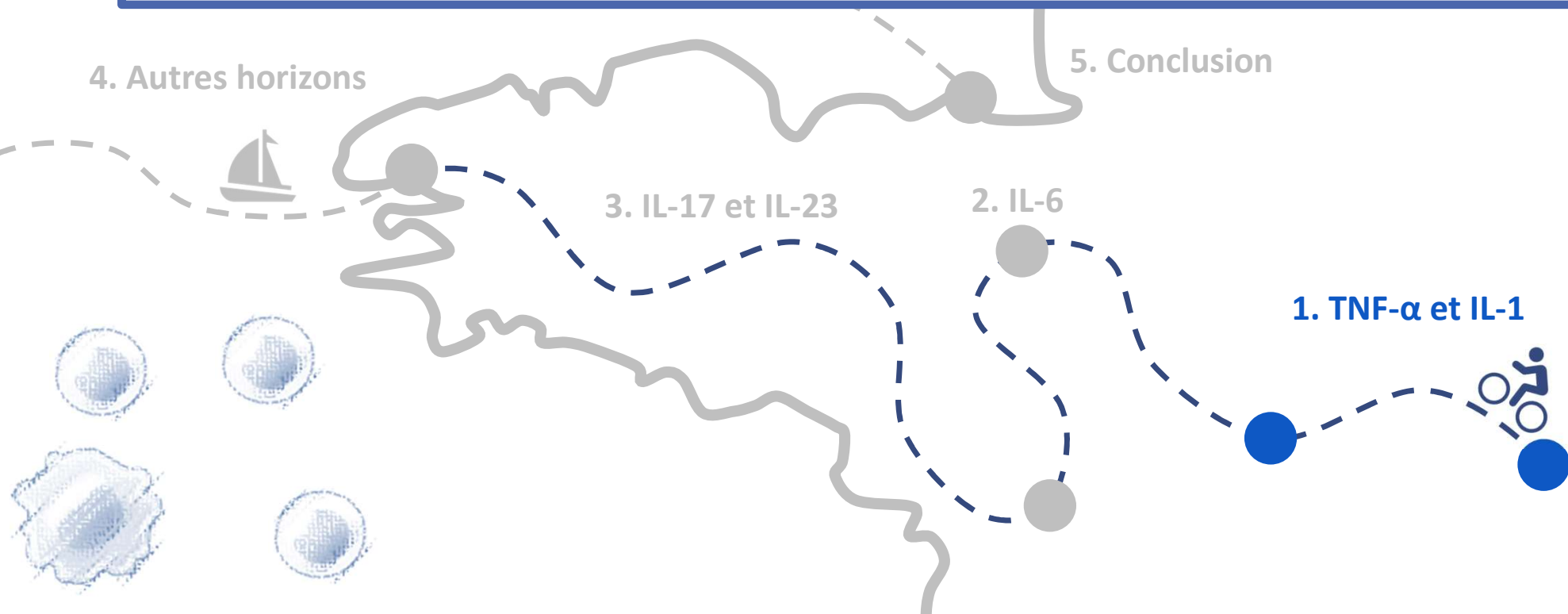
- Arthromyalgies des ceintures
- Syndrome inflammatoire
- > 50 ans
- Associée à l'artérite à cellules géantes
- Corticoïdes
- Muscle, bourses, tendons...
- IL-6, TNF α , IL-1...
- Senescence
- Auto-immun/inflammatoire ?
- Anti-IL-6R...



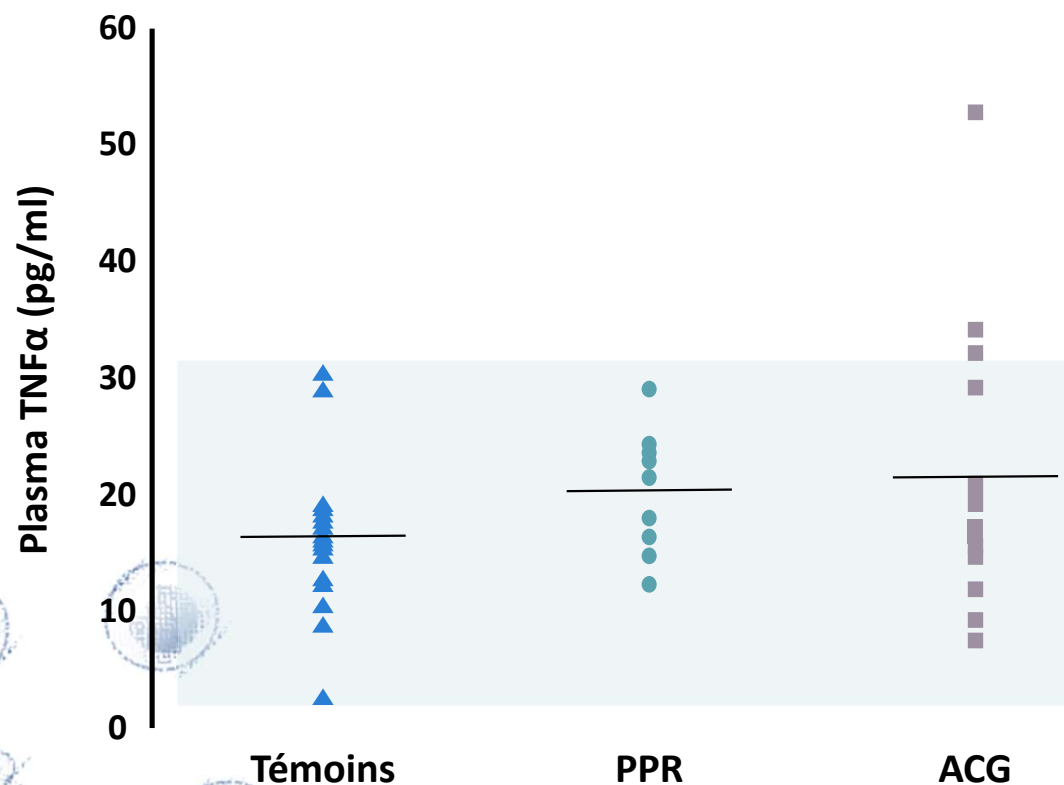
Agenda : trouver la voie...



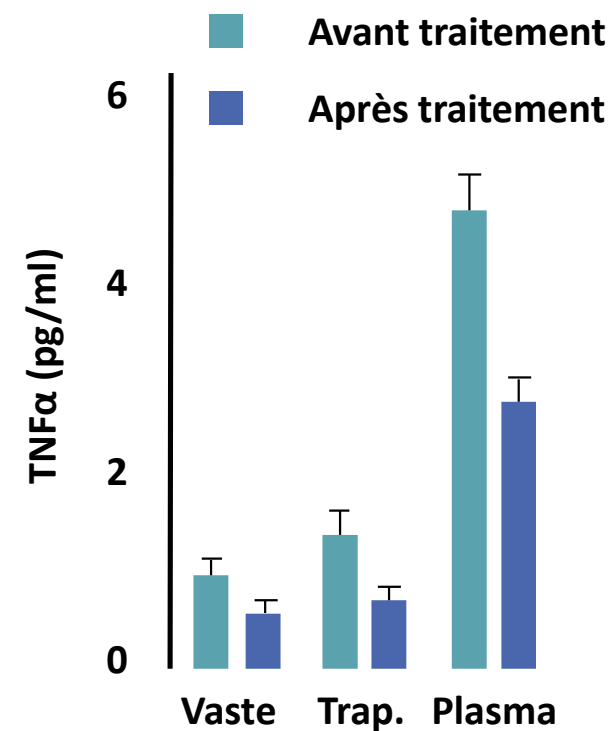
Le TNF- α et l'interleukine-1



Augmentation inconstante du TNF α



D'après Roche et al. Arthritis and Rheumatism 1993



D'après Kreiner et al. Arthritis and Rheumatology 2010

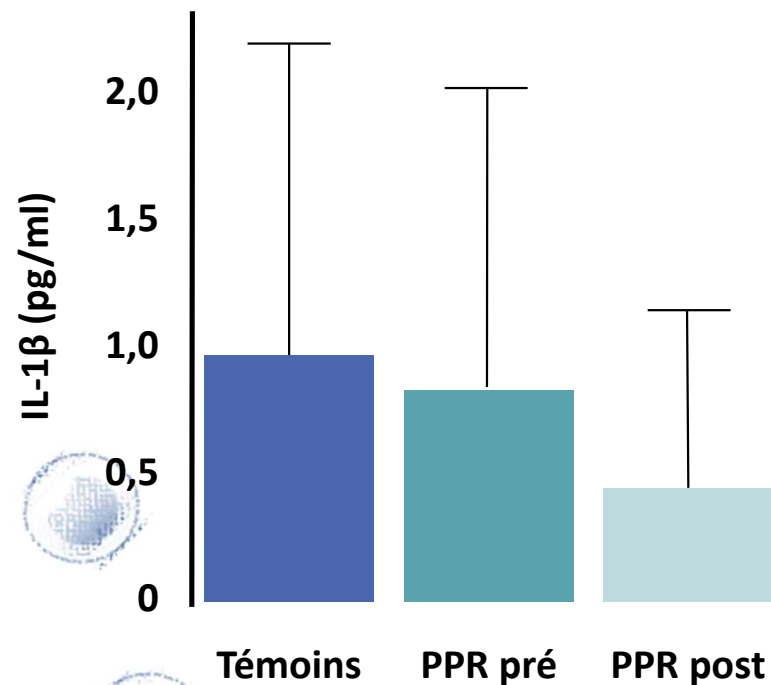
Et pas d'efficacité clinique

Auteur	Pathologie	Traitement	Méthode	Critère	p
Salvarani	PPR	IFX-51 pts	+CTC	sans rechute	NS
Kreiner	PPR	ETA- 20 pts	seul	DAS PPR	0,01 (J0-J15) Mais pas de différence significative avec le placebo

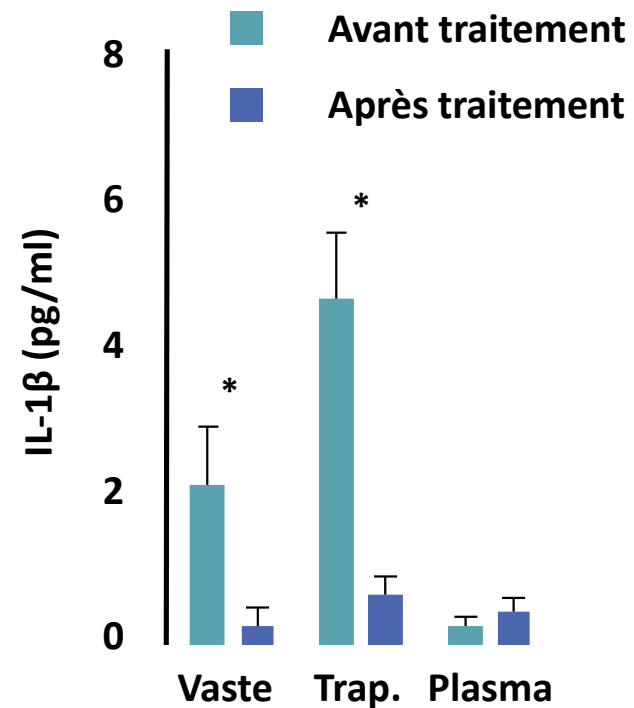
Salvarani et al Ann intern Med. 2007 May 1; 146 (9) : 631-9
Kreiner et al, A Res Ther 2010; 12(5) R176.

La voie du TNF α ne semble pas déterminante dans la physiopathologie de la PPR et son inhibition n'a pas démontré de bénéfice clinique.

L'IL-1 β : dans le sang et dans les muscles



D'après Alvarez-Rodríguez et al. *Annals of the rheumatic diseases* 2010

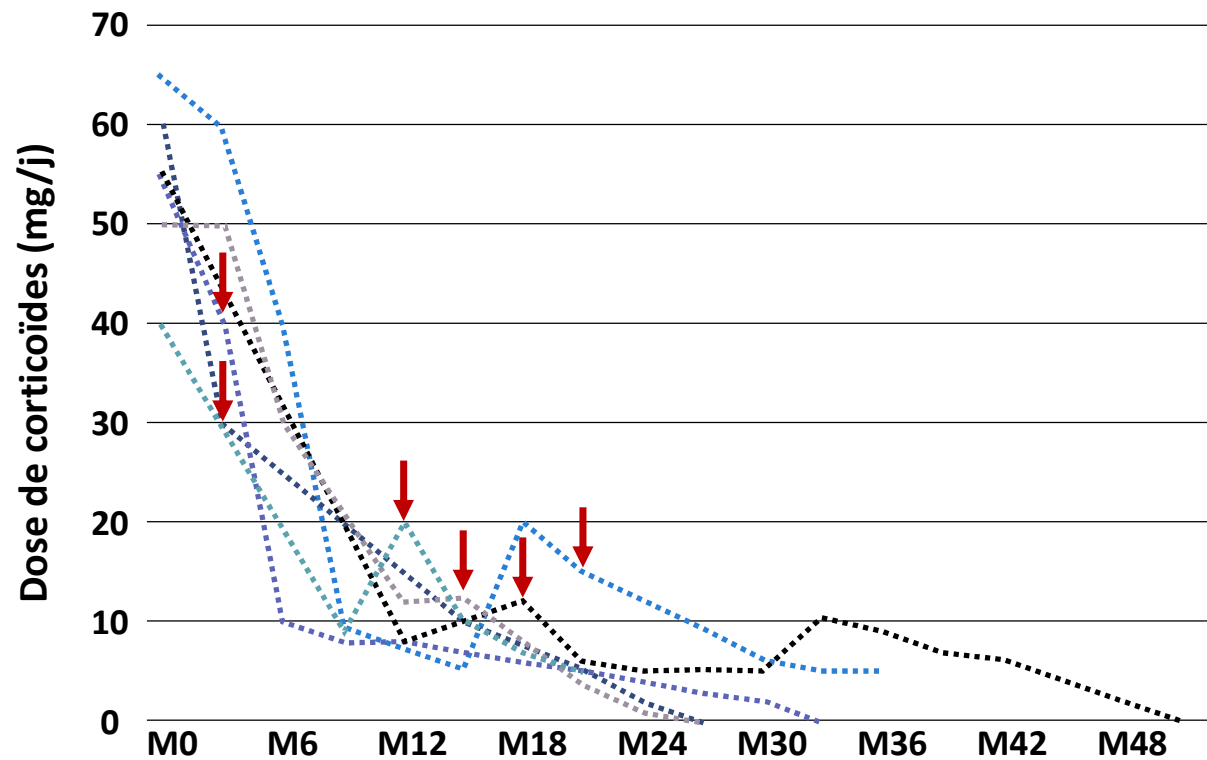


D'après Kreiner et al. *Arthritis and Rheumatology* 2010

Inhibition de l'IL-1 dans la PPR ?

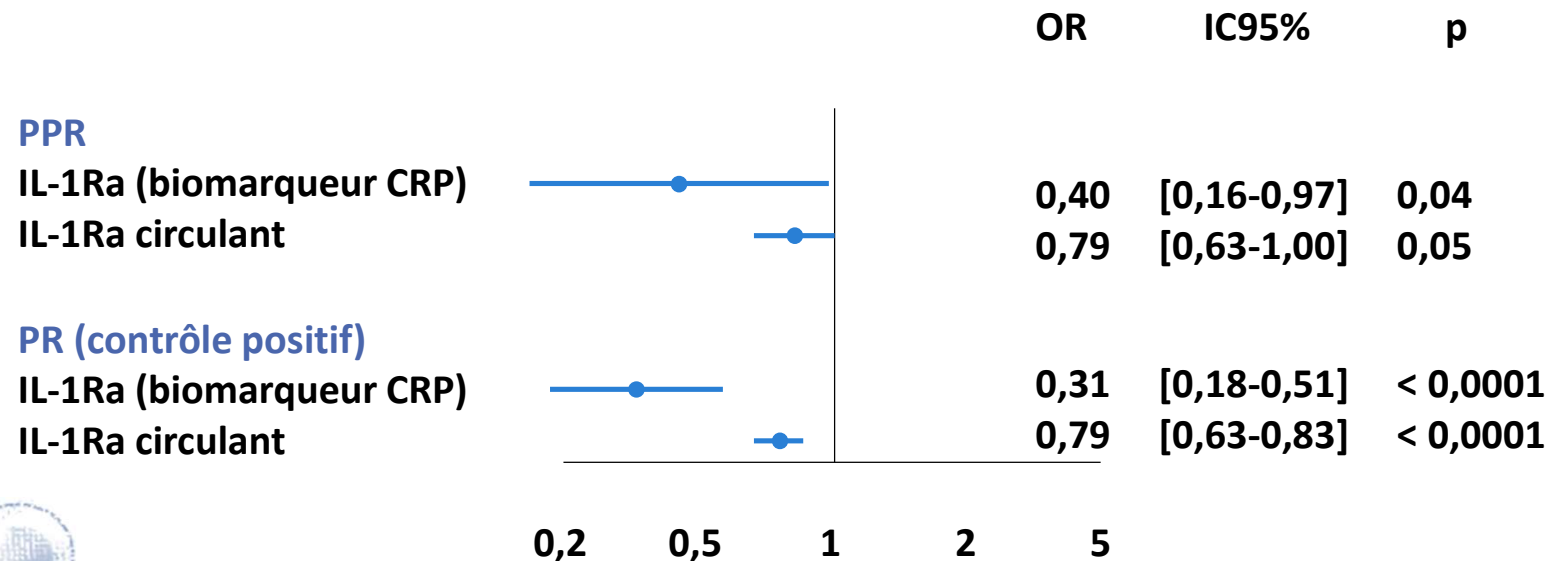
- Etude pilote, randomisée, simple aveugle
- 16 patients (6 secukinumab, 5 canakinumab, 5 corticoïdes)
- PMR-AS évalué après 2 semaines
- 3 perdus de vue
- Diminution du PMR-AS :
 - Secukinumab 52%
 - Canakinumab 65%
 - Corticoïdes 92%

Inhibition de l'IL-1 dans l'ACG ?



D'après Deshayes et al. Rheumatology 2022

Simulation de l'effet d'un agoniste IL-1Ra



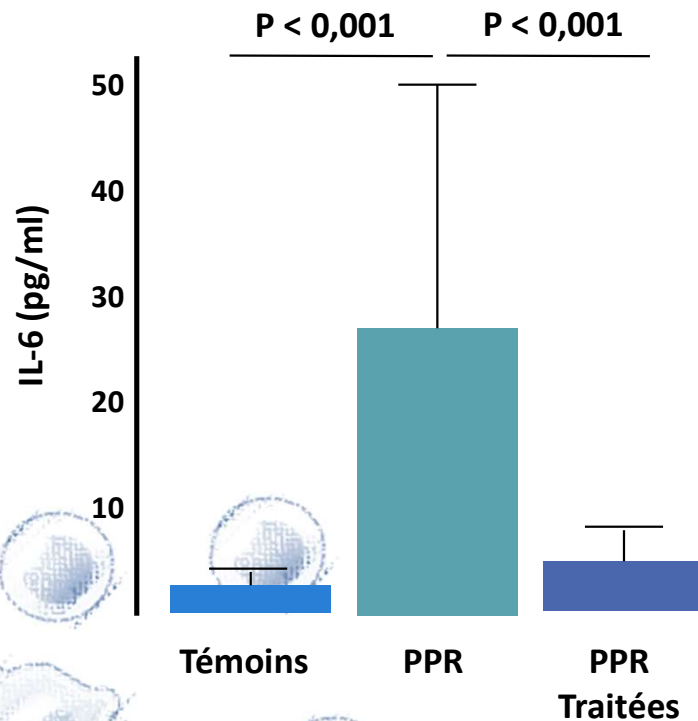
D'après Zhao et al. Rheumatology 2024

L'IL-1 est augmentée dans les tissus, mais pas dans le sang.
Son inhibition semble prometteuse mais nécessite une évaluation clinique adaptée.

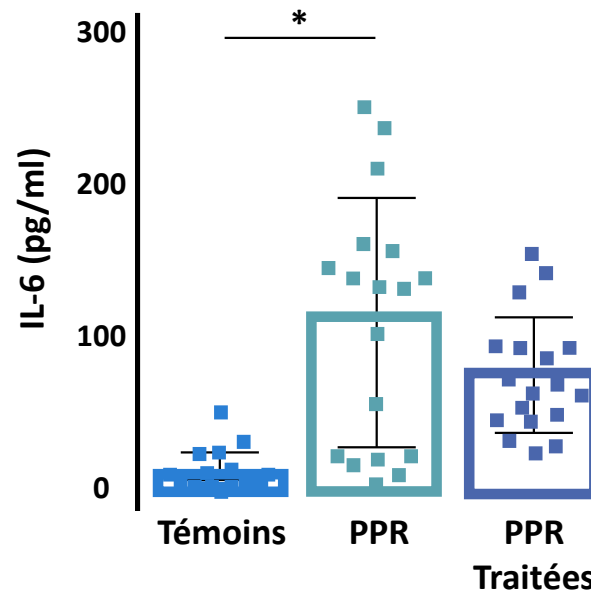
L'interleukine-6



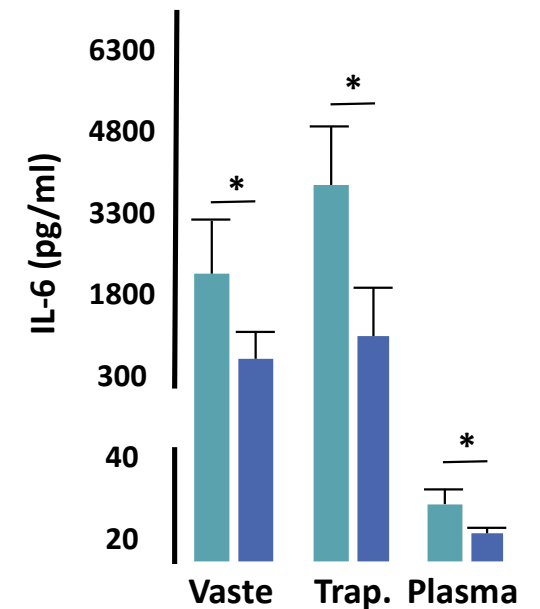
Augmentation de l'IL-6 dans le sang et le muscle



D'après Alvarez-Rodriguez et al.
Annals of the Rheumatic Diseases 2009



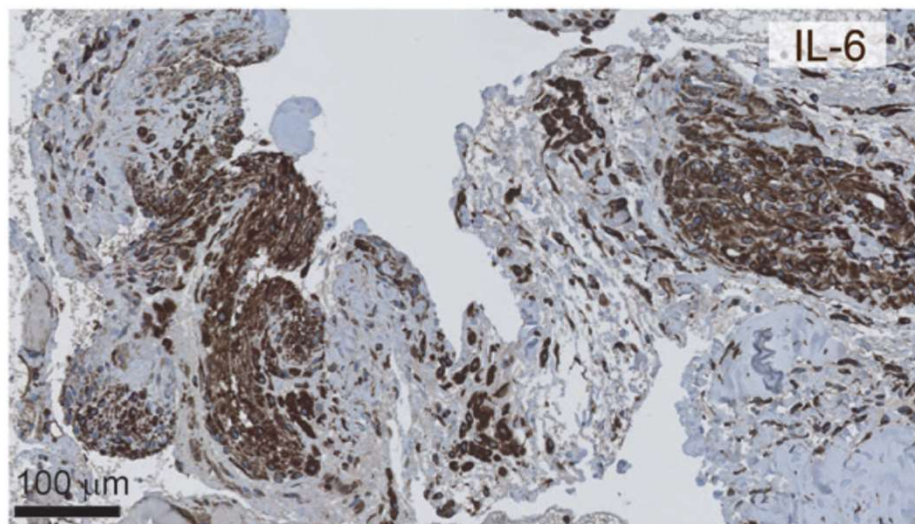
D'après Carvajal Alegria et al.
Rheumatology (Oxford) 2017



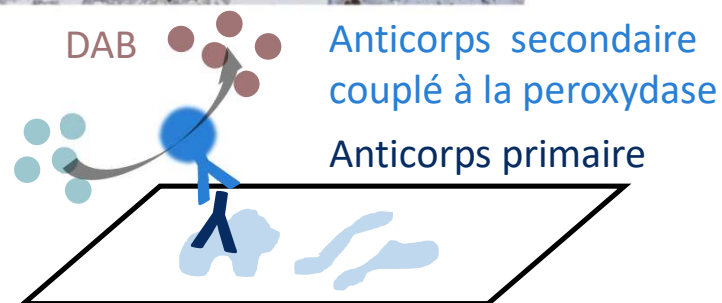
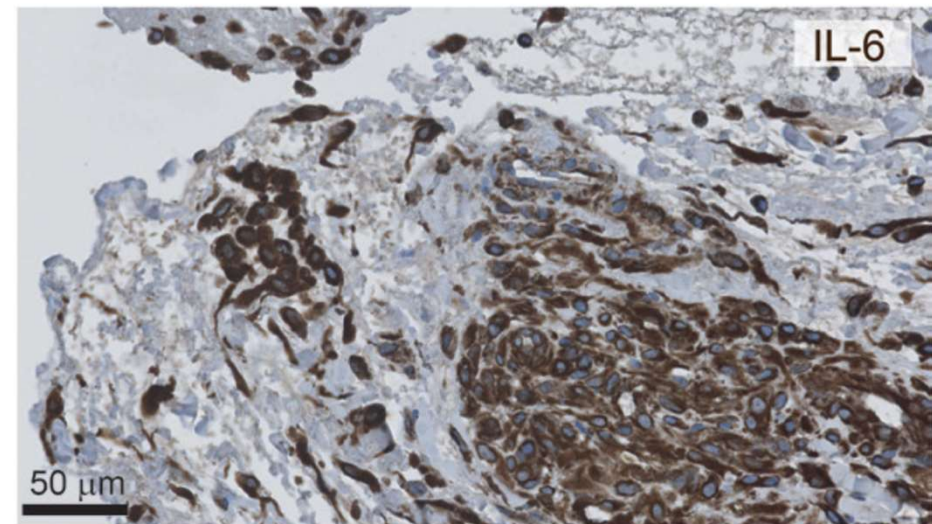
D'après Kreiner et al.
Arthritis and Rheumatology 2010

Présence d'IL-6 dans les BSAD

A



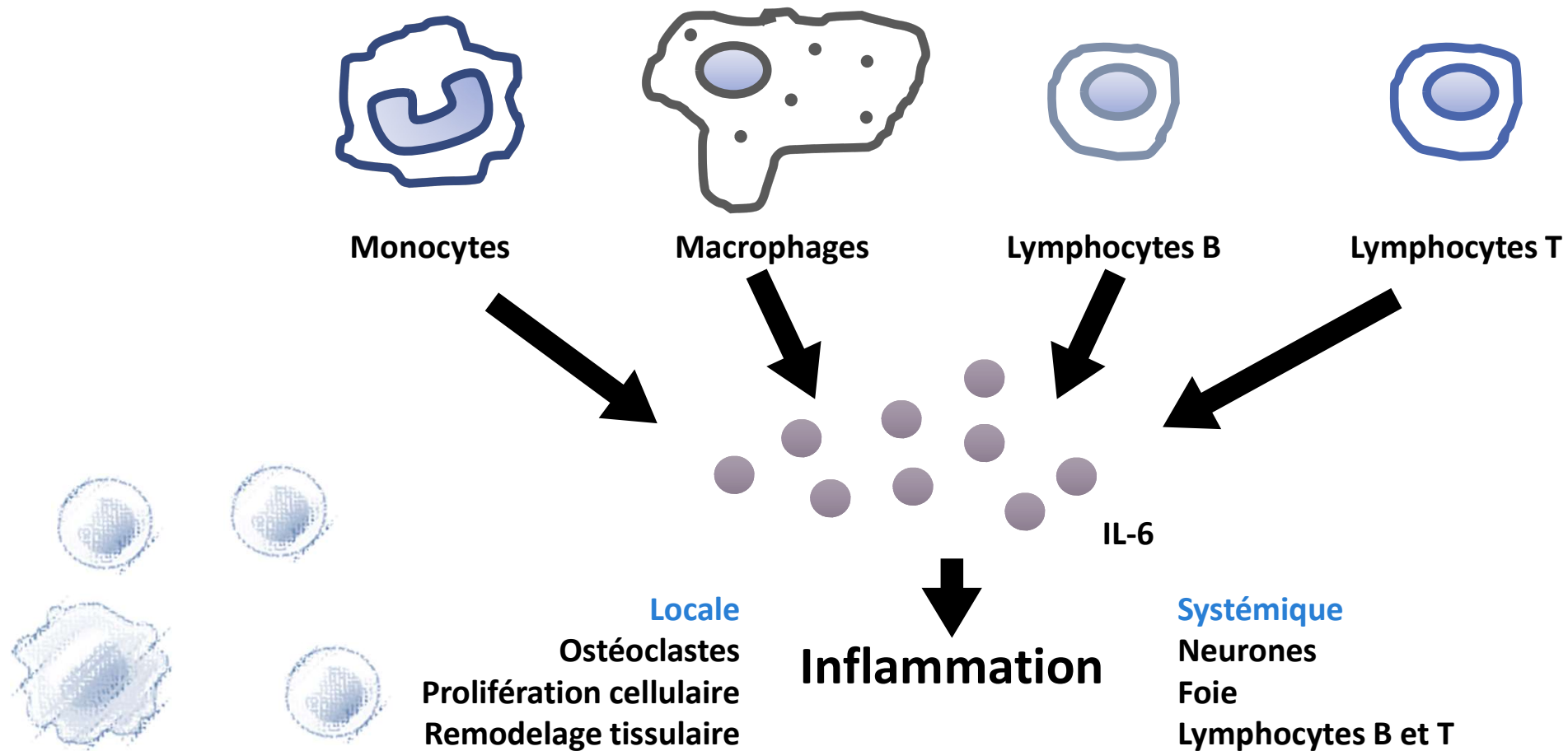
B



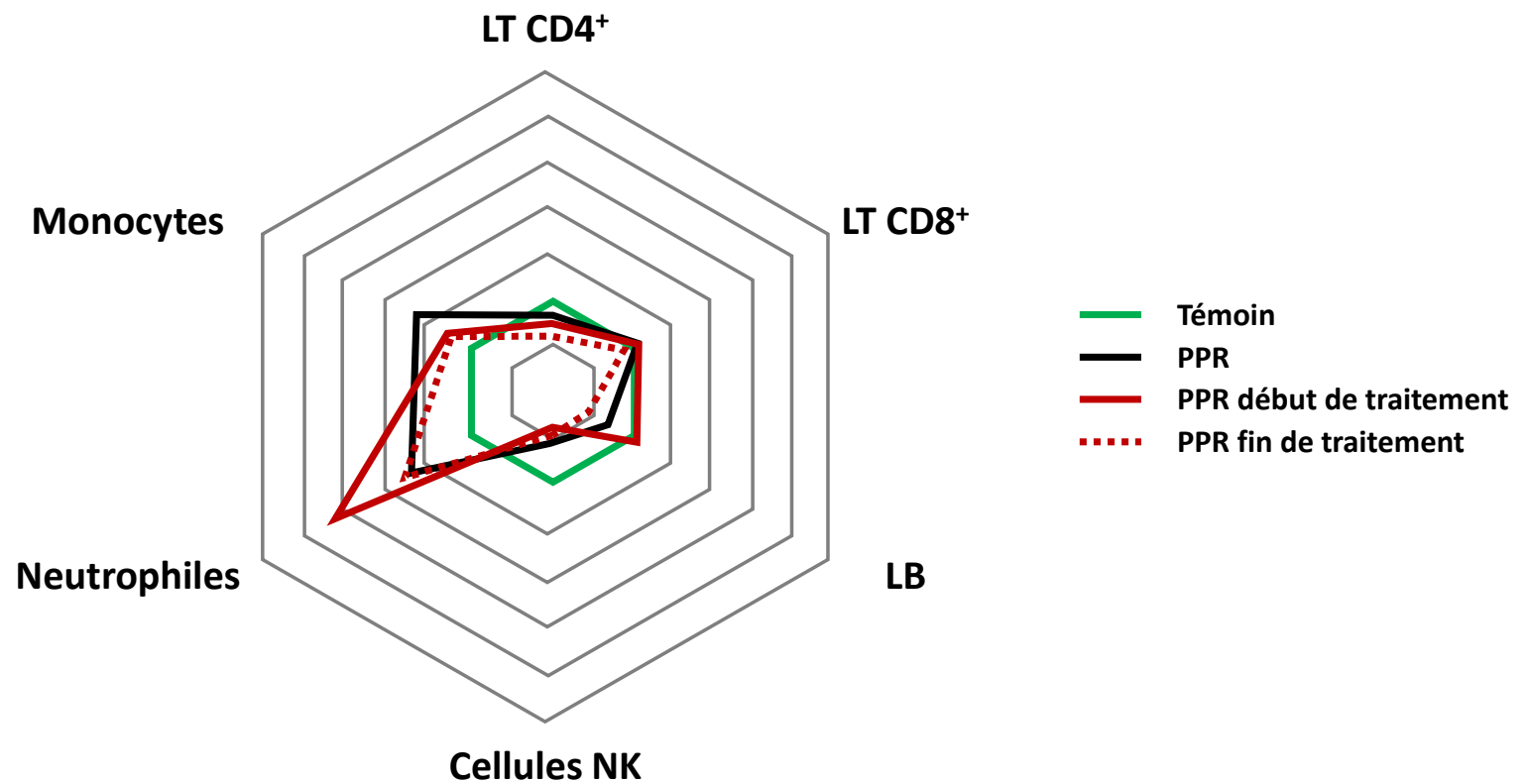
4 Femmes ; 72 ans ; CRP 67 mg/l
ACG éliminée par imagerie
Krenn 2,5

D'après Jiemy et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2022

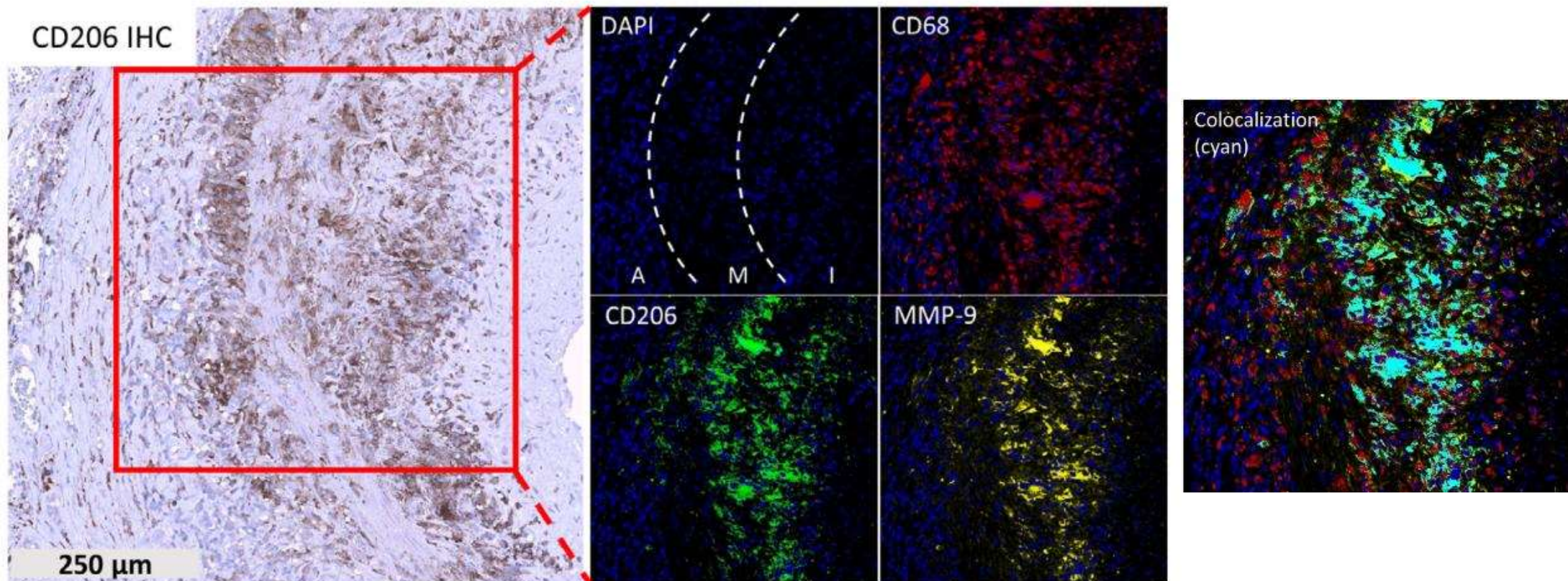
L'IL-6 : une cytokine pléiotrope



Augmentation des monocytes dans le sang

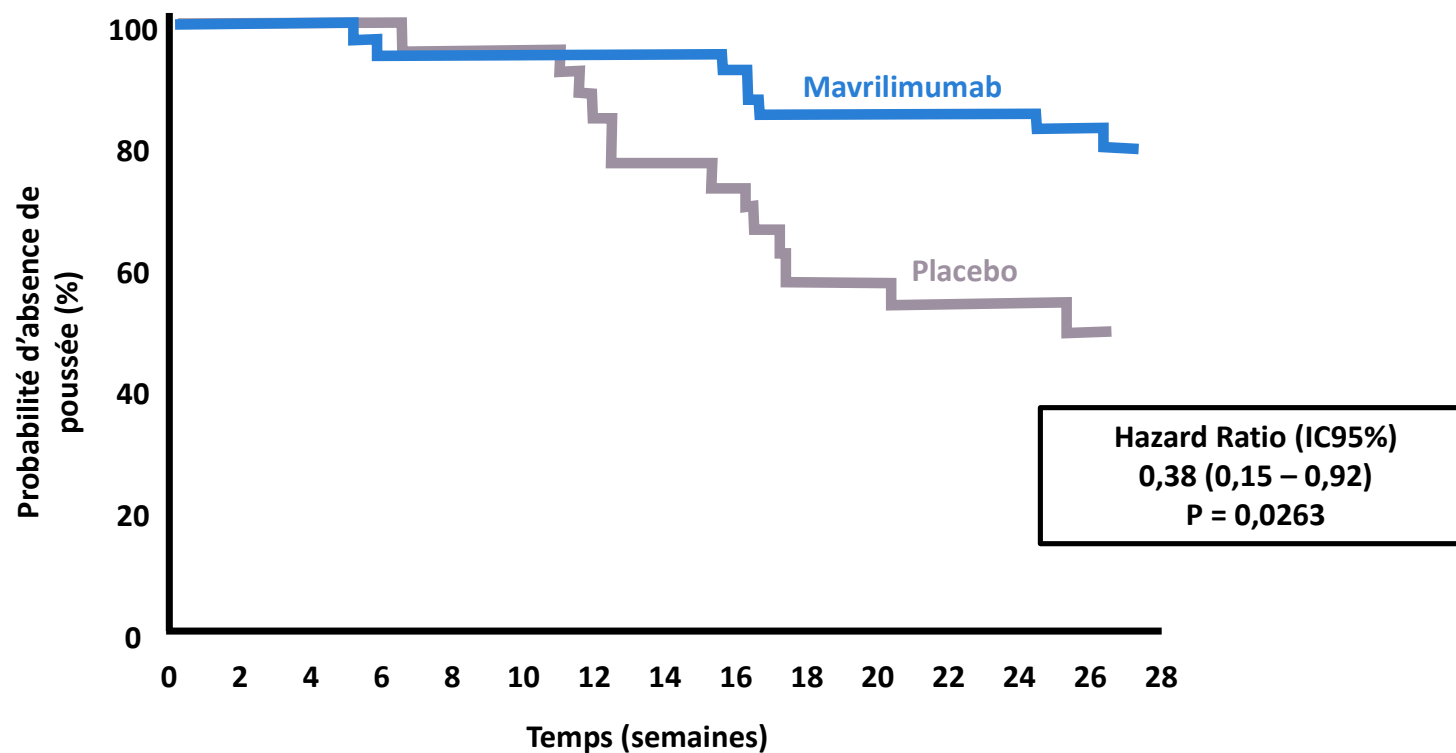


Rôle des macrophages dans l'ACG

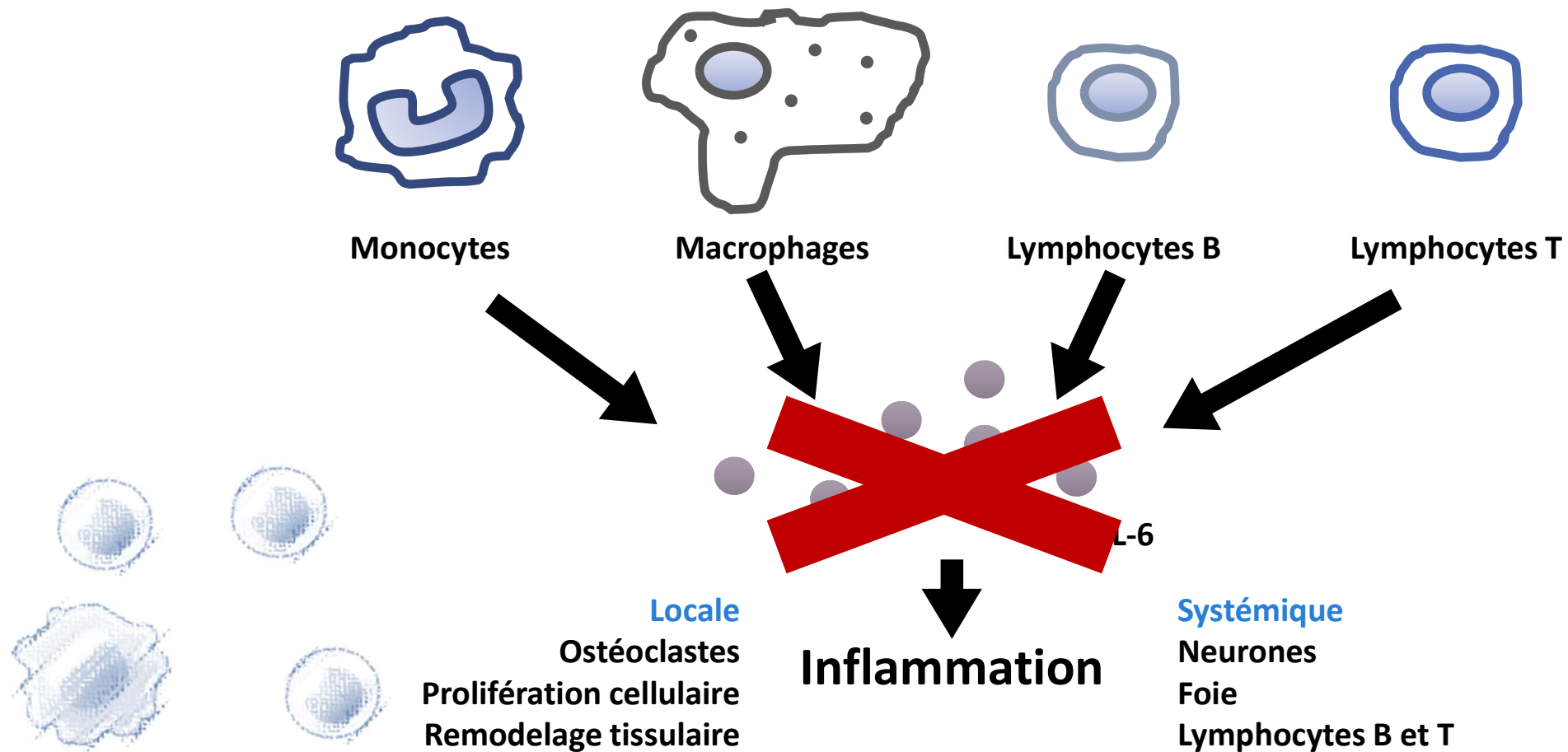


D'après Jiemy et al. Clinical and Translational Immunology 2020

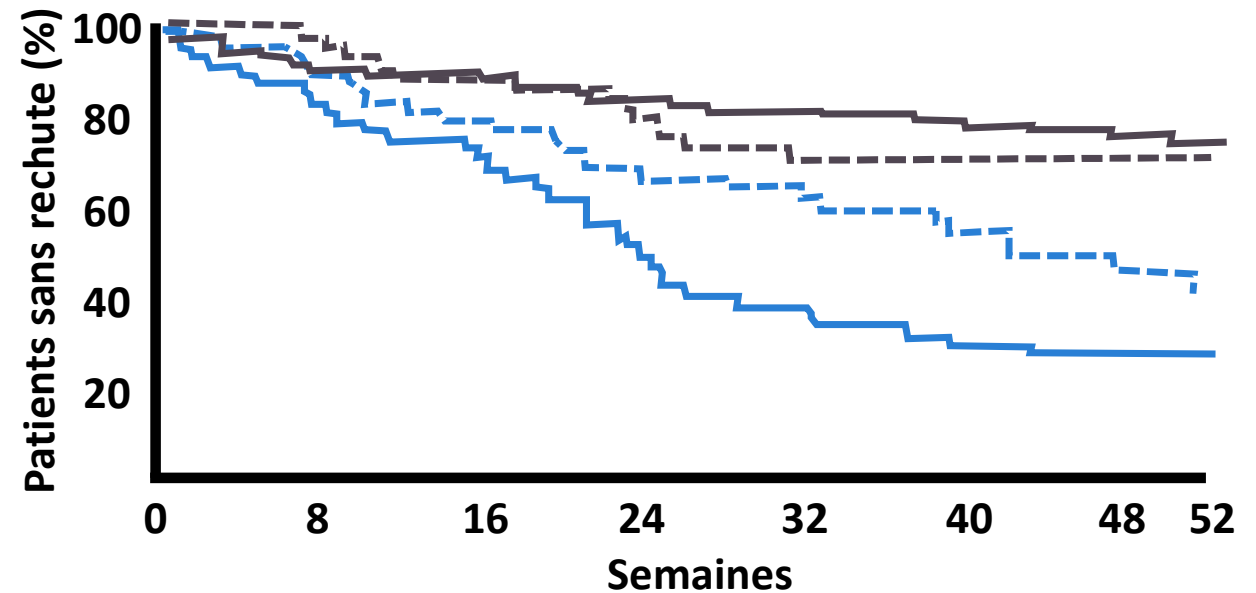
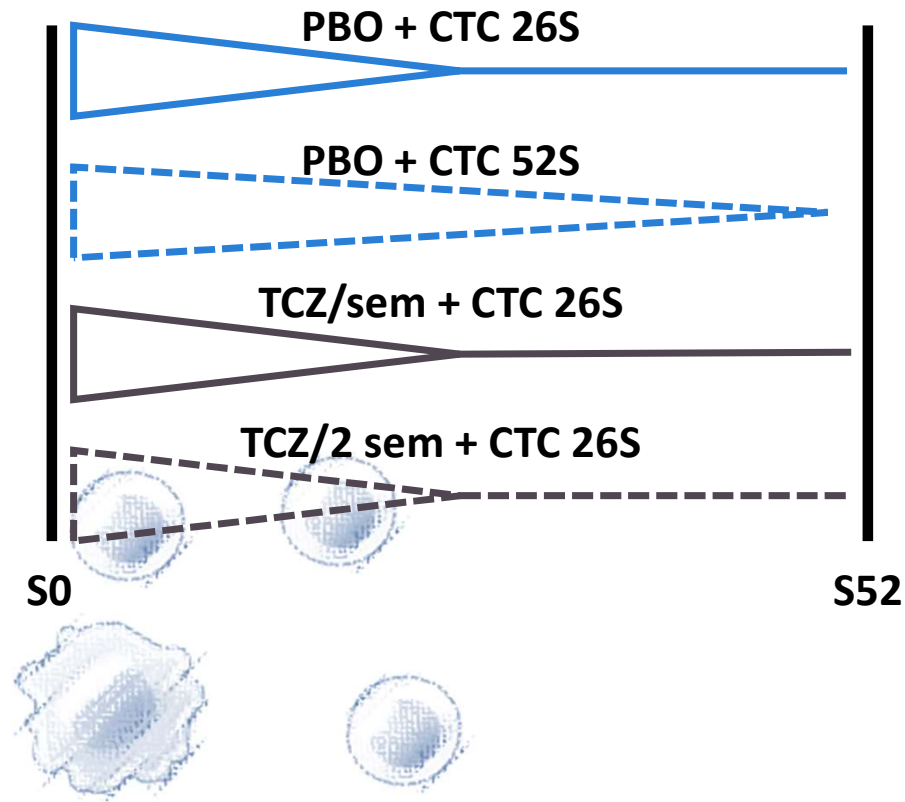
Phase 2 du mavrilimumab dans l'ACG



Efficacité du blocage de l'IL-6 ?



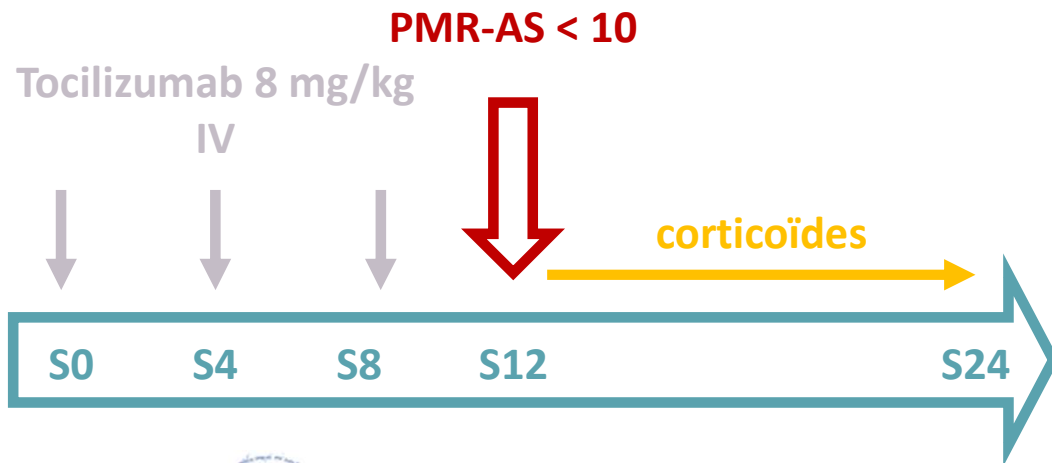
Tocilizumab dans l'ACG : GIACTA



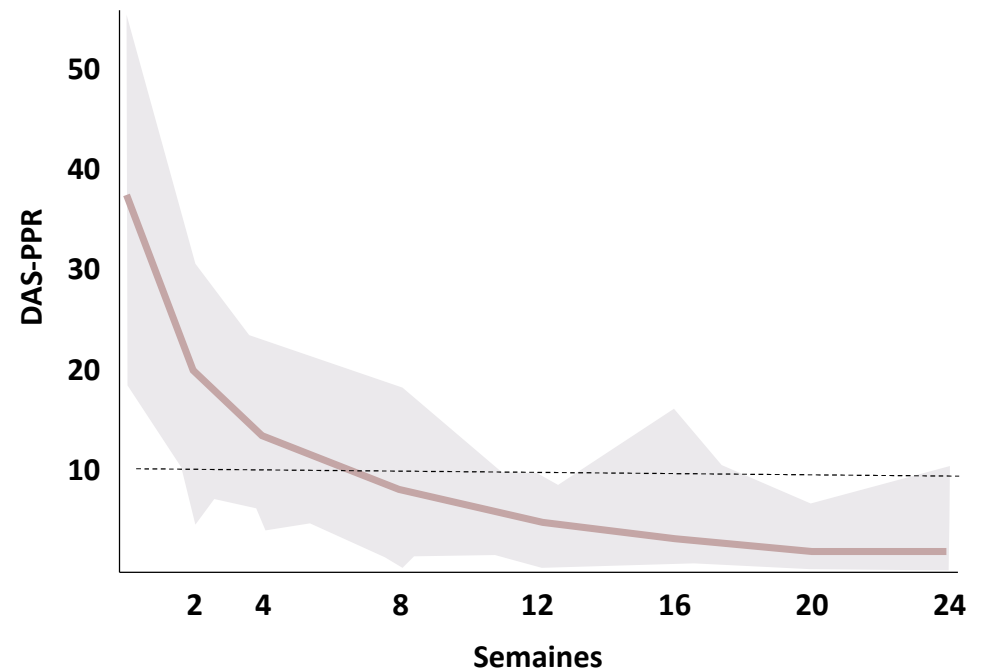
D'après Stone et al. The New England Journal of Medicine 2017

Tocilizumab dans la PPR : TENOR

18 PPR débutantes non traitées



- ❖ 2 rechutes à distance
- ❖ 9 arrêt des corticoïdes à S24

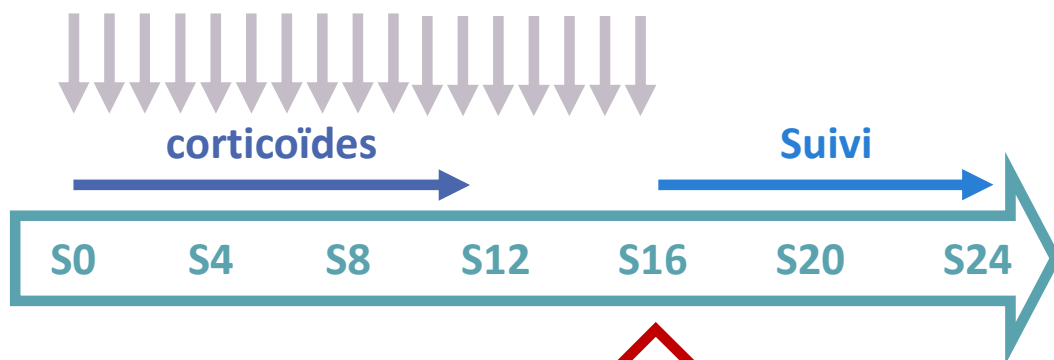


D'après Devauchelle-Pensec et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016

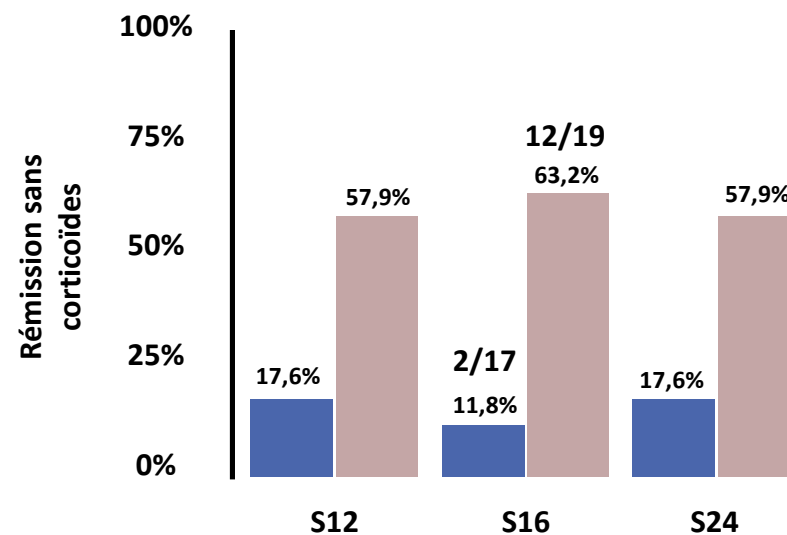
Tocilizumab dans la PPR : PMR-SPARE

36 PPR débutantes non traitées

Tocilizumab 162 mg SC
ou placebo



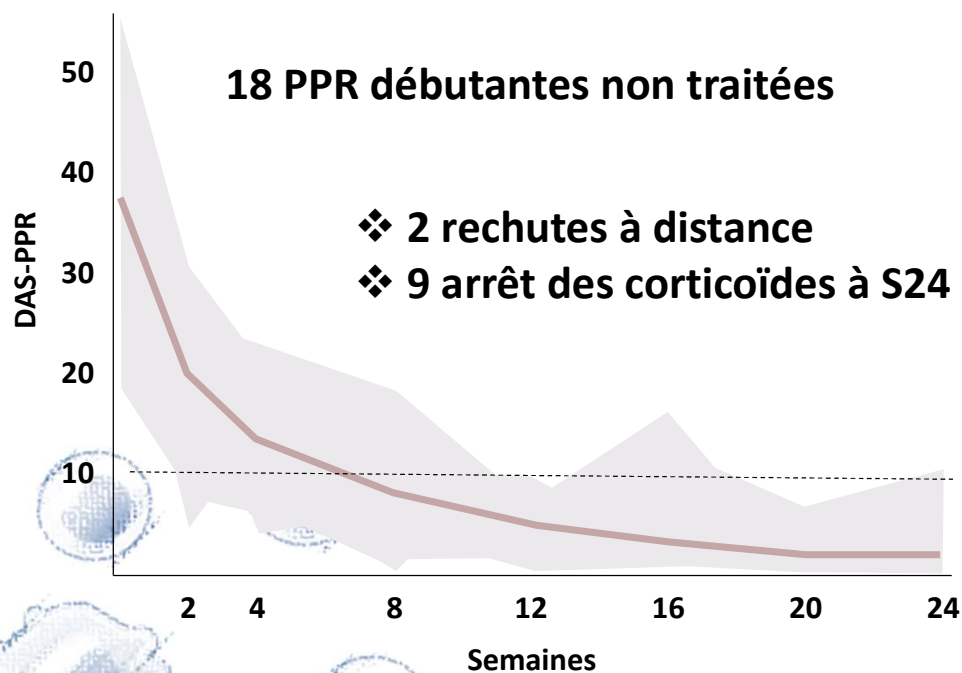
**Rémission sans
corticoïdes**



D'après Boneli et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022

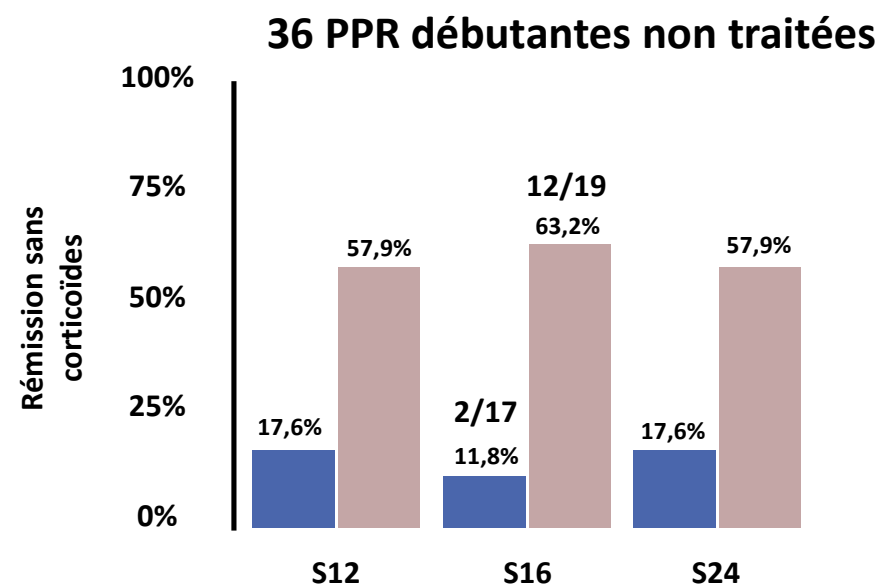
Tocilizumab dans la PPR Récente

TENOR



D'après Devauchelle-Pensec et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016
Et Carvajal Alegria et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatology* 2020

PMR-SPARE



D'après Boneli et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022

Tocilizumab dans la PPR corticodépendante : SEMAPHORE

100 PPR corticodépendantes

Tocilizumab 8 mg/kg
mg IV ou placebo

corticoïdes

S0 S4 S8 S12 S16 S20 S24 S32

DAS-PPR <10

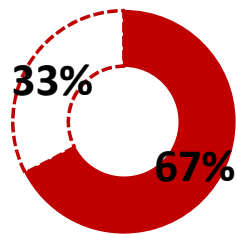
ET [Corticoïdes $\leq$ 5 mg/j OU diminution de
plus de 10 mg/j entre S0 et S24]

D'après Devauchelle-Pensec et al. JAMA 2022;328(11):1053-1062.

Tocilizumab dans la PPR corticodépendante : SEMAPHORE

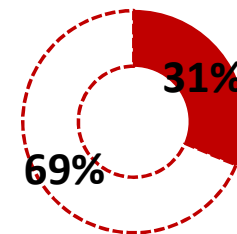
100 PPR corticodépendantes

TOCILIZUMAB



Risque relatif ajusté
2,3 (1,5 – 3,6) $p < 0,001$

PLACEBO

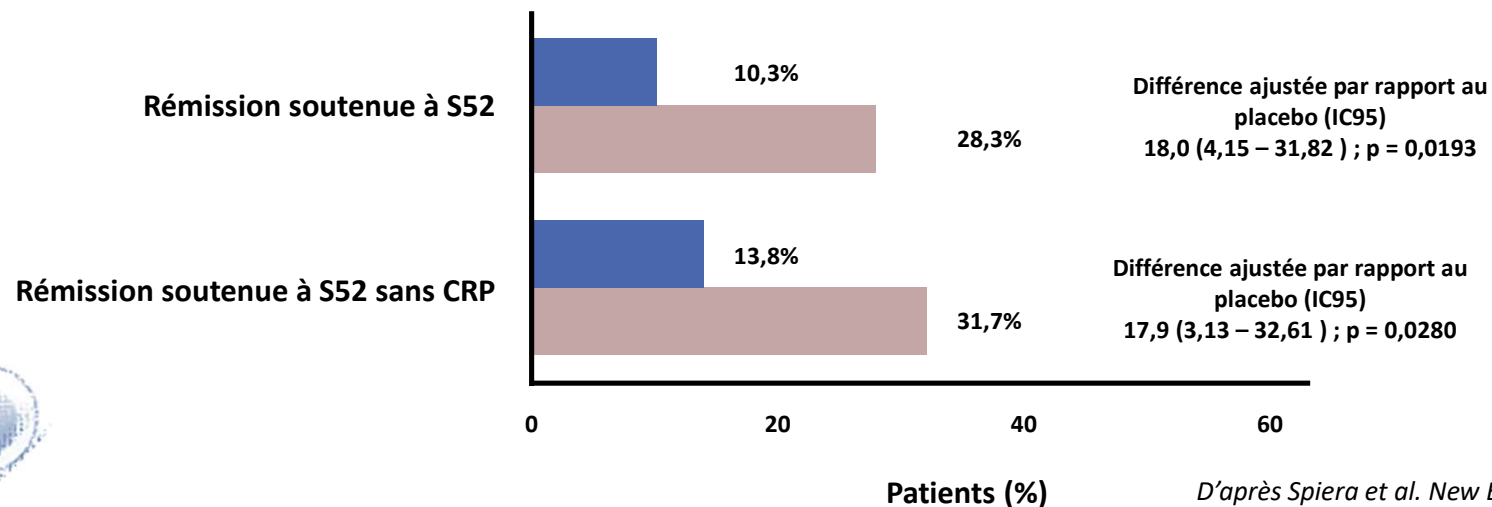


DAS-PPR <10
ET [Corticoïdes ≤ 5 mg/j OU diminution de plus de 10 mg/j entre S0 et S24]

D'après Devauchelle-Pensec et al. JAMA 2022;328(11):1053-1062.

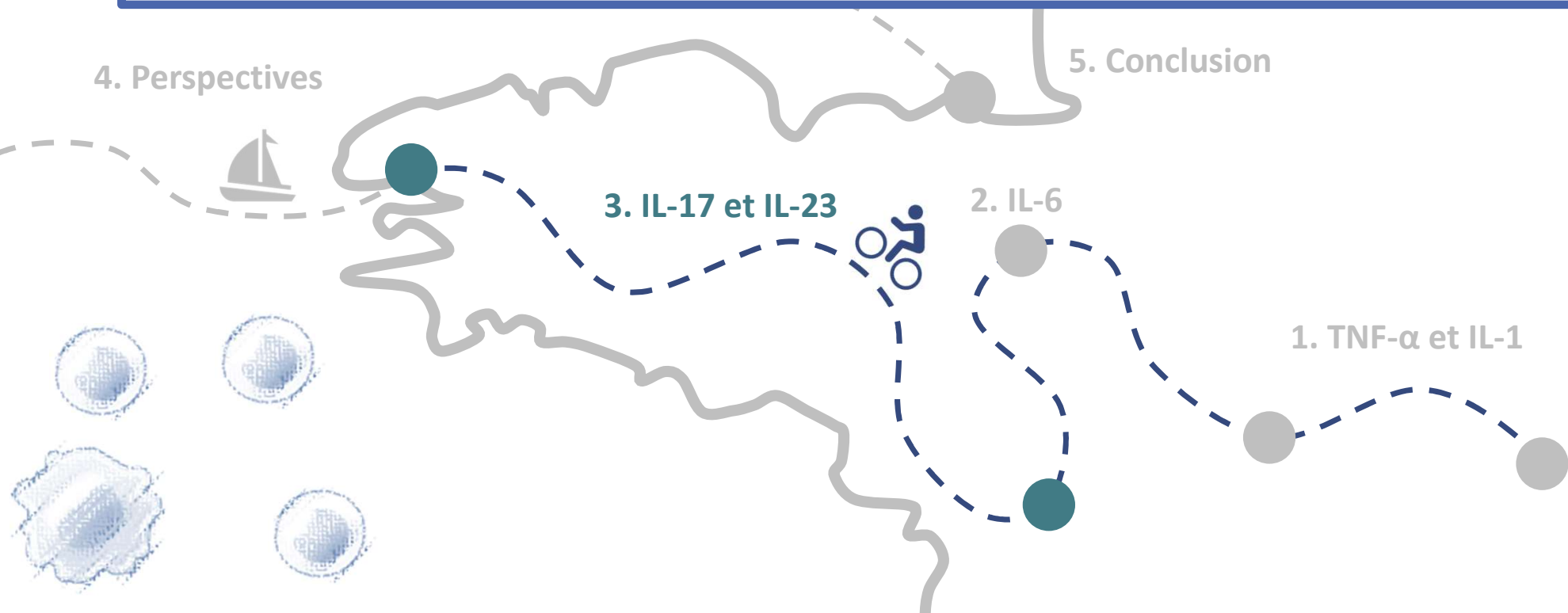
Sarilumab dans la PPR : SAPHYR

- Placebo + décroissance de la corticothérapie sur 52 semaines (n = 58)
- Sarilumab 200 mg / 2 sem + décroissance de la corticothérapie sur 14 semaines (n = 60)

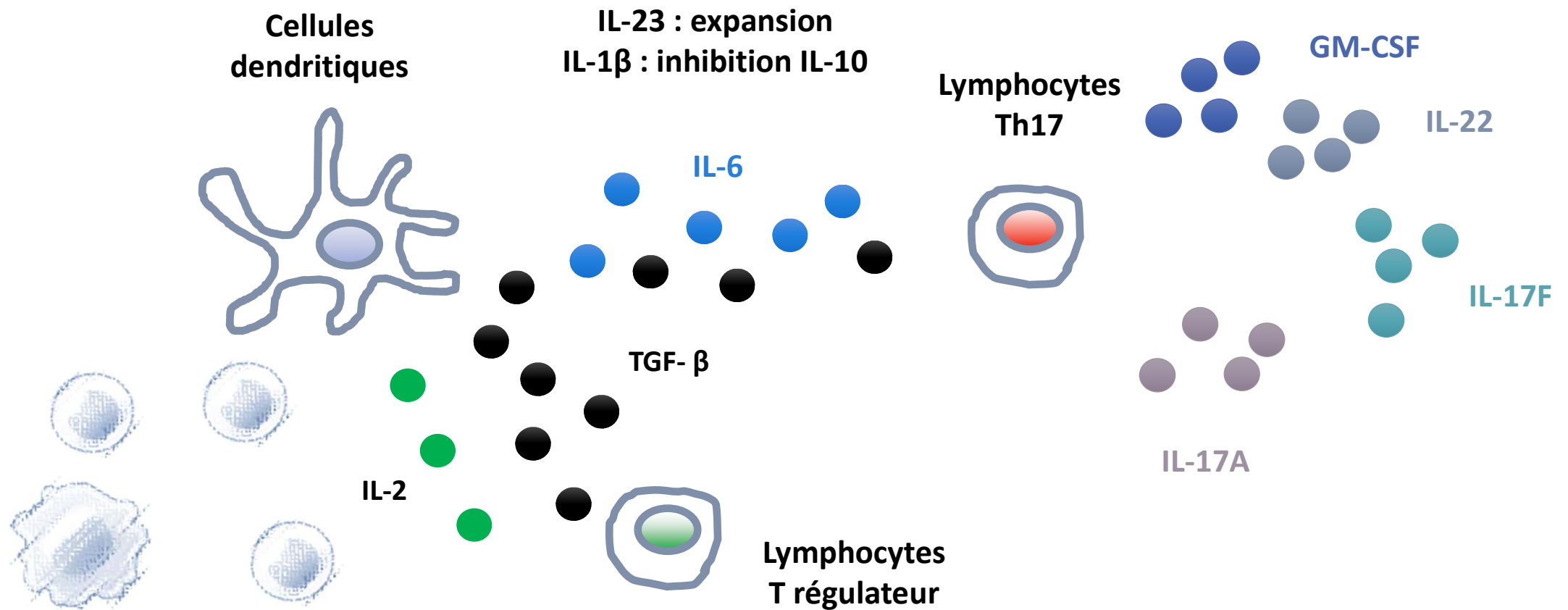


L'IL-6 est augmentée dans le sang et dans les tissus et semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de la PPR.
Le blocage de l'IL-6R est efficace dans l'ACG et dans la PPR.

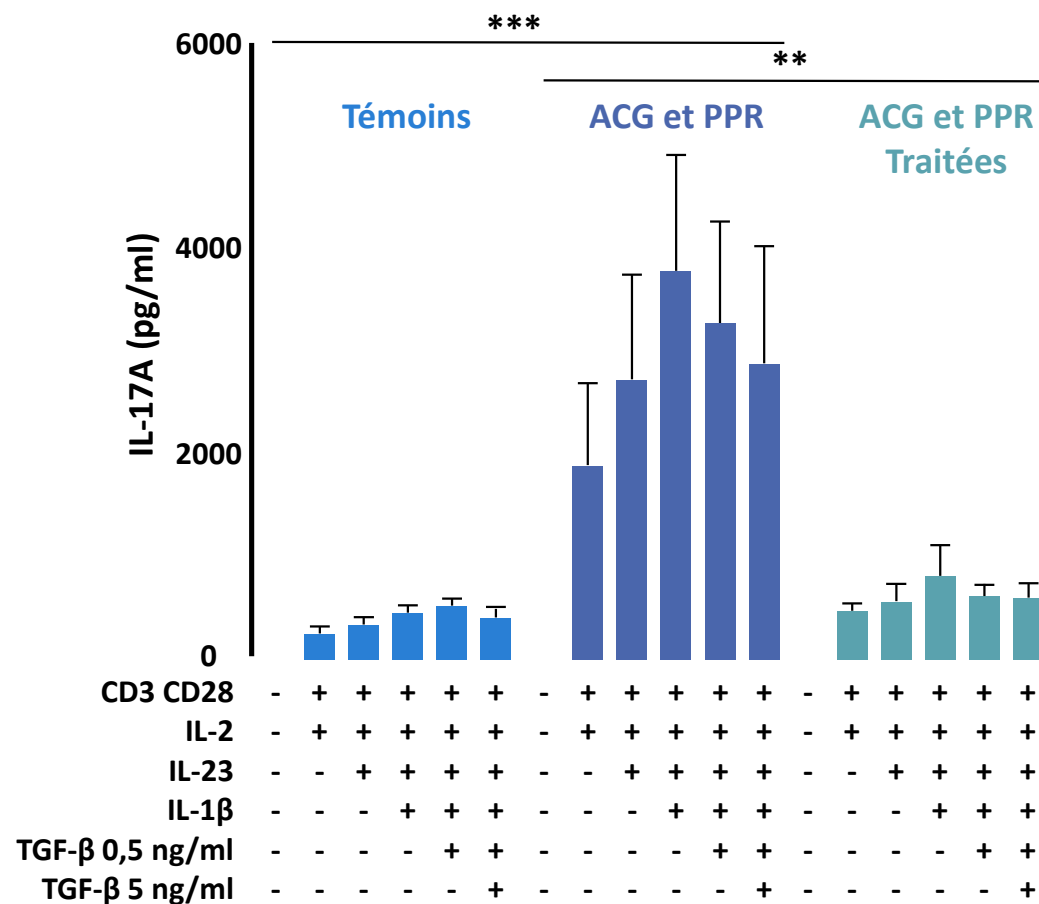
La voie de l'interleukine-17 (IL-17 et IL-23)



Voie Th17

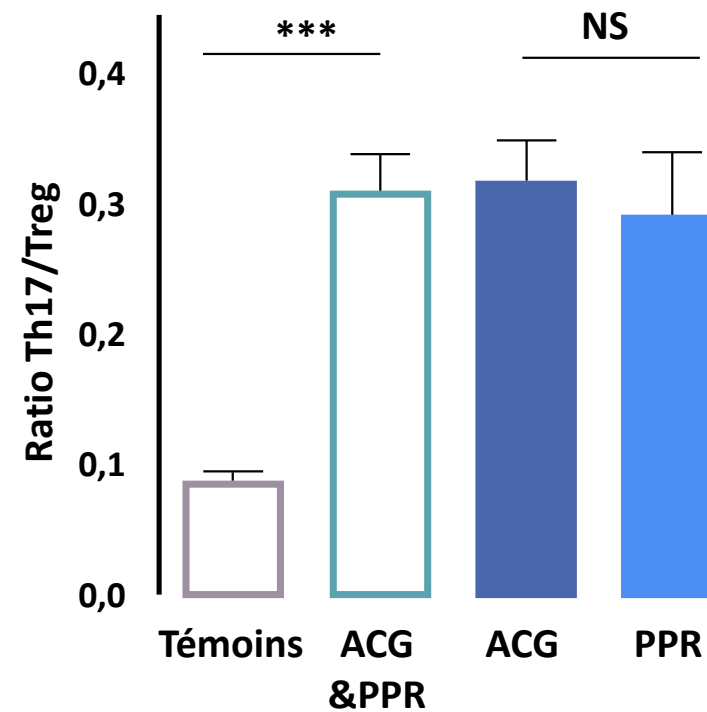


Production d'IL-17 par les lymphocytes T

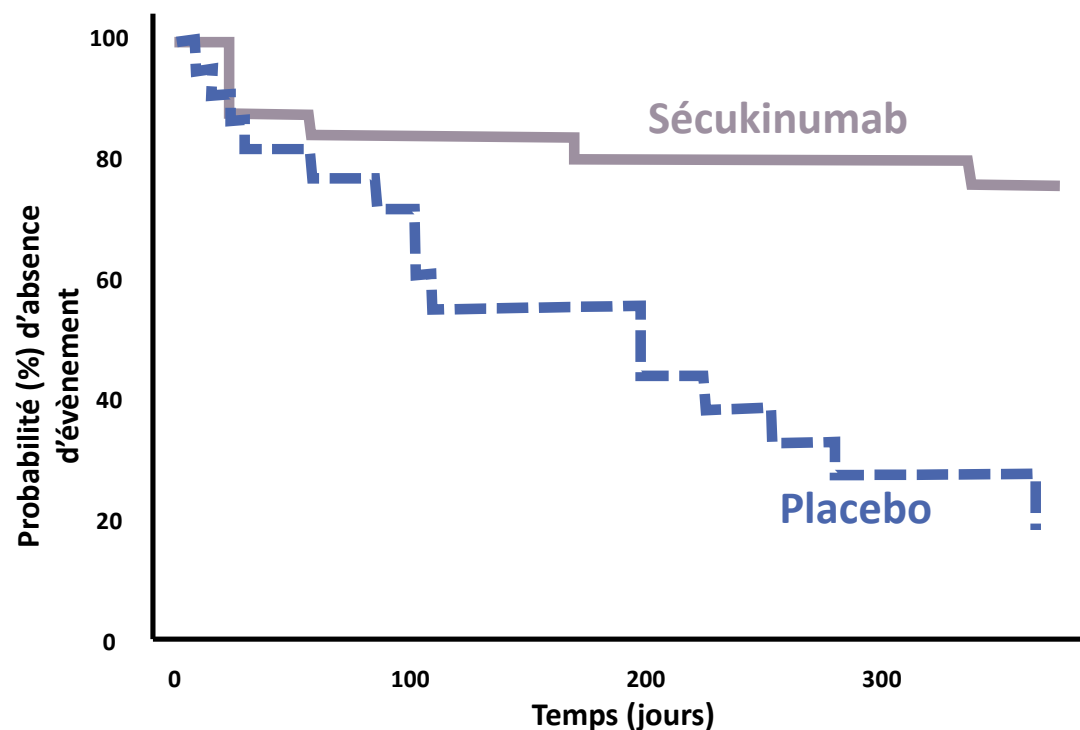
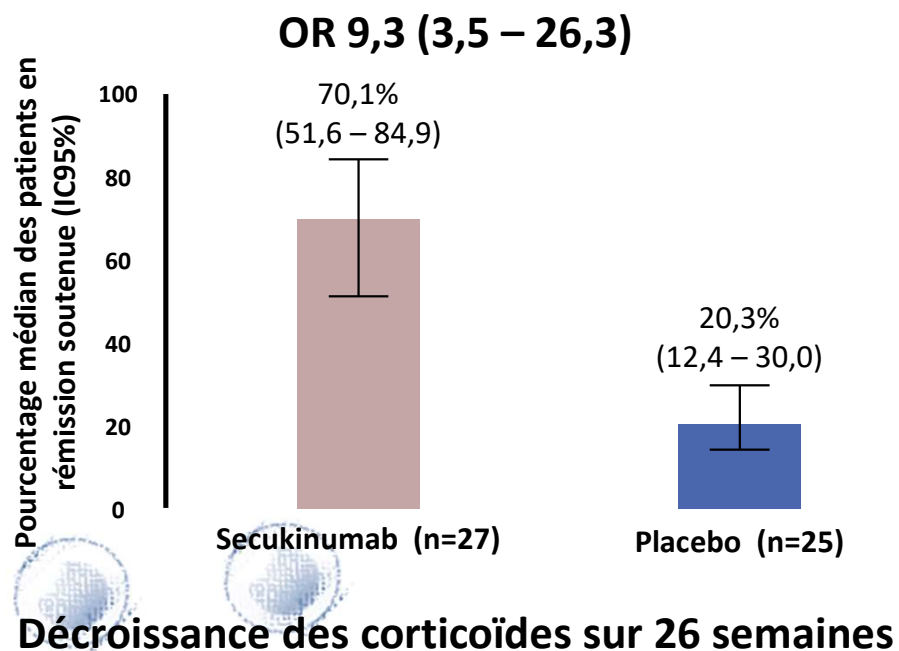


D'après Samson et al. Arthritis and Rheumatism 2012

Déséquilibre pro-inflammatoire



Inhibition de l'IL-17 dans l'ACG



D'après Venhoff et al. ACR Congress 2021 L19

Les données sur le rôle de la voie Th17 se multiplient.
Et une l'inhibition de l'IL-17 (A) est possiblement efficace.

Inhibition de l'IL-23 dans l'ACG

Guselkumab

- Phase 2
- 51 participants
- Aveugle
- Sevrage corticoïdes en 26S
- Industrielle
- NCT04633447

Ustekinumab

- Phase 2
- 38 participants
- Ouvert
- Sevrage corticoïdes
- CHU Dijon
- NCT03711448

Peu de données sur le rôle de l'IL-23.
Mais des essais cliniques sont en cours.

D'autres horizons

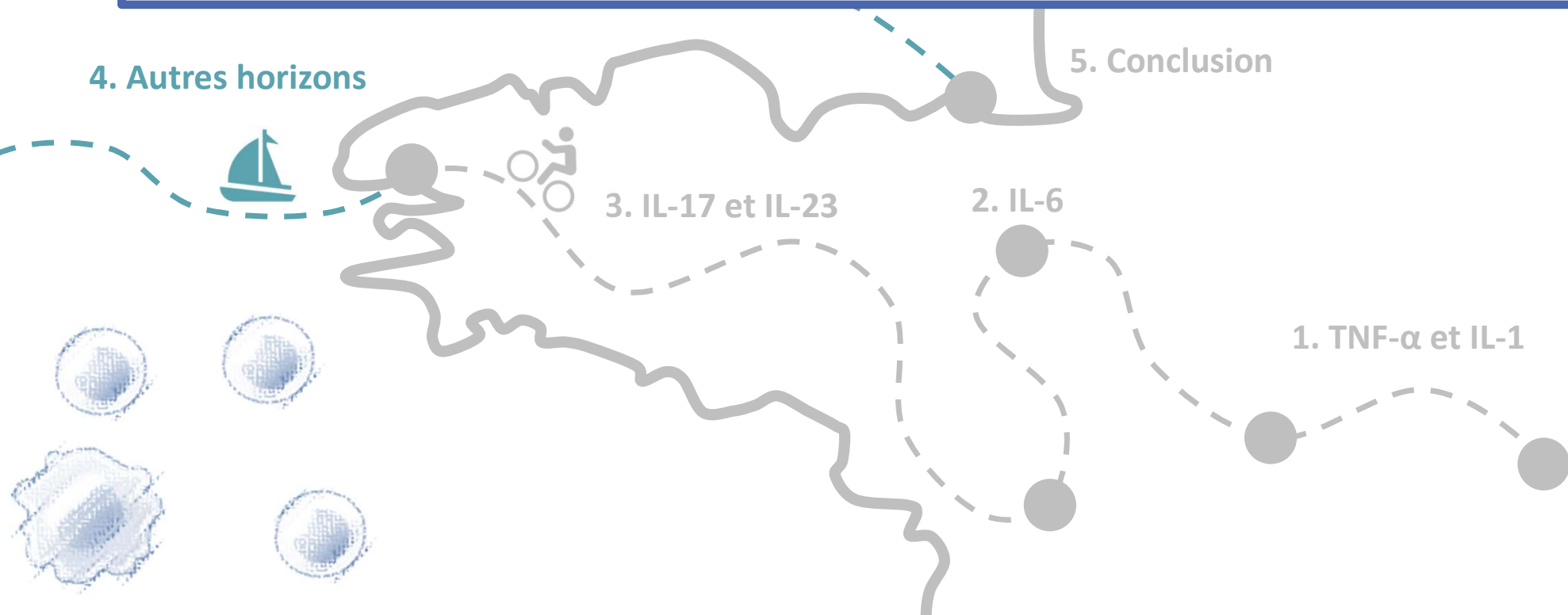
4. Autres horizons

5. Conclusion

3. IL-17 et IL-23

2. IL-6

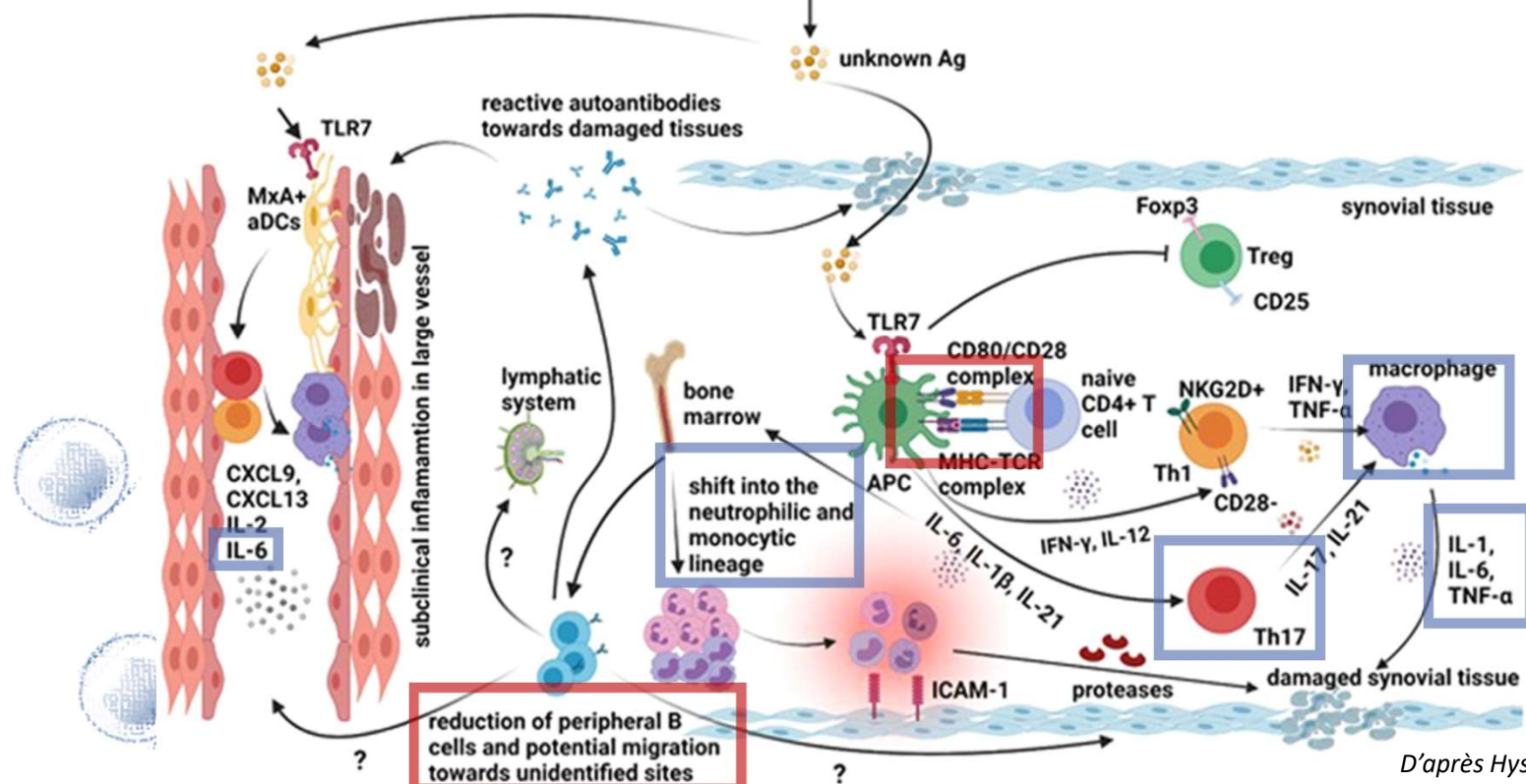
1. TNF- α et IL-1



De plus en plus d'éléments

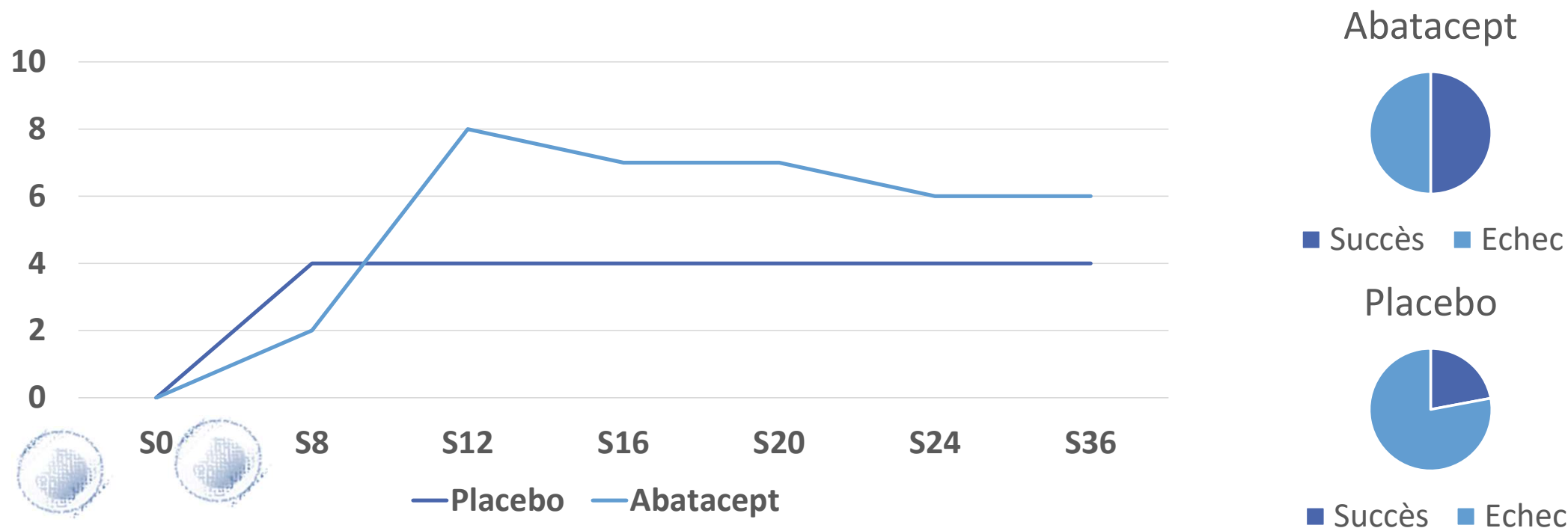
Background: Genetic, epigenetic predisposition, **Immunosenescence**, Endocrine senescence

Environmental triggers (i.e. infections, stressful events)



D'après Hysa et al. Autoimmunity Reviews 2022

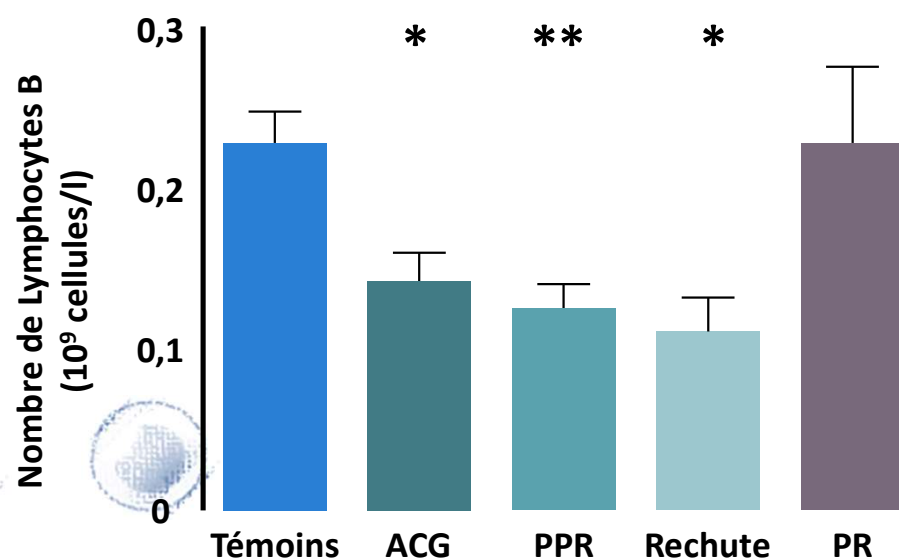
L'abatacept ne semble pas assez efficace



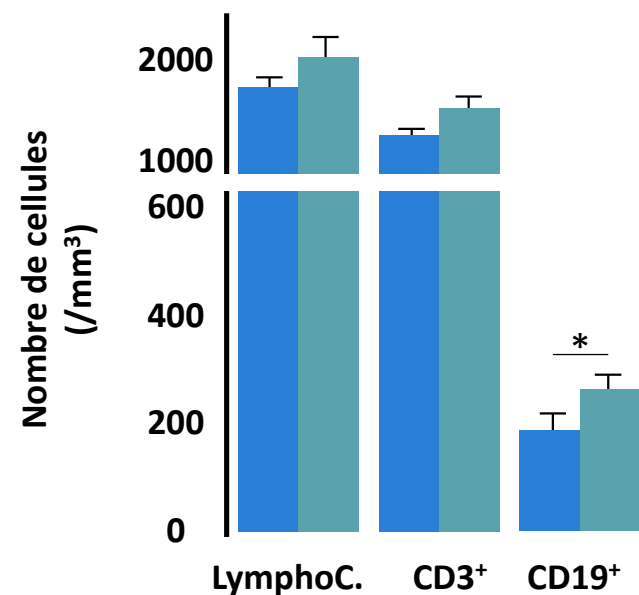
p value ajustée =0,07
RR: 2.2 [0.9;5.5]

D'après Saraux et al. Lancet Rheumatology 2023

Diminution des lymphocytes B

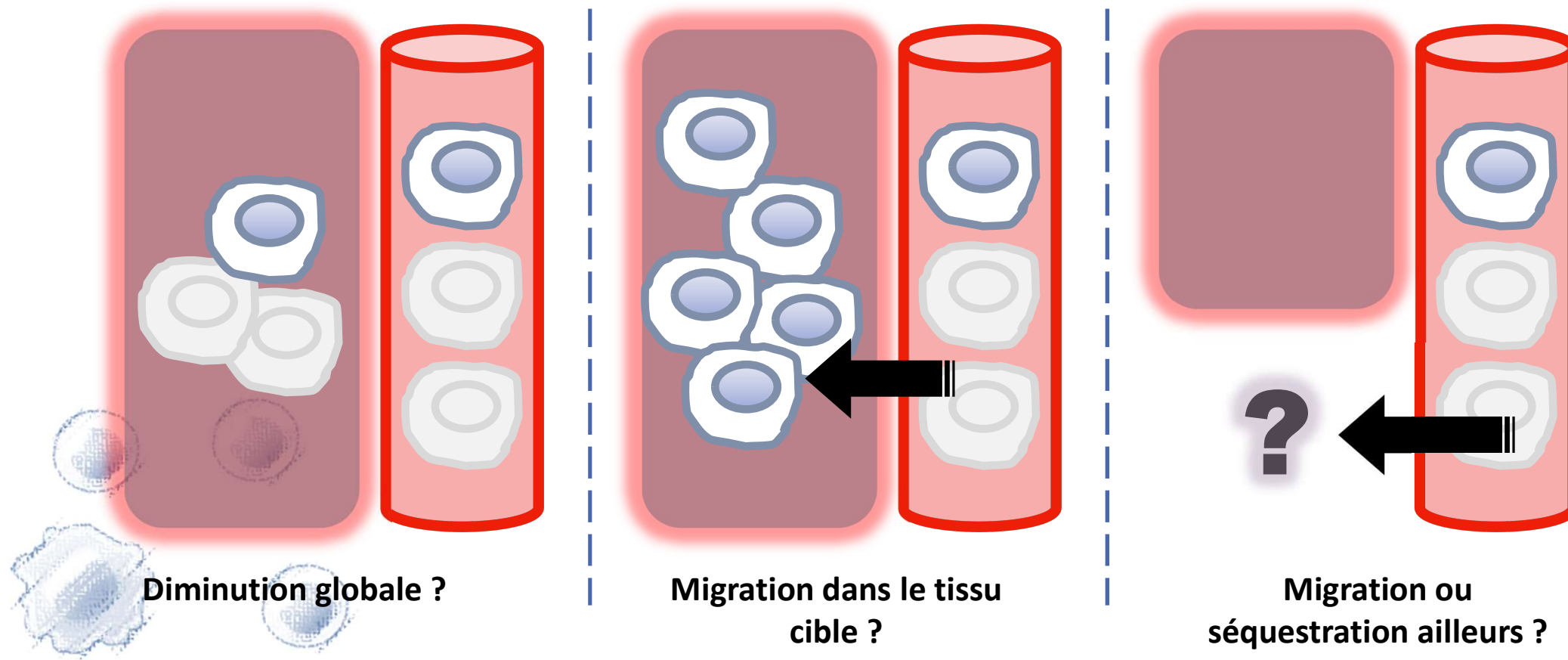


D'après van der Geest et al. Arthritis & Rheumatology 2014

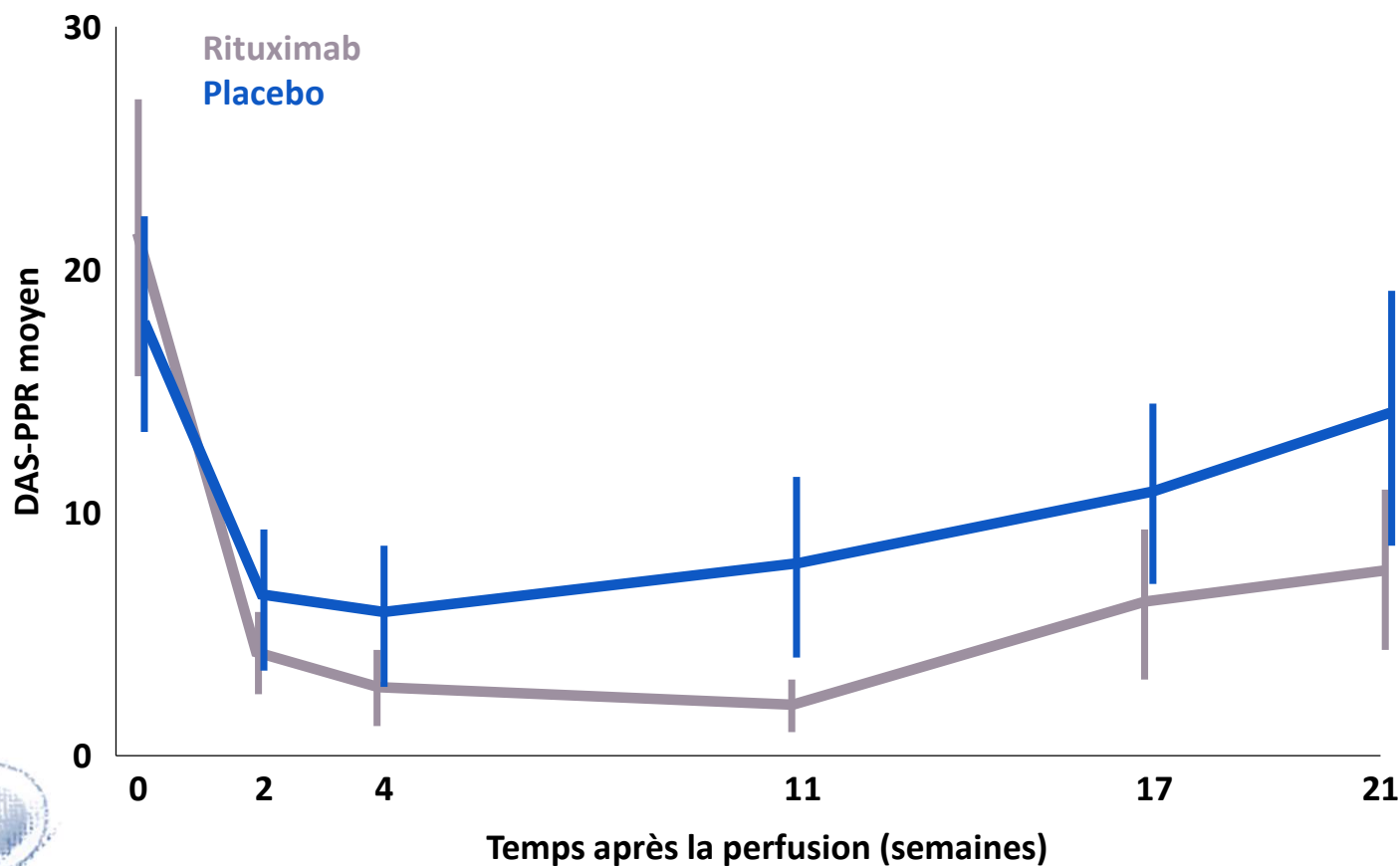


D'après Carvajal Alegria et al. Rheumatology 2017

Comment expliquer cette diminution ?

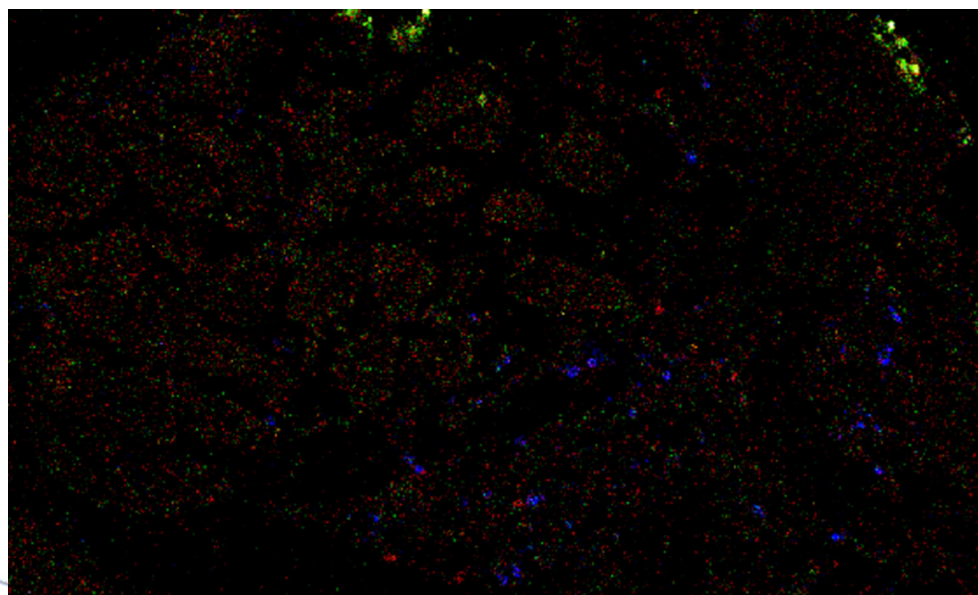


Le rituximab semble avoir un effet modéré dans la PPR



D'après Marsman et al. Lancet Rheumatology 2021

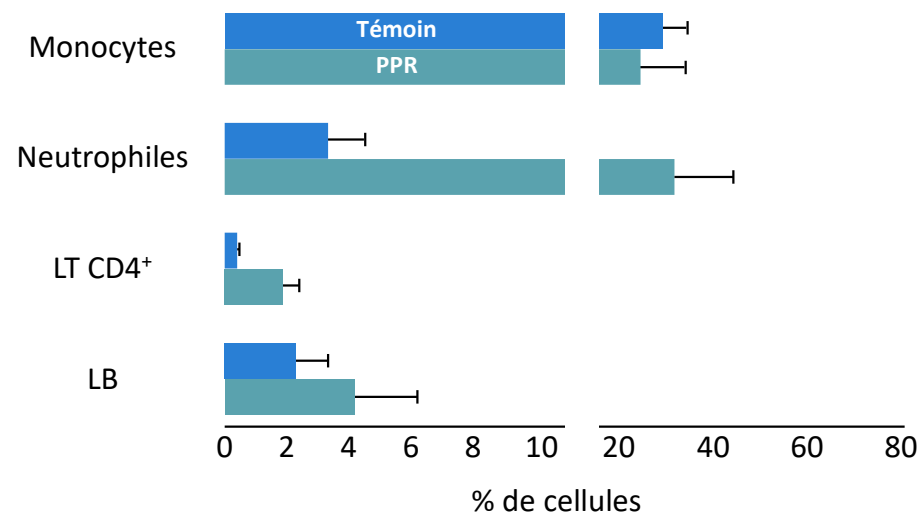
Analyse des BSAD



CD3

IL1b

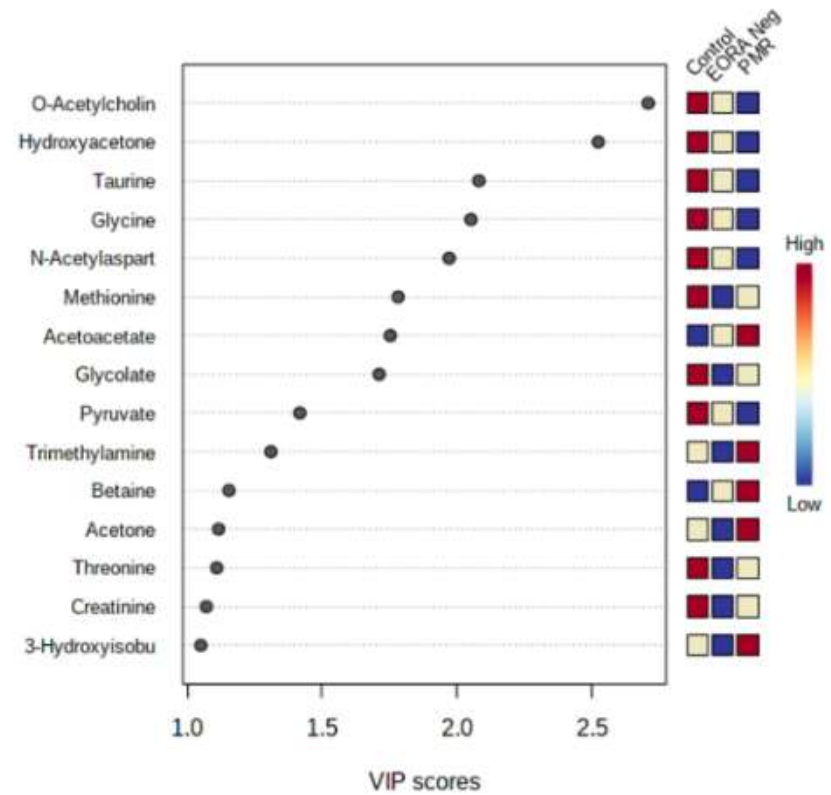
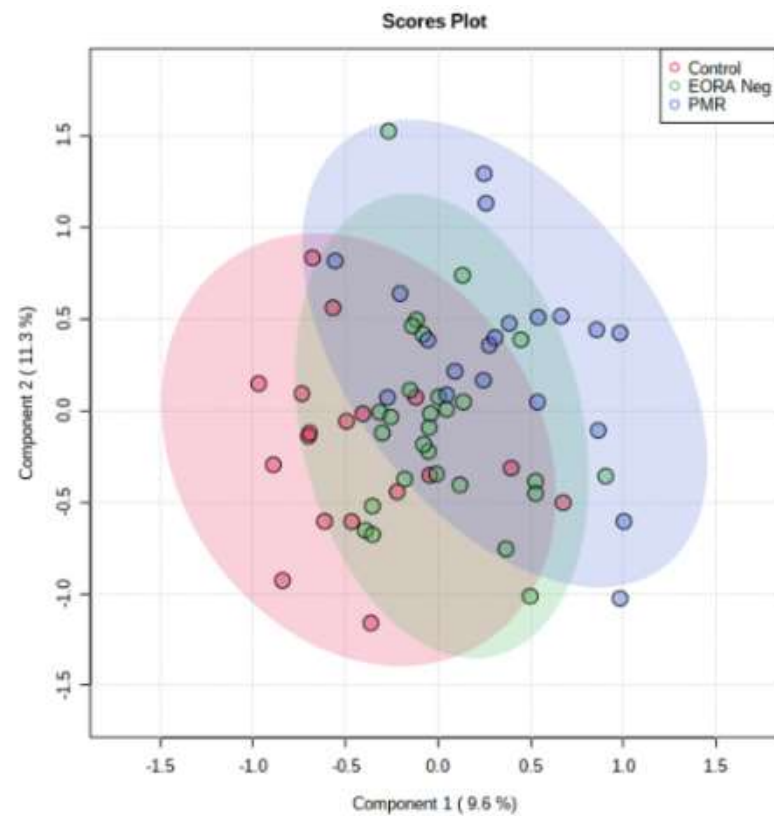
CD68



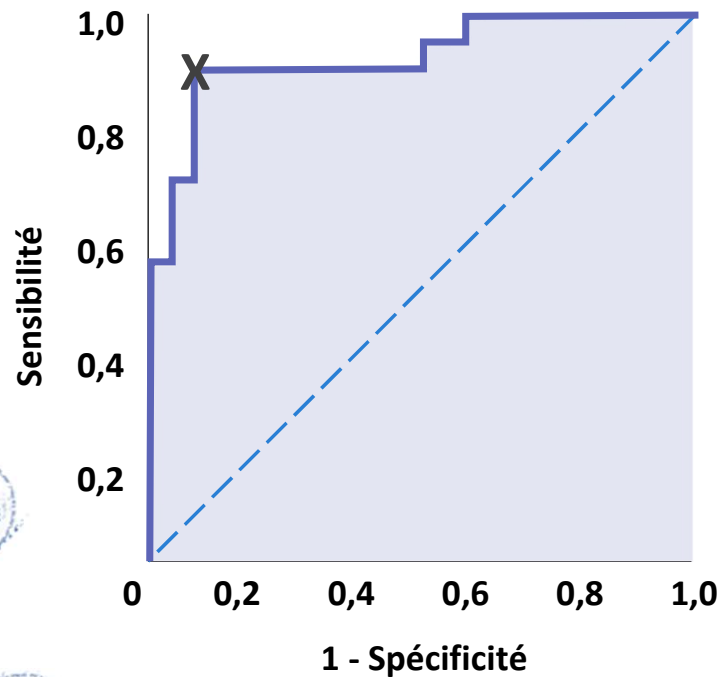
Données confidentielles, manuscrit en cours de rédaction

Les lymphocytes B sont diminués dans le sang.
Ils ne semblent pas infiltrer les BSAD inflammatoires.
Mais, le rituximab a quand même une certaine efficacité.

Etude métabolomique...



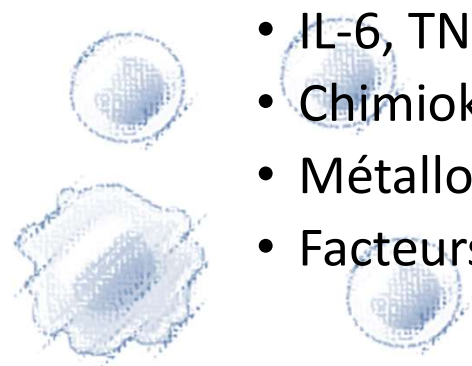
... un outil diagnostique ?



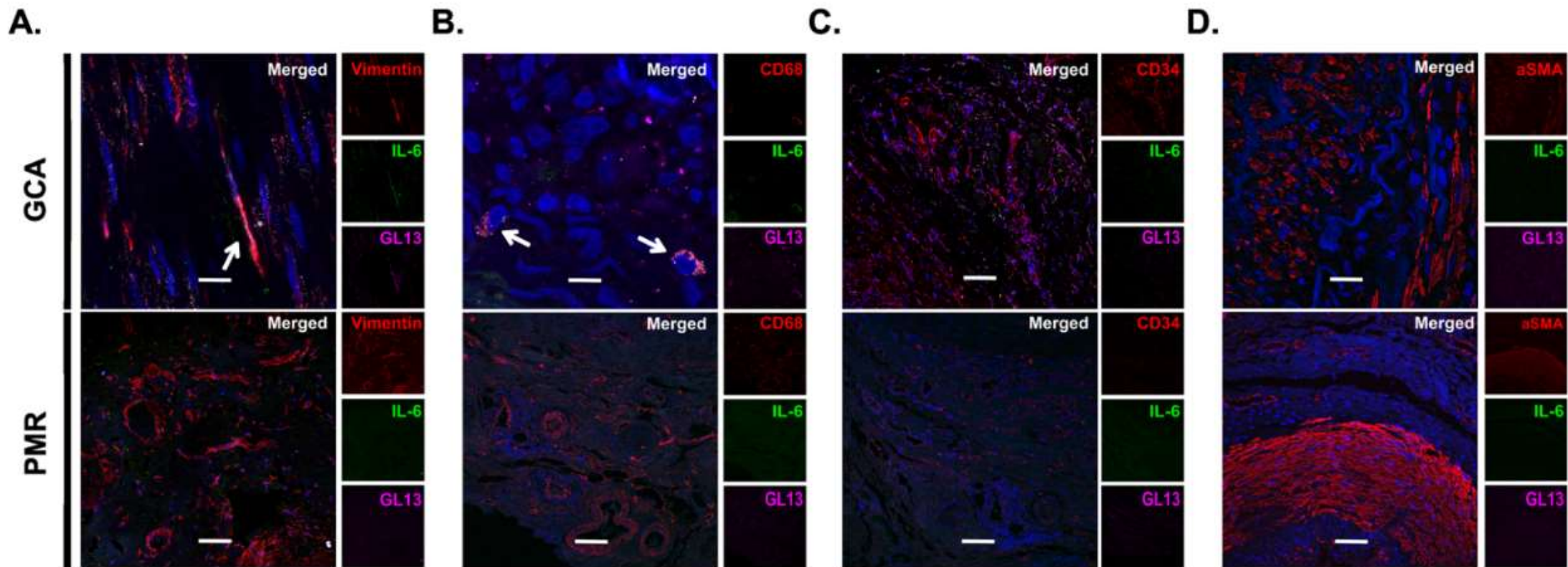
Aire sous la courbe	0,925
Sensibilité	90%
Spécificité	92,3%

Immunosénescence

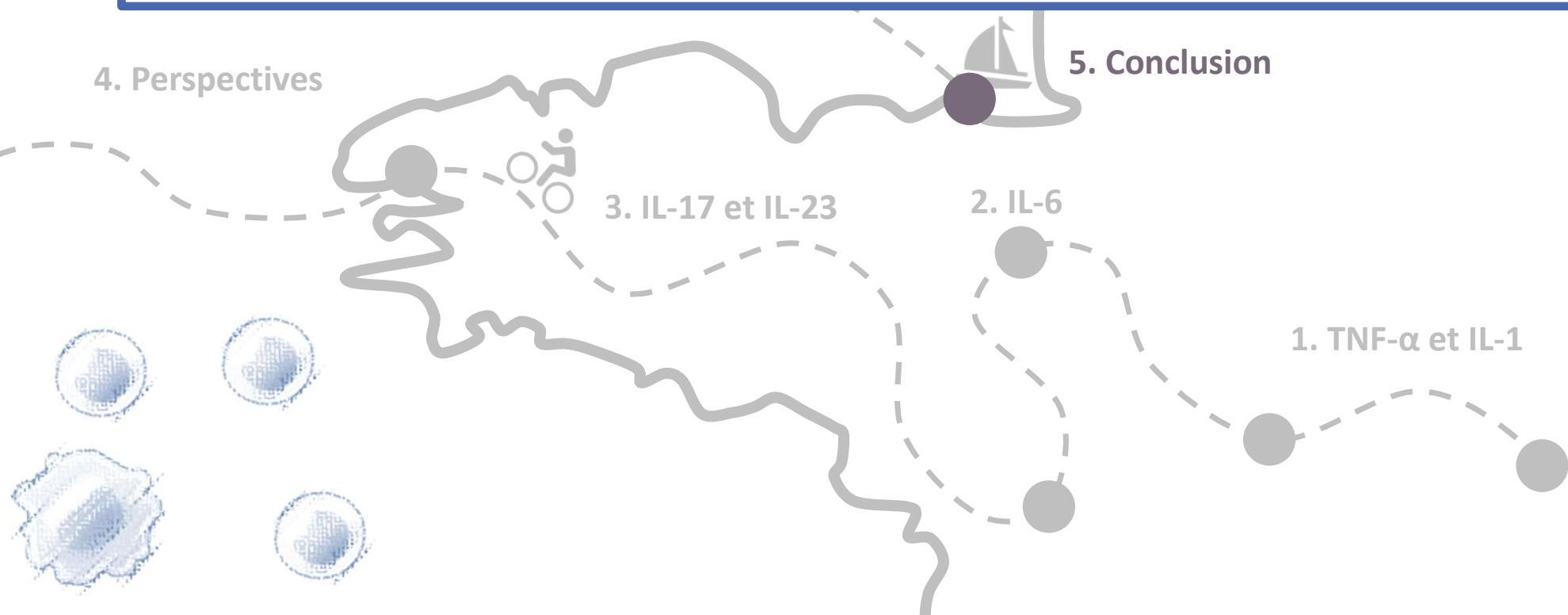
- Sénescence
 - Arrêt du cycle cellulaire
 - Dérégulation du métabolisme
 - Lésions macromoléculaires
 - Phénotype sécrétoire spécifique (*senescence associated secretory phenotype, SASP*)
- SASP
 - IL-6, TNF α , IL-1 β
 - Chimioquinas
 - Métalloprotéinases
 - Facteurs de croissance...



Immunosénescence dans l'ACG



Conclusion



La PPR : une maladie inflammatoire

Autoinflammatory diseases (AIDs)		Mixed	Autoimmune diseases (ADs)	
Monogenic	Polygenic	Polygenic	Polygenic	Monogenic
FMF	Crohn disease	Ankylosing spondylitis	SLE	APS
CAPS	Gout	Psoriatic arthritis	SS	IPEX
HIDS	Behçet disease		SSc	ALPS
TRAPS	sJIA		PM/DM	
			MCTD	

PPR



In the chromatic bar, red (left side), yellow (central) and green (right side) represent the continuum of autoinflammatory, mixed and autoimmune diseases. FMF: Familial Mediterranean fever; CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome; HIDS: hyper-immunoglobulinemia D syndrome; TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome; sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; SSc: systemic sclerosis; SS: Sjögren's syndrome; PM/DM: polymyositis and dermatomyositis; MCTD: mixed connective tissue diseases; APS: autoimmune polyendocrinopathy syndrome; IPEX: immune-dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome; ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome.

Mais toutes les cytokines pro-inflammatoires ne sont pas de bonnes cibles.

Synthèse

	Rôle dans la physiopathologie	Efficacité clinique du ciblage de cette voie
TNFα	Incertain	Non
IL-1β	Possible	Possible
IL-6	Démontré	Démontrée
IL-17	Démontré	Probable
IL-23	Peu étudié	En cours d'évaluation
Lymphocytes T	Suggéré	Faible
Lymphocytes B	Suggéré	Probable
Monocytes / Macrophages	Démontré	Probable

Background: Genetic, epigenetic predisposition, Immunosenescence, Endocrine senescence

Environmental triggers (i.e. infections, stressful events)

