

# **Breizh, Digeñved, Poan-izili**

An avel

An glav

An holen

An dalc'hegezh

Malañ munut

# **Bretagne, auto-immunité, rhumatismes inflammatoires**

Le vent

La pluie

Le sel

La persévérance

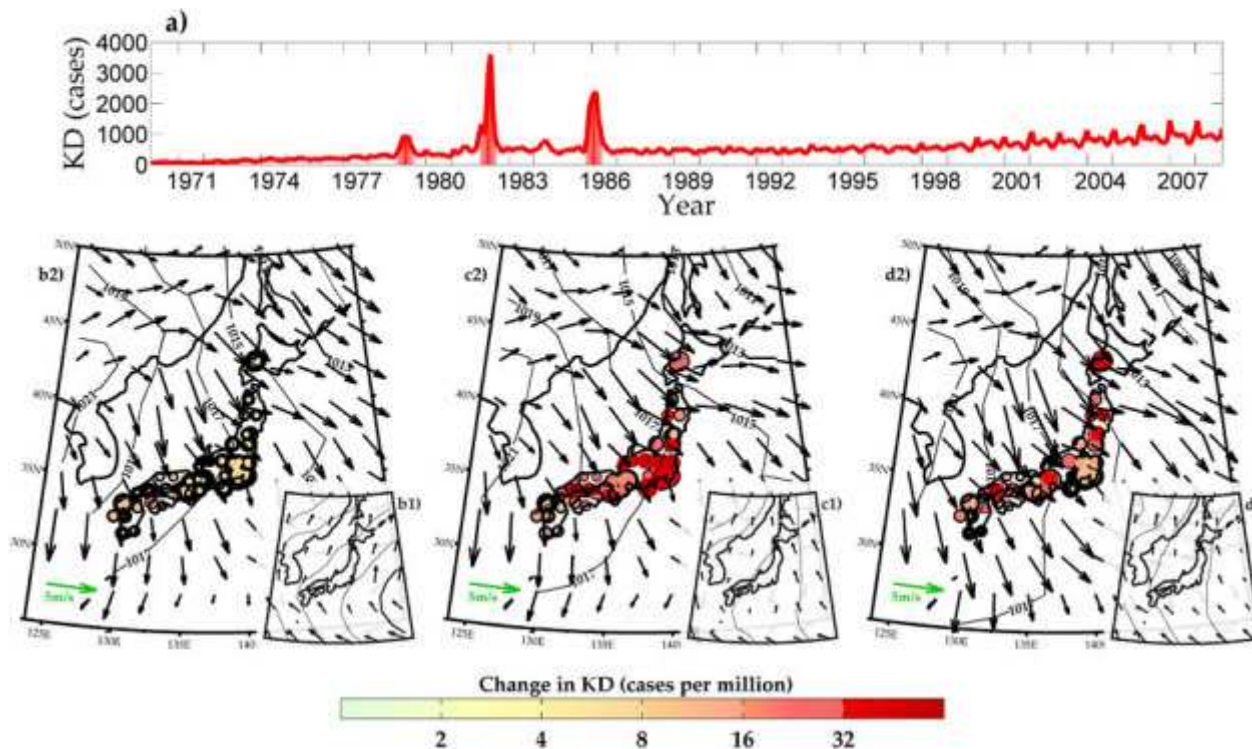
Le bon sens paysan

## Le vent



# Vents et pathologies 'dys-immunitaires' (maladie de Kawasaki)

1-les trois plus grandes épidémies au Japon = quand les vents soufflaient fort de l'Ouest  
(ce qui est rare au Japon)

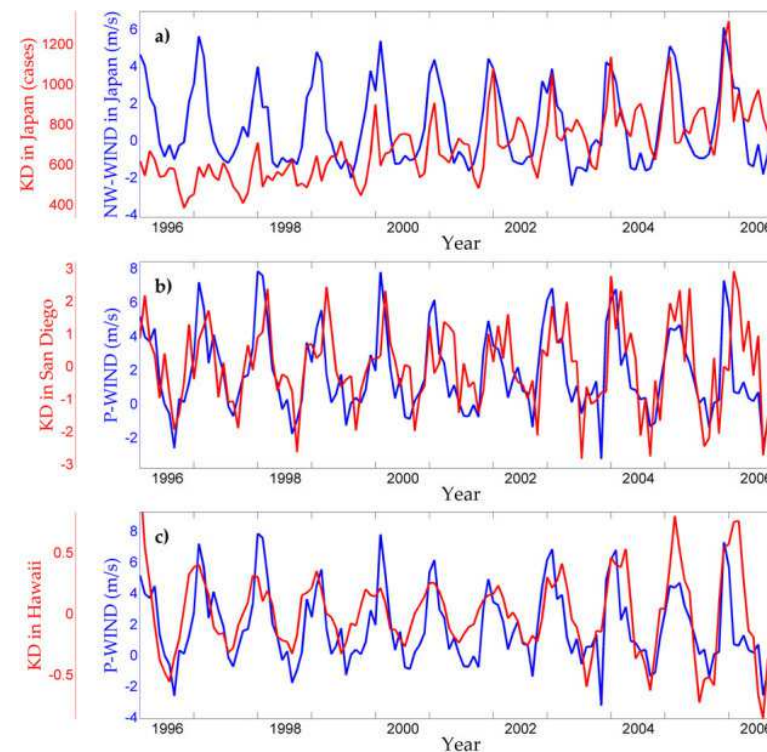


*Rodo X, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. Sci Rep 2011;1:152.*

# Vents et pathologies 'dysimmunitaires' (maladie de Kawasaki)

2-concordance quasi-parfaite entre

- a-le moment des épidémies au Japon, à Hawaï, et en Californie (rouge)
- b-la force des vents entre le Japon et la Californie (bleu)(d'Ouest en Est)



***Rodo X, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. Sci Rep 2011;1:152.***

# La pluie



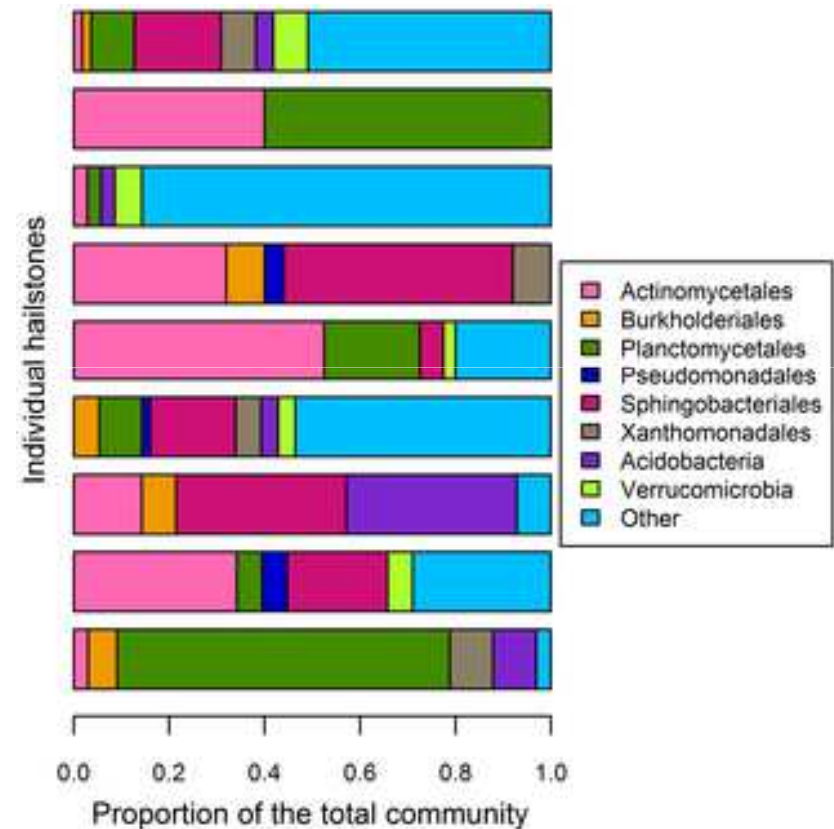
## Pluie: présence de bactéries dans les nuages (qui ne se forment que si microparticules dans l'air)

Jusque dans la troposphère !

La plupart: bactéries des plantes

Surtout dans les cumulo-nimbus :

→ composition des germes dans les grêlons



*Santl-Temkiv T, et al. A Window into the Microbial and Chemical Inventory of a Storm Cloud  
PLoS ONE 2013 8(1): e53550.*

**Mais pas de corrélations entre le climat  
et l'activité des fibromyalgies (50 hollandaises)  
= distribution gaussienne**

Table 3. Percentages of patients with different levels of weather sensitivity, according to Pearson's partial correlation coefficients\*

|                      | Positive |          |       | Very small | Negative |          |       |
|----------------------|----------|----------|-------|------------|----------|----------|-------|
|                      | Large    | Moderate | Small |            | Small    | Moderate | Large |
| Pain                 |          |          |       |            |          |          |       |
| Air temperature      | 3.0      | 8.4      | 21.1  | 33.1       | 23.2     | 10.2     | 0.9   |
| Sunshine duration    | 0.6      | 5.7      | 24.1  | 31.9       | 28.0     | 8.1      | 1.5   |
| Precipitation        | 2.1      | 7.6      | 29.9  | 32.6       | 19.9     | 6.9      | 0.9   |
| Atmospheric pressure | 1.5      | 8.4      | 16.6  | 34.9       | 25.6     | 10.8     | 2.1   |
| Relative humidity    | 0.6      | 9.9      | 29.8  | 27.7       | 23.2     | 7.8      | 0.9   |
| Fatigue              |          |          |       |            |          |          |       |
| Air temperature      | 2.1      | 12.8     | 23.9  | 30.9       | 22.0     | 6.4      | 1.8   |
| Sunshine duration    | 1.2      | 6.7      | 22.3  | 37.0       | 25.4     | 6.4      | 0.9   |
| Precipitation        | 0.3      | 6.1      | 25.7  | 32.7       | 29.1     | 5.2      | 0.9   |
| Atmospheric pressure | 0.6      | 9.5      | 23.2  | 30.6       | 24.5     | 10.7     | 0.9   |
| Relative humidity    | 1.5      | 6.4      | 26.6  | 34.9       | 19.0     | 11.0     | 0.6   |

***Bossema ER, et al. Arthritis Care Res 2013;75: 1019-25***

# Le sel



## Des régimes trop salés pourraient-ils favoriser les maladies auto-immunes ?

**Excès de sel** dans les tissus → **Th17** (tant chez l'homme que la souris)  
→ EAE (souris) et SEP (homme)(et certaines SpA ?)

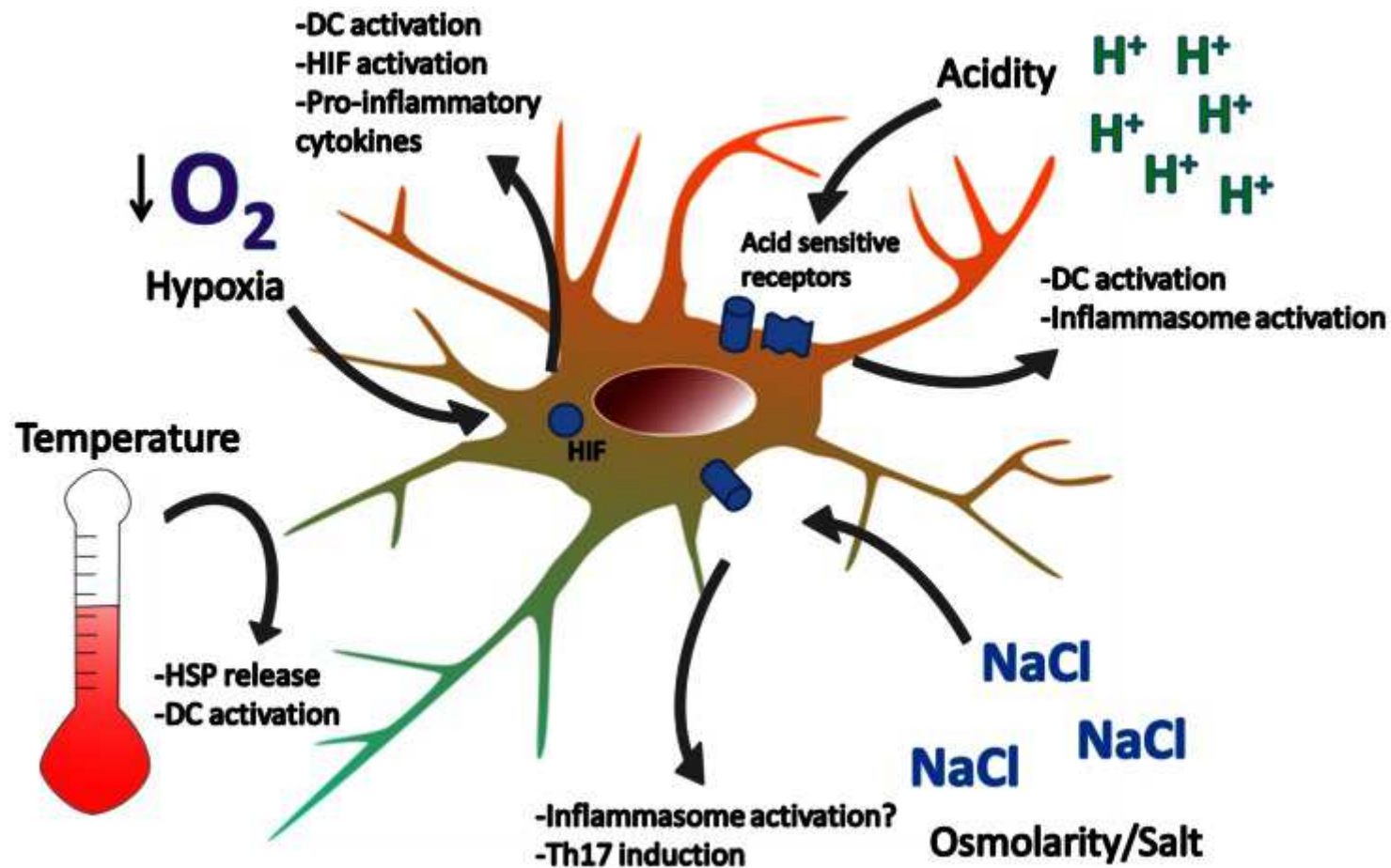
Taux élevés de sel → p38/MAPK → NFAT5 + SGK1

Ces T<sub>H</sub>17: sécrètent beaucoup de GM-CSF, TNF- $\alpha$  and IL-2.

Et corrélation entre la sévérité des EAE et la prise de sel chez les souris

*Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature. 2013 Mar 6.*

# L'osmolarité des tissus, l'acidité, l'hypoxie et la température influencent aussi la réponse immune

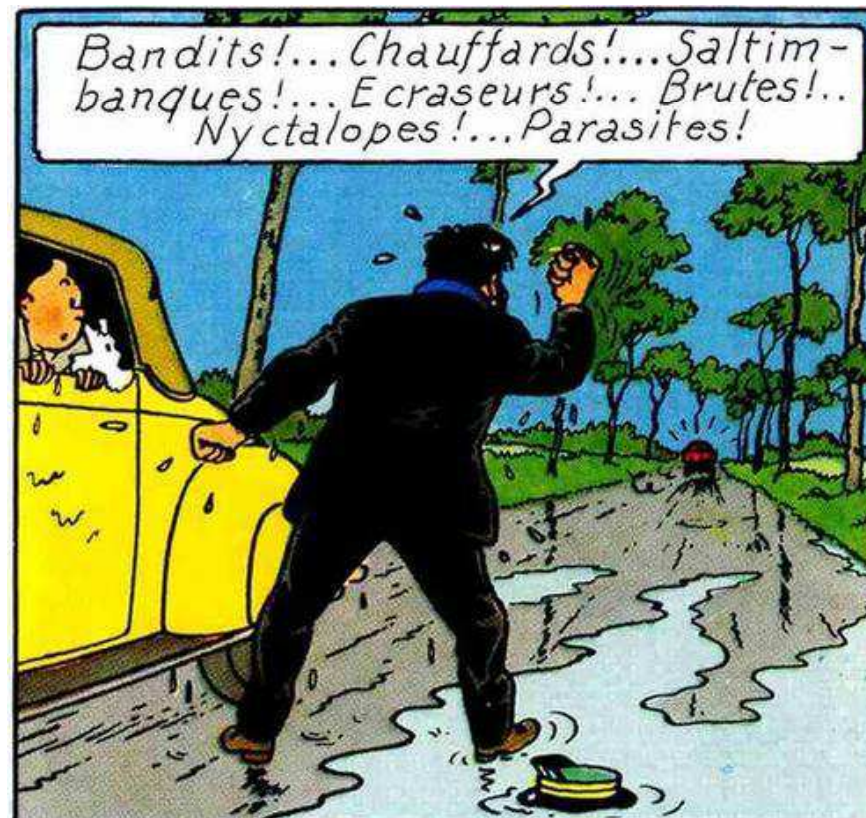


## La persévérance

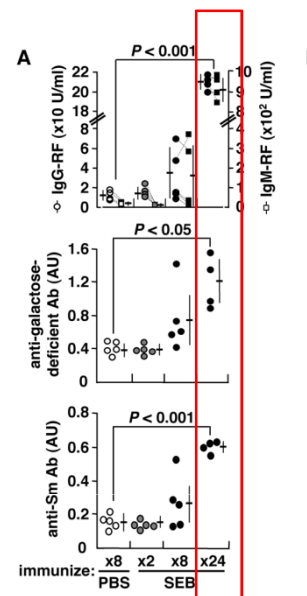


Importance de la ***saturation de la réponse immune***  
(par répétition des 'provocations')

dans la pathogénie des maladies auto-immunes  
(perte de 'sang-froid' du système immunitaire)

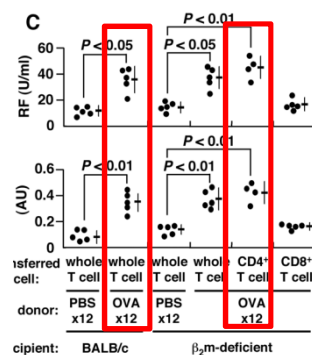


# Modèle murin de lupus chez les Balb-c 'harcèlement' immunitaire = clé des 'lupus' ? (même en cas de saturation par des antigènes 'triviaux')



Si on répète les stimulations avec une entérotoxine (SEB)  
(de 2 à 24 fois)(tous les 5 jours)

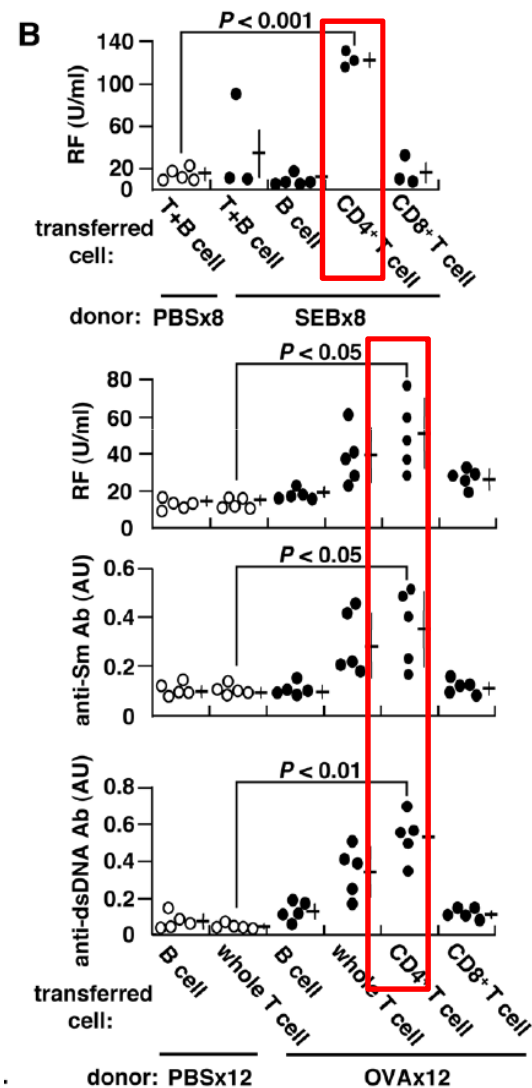
→ apparition de facteurs rhumatoïdes, d'anti-galactose, d'anti-Sm



Idem: apparition de FR et d'anti-ADN natif  
seulement en répétant des immunisations d'ovalbumine...

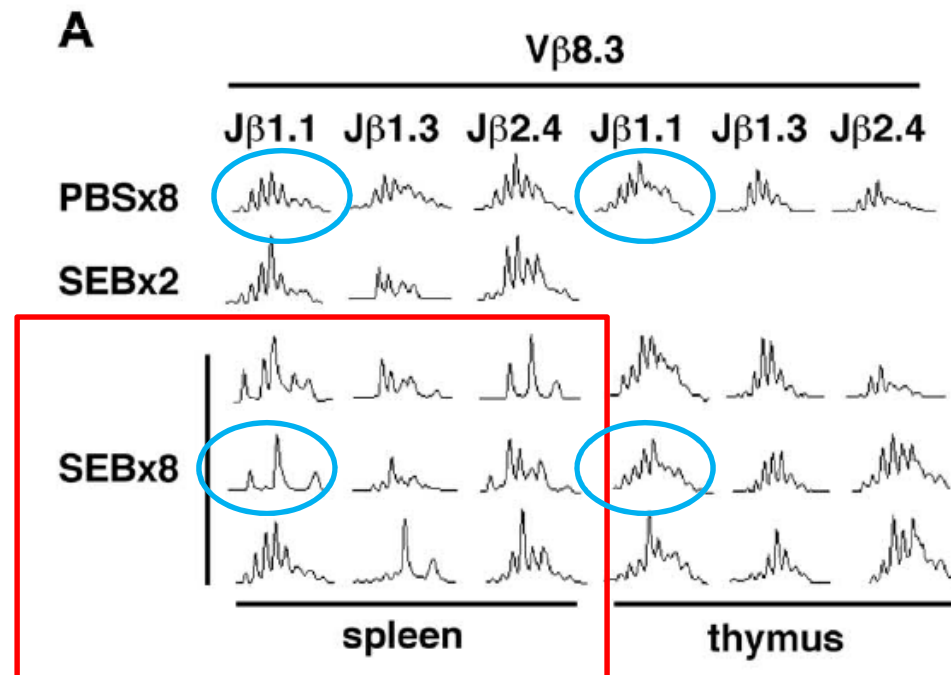
**Tsumiyama K, et al. Self-Organized Criticality Theory of Autoimmunity. PLoS ONE 2009;4:e8382**

**Cette auto-immunité passe par les T CD-4**  
 (le transfert de ces cellules à d'autres souris  
 induit des FR, des anti-ADN natifs, etc...)



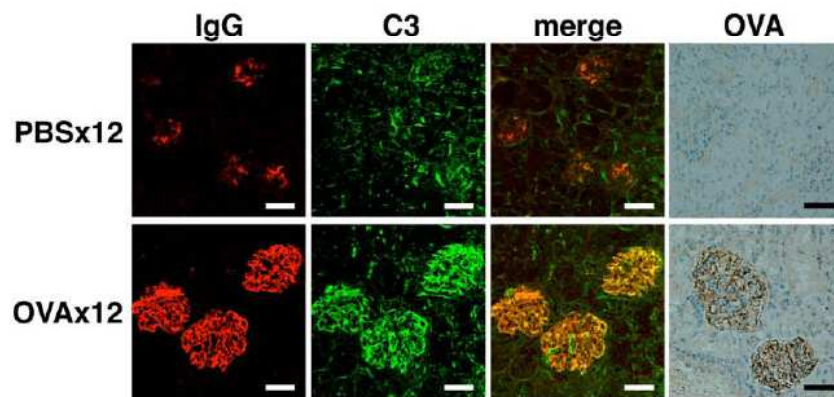
**Toute stimulation répétée → phénomène de ‘révision’ des TCR CD-4  
→ apparition des clones auto-réactifs CD4**

Les ré-arrangements VDJ à l’origine de récepteurs T auto-réactifs ne surviennent que dans la rate, et à partir de 8 immunisations

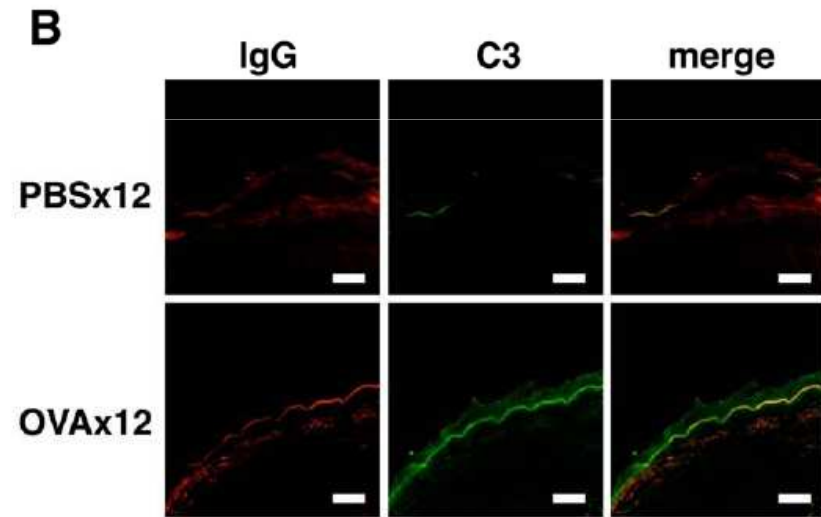


**Ces clones auto-réactifs CD4  
induisent à leur tour des CD8-Interféron gamma +  
responsables des lésions tissulaires 'lupus-like'**

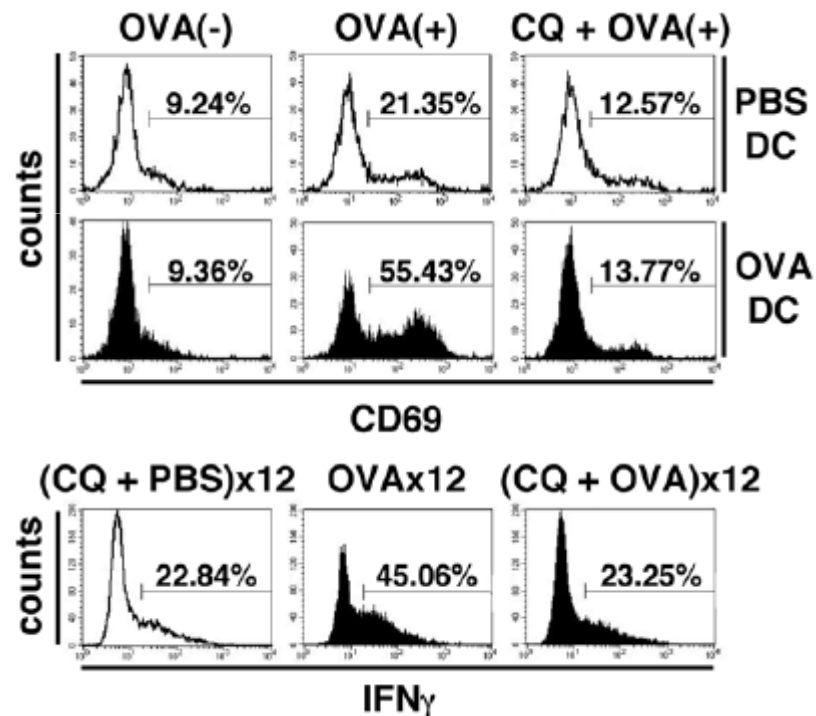
Glomérulite 'à l'ovalbumine'



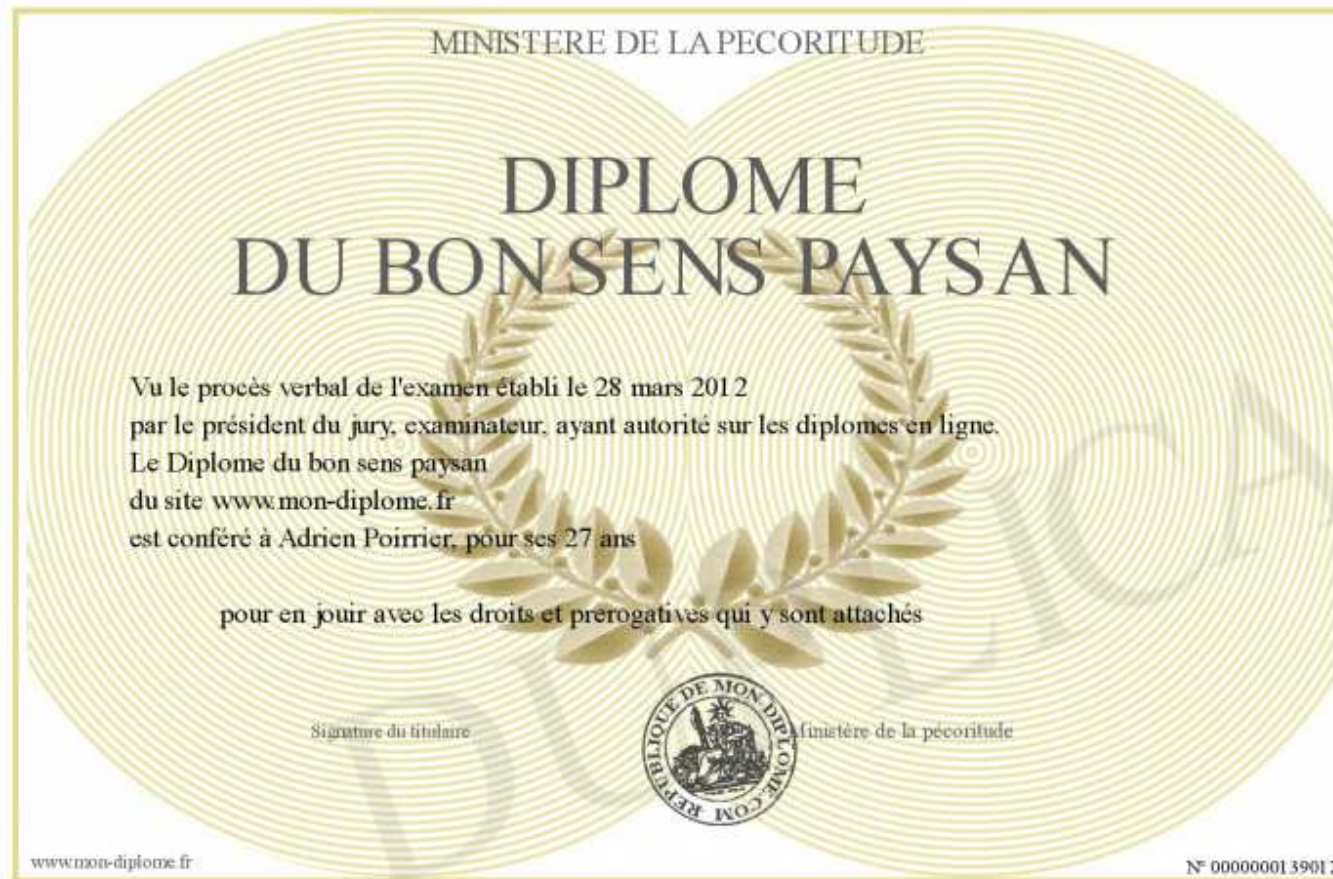
Lupus band 'à l'ovalbumine'



**L'ajout de chloroquine bloque la présentation de l'antigène**  
(ici = OVAalbumine) aux TCD8 (peu d'expression de CD69)  
et la stimulation de ceux-ci (peu d'interferon-gamma).

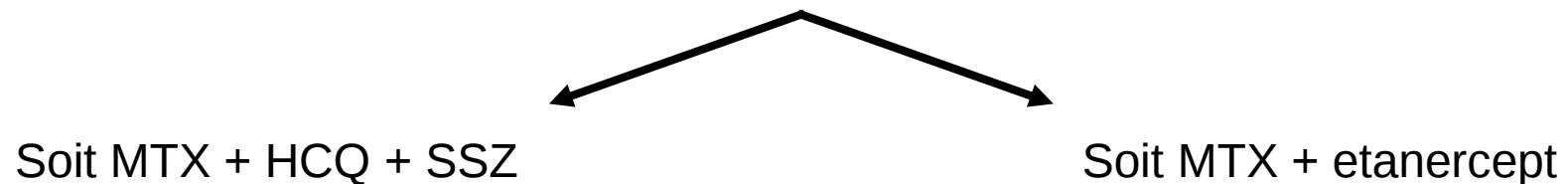


# Le bon sens paysan



**La salazopyrine + l'HCQ font aussi bien que l'etanercept  
chez les PR (durée de 5 ans en moyenne) en **échappement** au MTX**

353 PR en échappement au MTX, randomisées en double-insu



si à 24 semaines pas d'amélioration du DAS 28 de 1,2 → switch  
(les patients changent de bras, mais toujours en double insu)

Evaluation finale à J48

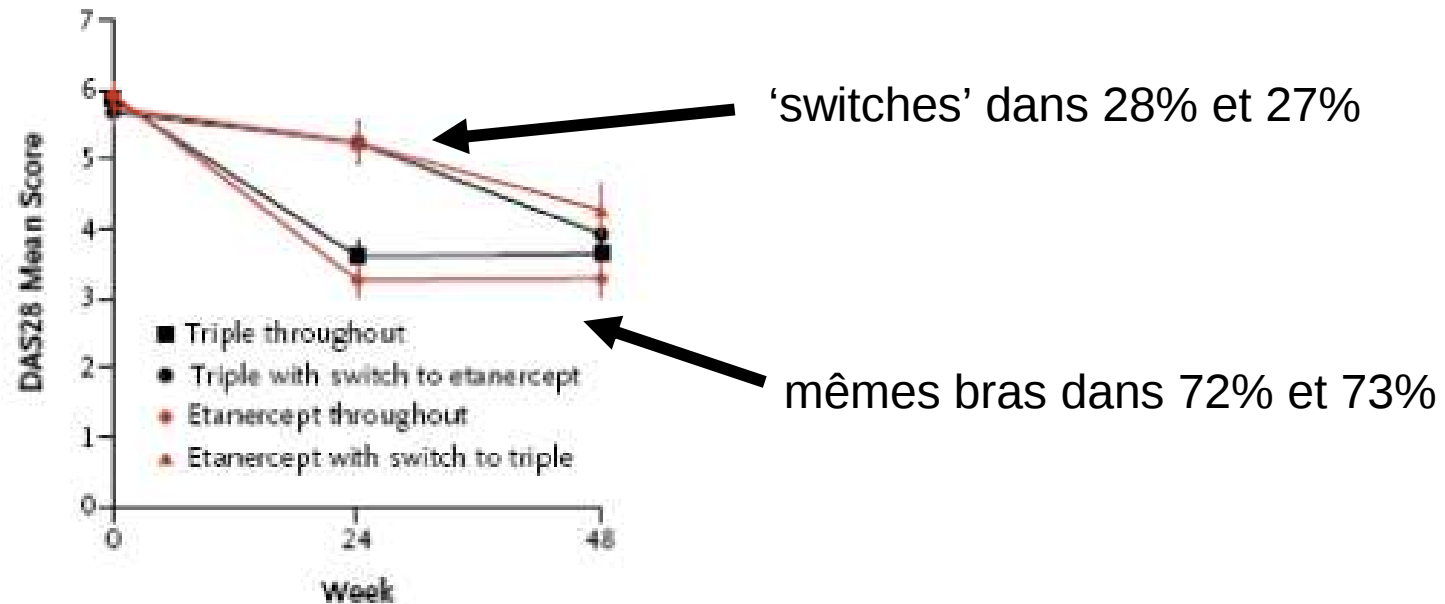
***O'Dell JR et al. N Engl J Med 2013, July. Etude RACAT.***

**Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.**<sup>a</sup>

| Characteristic                           | Triple Therapy<br>(N= 178) | Etanercept–Methotrexate<br>(N= 175) |
|------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Age—yr                                   | 57.8±13.0                  | 56.0±13.2                           |
| Female sex — no. (%)                     | 77 (43.3)                  | 85 (48.6)                           |
| White race — no. (%)                     | 161 (90.4)                 | 149 (85.2)                          |
| Body-mass index†                         | 29.9±5.9                   | 29.3±6.6                            |
| Current smoker — no. (%)                 | 46 (25.8)                  | 46 (26.3)                           |
| Positive for rheumatoid factor — no. (%) | 117 (65.7)                 | 117 (66.9)                          |
| Time since diagnosis — yr                | 5.5±9.3                    | 4.9±8.0                             |
| Assessments‡                             |                            |                                     |
| DAS28                                    | 5.8±0.9                    | 5.9±0.9                             |
| Patient's global assessment              | 5.4±2.2                    | 5.6±1.9                             |
| Physician's global assessment            | 6.0±2.3                    | 6.1±2.0                             |
| Swollen-joint count                      | 11.1±5.3                   | 11.3±5.2                            |
| Tender-joint count                       | 13.4±6.6                   | 13.3±6.4                            |
| Health Assessment Questionnaire II score | 1.4±0.8                    | 1.5±0.8                             |
| Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr   | 27.4±21.0                  | 29.7±23.5                           |
| Clinical Disease Activity Index          | 36.0±11.5                  | 36.4±11.2                           |
| Modified Sharp score                     | 20.4±29.2                  | 16.3±22.0                           |
| Concomitant medications                  |                            |                                     |
| Methotrexate                             |                            |                                     |
| Mean dose — mg/wk                        | 19.5±5.0                   | 19.7±4.5                            |
| Distribution — no. (%)                   |                            |                                     |
| 10 or 12.5 mg/wk¶                        | 3 (1.7)                    | 4 (2.3)                             |
| 15 or 17.5 mg/wk                         | 55 (30.9)                  | 52 (29.7)                           |
| 20 or 22.5 mg/wk                         | 77 (43.3)                  | 95 (54.3)                           |
| 25 mg/wk                                 | 43 (24.2)                  | 23 (13.1)                           |
| Oral glucocorticoids — no. (%)           | 84 (47.2)                  | 87 (49.7)                           |

**Pas plus de switches à 24 semaines dans le groupe SSZ (28%)  
que dans le groupe etanercept (27%)**

**B** Change in DAS28 According to Initial and Subsequent Treatment

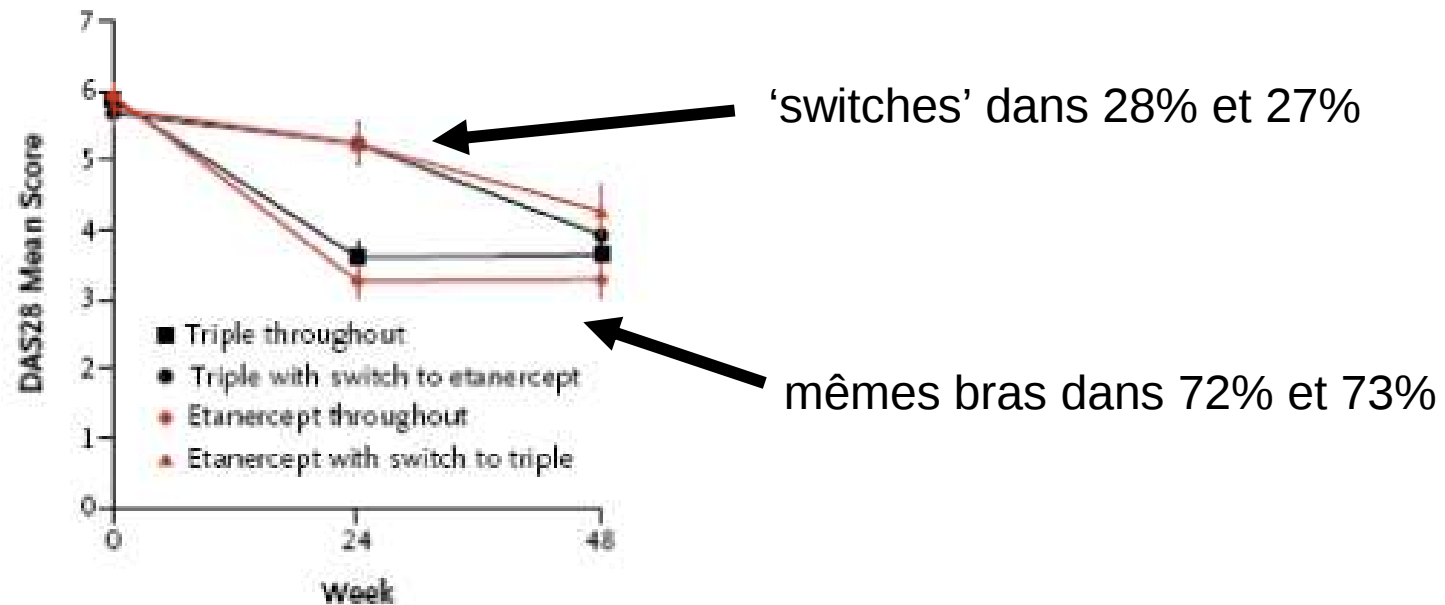


**No. Evaluated**

|                                  |     |     |     |
|----------------------------------|-----|-----|-----|
| Triple throughout                | 134 | 113 | 115 |
| Triple with switch to etanercept | 44  | 44  | 39  |
| Etanercept throughout            | 131 | 117 | 114 |
| Etanercept with switch to triple | 44  | 44  | 41  |

Et résultats tout à fait identiques entre les deux bras  
tant pour les 'succès' que pour les 'switches'

**B** Change in DAS28 According to Initial and Subsequent Treatment

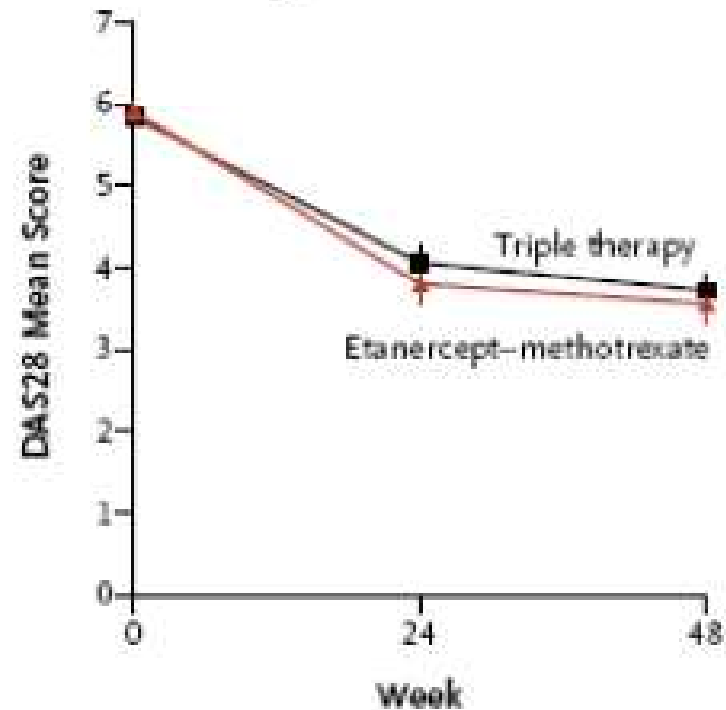


**No. Evaluated**

|                                  |     |     |     |
|----------------------------------|-----|-----|-----|
| Triple throughout                | 134 | 113 | 115 |
| Triple with switch to etanercept | 44  | 44  | 39  |
| Etanercept throughout            | 131 | 117 | 114 |
| Etanercept with switch to triple | 44  | 44  | 41  |

Au final, aucune différences entre les bras SSZ+HCQ et etanercept  
tant à S24 qu'à S48

A Change in DAS28 According to Initial Treatment



No. Evaluated

|                         |     |     |     |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| Triple therapy          | 178 | 157 | 154 |
| Etanercept-methotrexate | 175 | 161 | 155 |

**Table 2.** Change from Baseline in Outcome Measures.<sup>a</sup>

| Measure                                                     | Triple Therapy               |              | Etanercept–Methotrexate      |              | P Value <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|----------------------|
|                                                             | No. of Participants Assessed | Mean Change  | No. of Participants Assessed | Mean Change  |                      |
| <b>Continuous measures</b>                                  |                              |              |                              |              |                      |
| DAS28 <sup>†</sup>                                          |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 157                          | –1.79±1.20   | 161                          | –2.06±1.35   | 0.06                 |
| At 48 wk                                                    | 154                          | –2.12±1.28   | 155                          | –2.29±1.30   | 0.26                 |
| <b>Health Assessment Questionnaire II score<sup>‡</sup></b> |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 155                          | –0.44±0.77   | 160                          | –0.51±0.84   | 0.46                 |
| At 48 wk                                                    | 155                          | –0.46±0.82   | 155                          | –0.64±0.78   | 0.06                 |
| <b>Modified Sharp score</b>                                 |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 158                          | 0.42±1.91    | 160                          | 0.003±3.62   | 0.20                 |
| At 48 wk                                                    | 151                          | 0.54±1.93    | 153                          | 0.29±3.32    | 0.43                 |
| <b>Erosion ¶</b>                                            |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 158                          | 0.23±1.32    | 160                          | –0.03±1.44   | 0.10                 |
| At 48 wk                                                    | 151                          | 0.29±1.35    | 153                          | 0.08±1.48    | 0.21                 |
| <b>Joint-space narrowing  </b>                              |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 158                          | 0.19±1.25    | 160                          | 0.03±2.47    | 0.45                 |
| At 48 wk                                                    | 151                          | 0.25±1.18    | 153                          | 0.21±2.09    | 0.83                 |
| <b>Clinical Disease Activity Index</b>                      |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 157                          | –17.53±13.07 | 160                          | –18.72±13.07 | 0.48                 |
| At 48 wk                                                    | 154                          | –20.93±12.61 | 154                          | –21.56±11.25 | 0.64                 |
| <b>Dichotomous measures — no. (%)</b>                       |                              |              |                              |              |                      |
| DAS28 ≤3.2                                                  |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 157                          | 39 (24.8)    | 161                          | 56 (34.8)    | 0.05                 |
| At 48 wk                                                    | 154                          | 57 (37.0)    | 155                          | 65 (41.9)    | 0.38                 |
| DAS28 ≤2.6                                                  |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 157                          | 20 (12.7)    | 161                          | 35 (21.7)    | 0.03                 |
| At 48 wk                                                    | 154                          | 32 (20.8)    | 155                          | 39 (25.2)    | 0.36                 |
| ACR 20 <sup>++</sup>                                        |                              |              |                              |              |                      |
| At 24 wk                                                    | 159                          | 89 (56.0)    | 163                          | 90 (55.2)    | 0.89                 |
| At 48 wk                                                    | 155                          | 89 (57.4)    | 155                          | 102 (65.8)   | 0.13                 |

**Table 3. Most Frequently Reported Adverse Events.\***

| Variable                                            | Triple Therapy<br>(N = 222)<br><i>no. of patients (%)</i> | Etanercept<br>(N = 219) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Death                                               | 0                                                         | 1 (0.5)                 |
| Discontinuation of treatment owing to adverse event | 12 (5.4)                                                  | 5 (2.3)                 |
| Any adverse event                                   | 170 (76.6)                                                | 165 (75.3)              |
| Adverse events in ≥5% of patients†                  |                                                           |                         |
| Eye disorder                                        | 21 (9.5)                                                  | 17 (7.8)                |
| Gastrointestinal disorder‡                          | 66 (29.7)                                                 | 47 (21.5)               |
| General disorder or administration-site condition   | 38 (17.1)                                                 | 41 (18.7)               |
| Infection or infestation§                           | 56 (25.2)                                                 | 82 (37.4)               |
| Injury, poisoning, or procedural complication       | 18 (8.1)                                                  | 21 (9.6)                |
| Laboratory abnormalities                            | 29 (13.1)                                                 | 26 (11.9)               |
| Musculoskeletal or connective-tissue disorder       | 44 (19.8)                                                 | 39 (17.8)               |
| Nervous system disorder                             | 33 (14.9)                                                 | 41 (18.7)               |
| Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder      | 28 (12.6)                                                 | 24 (11.0)               |
| Skin or subcutaneous tissue disorder‡               | 22 (9.9)                                                  | 36 (16.4)               |
| Any serious adverse event                           | 25 (11.3)                                                 | 26 (11.9)               |
| Serious adverse events in ≥1% of patients           |                                                           |                         |
| Gastrointestinal disorder                           | 4 (1.8)                                                   | 4 (1.8)                 |
| Infection or infestation                            | 4 (1.8)                                                   | 9 (4.1)                 |
| Renal or urinary disorder                           | 0                                                         | 3 (1.4)                 |
| Surgical or medical procedure                       | 3 (1.4)                                                   | 4 (1.8)                 |
| Vascular disorder                                   | 3 (1.4)                                                   | 4 (1.8)                 |
| Cardiac disorder                                    | 4 (1.8)                                                   | 0                       |
| Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder      | 3 (1.4)                                                   | 0                       |
| Other                                               | 6 (2.7)                                                   | 3 (1.4)                 |

**C'est la quatrième étude confirmant l'équivalence  
entre MTX+SSZ+HCQ (+ prednisone)  
et MTX+anti-TNF (+ prednisone)**

**mais pas de données fiables passés deux ans**

Etude **BEsT** (Pays-Bas)

Etude **TEAR** (USA)

Etude **SWEFOT** (Suède)

Etude **RACAT** (USA)

**L'introduction d'emblée de l'infliximab en plus du MTX  
ne fait pas mieux (moins bien) que la combinaison MTX + HCQ + SSZ  
pour faciliter le retour au travail au terme de 21 mois de recul**

N de jours d'arrêts de travail chez les 'compléteurs'

|                                 | J0              | 21 mois                |
|---------------------------------|-----------------|------------------------|
| 72 patients sous MTX+infliximab | 17 +/- 13 jours | <b>-4,8 jours/mois</b> |
| 53 patients sous MTX+SSZ+HCQ    | 17 +/- 13 jours | <b>-6,2 jours/mois</b> |

Aucune différence non plus en intention de traiter et en 'per protocole'

***Eriksson JK, et al. JAMA Intern Med 2013 Jul 1***



**25mg d'etanercept font aussi bien que 50mg  
chez les bons répondeurs (étude PRESERVE)**

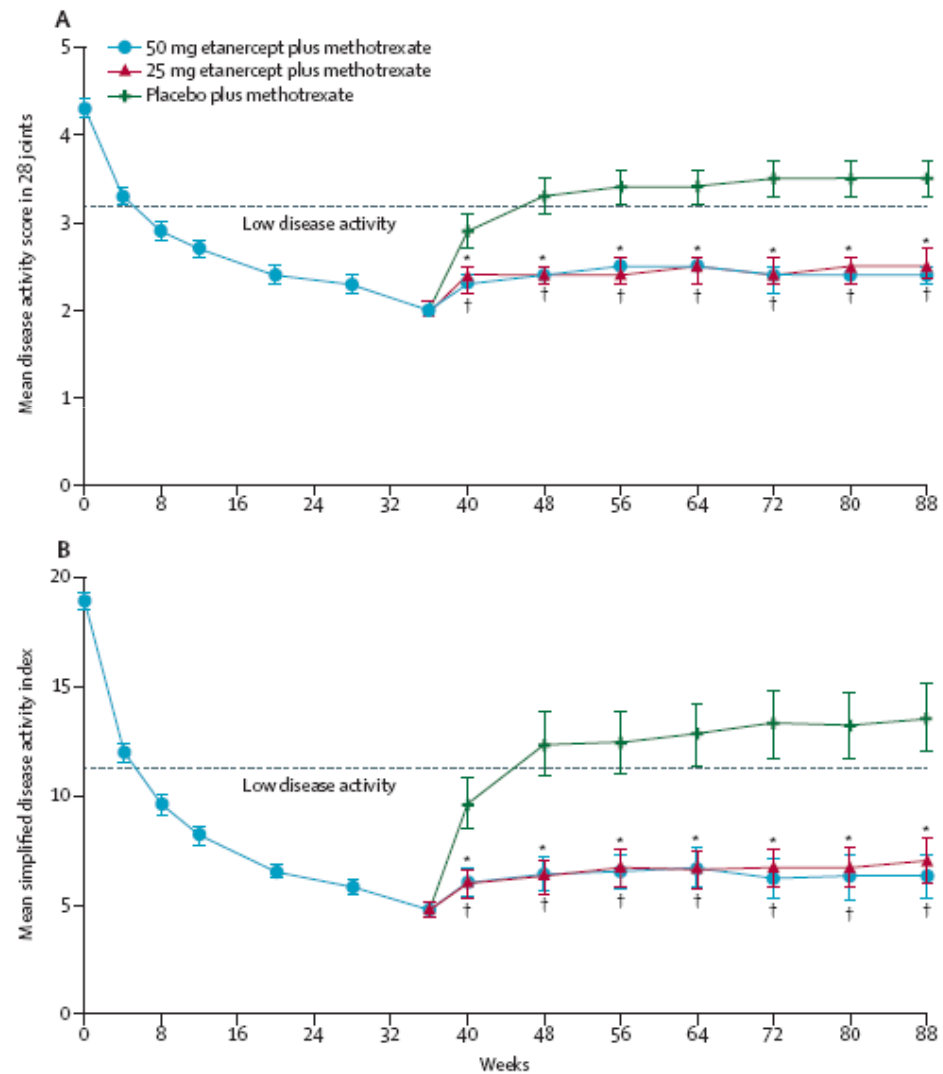
Chez des PR mises en 'low-disease' sous MTX + Enbrel 50 mg

La baisse de l'etanercept à 25mg donne exactement les mêmes résultats  
que la poursuite de la posologie à 50mg

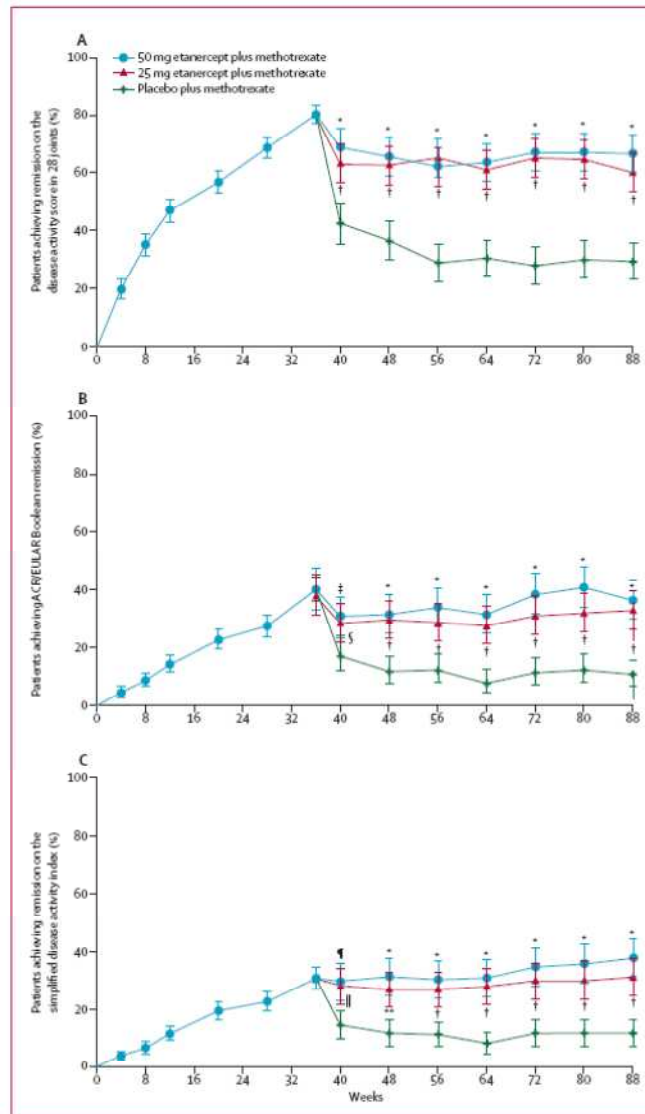
Mais l'arrêt complet de l'etanercept entraine plus de rechutes

***Smolen JS, et al. Lancet 2013; 381: 918–29***

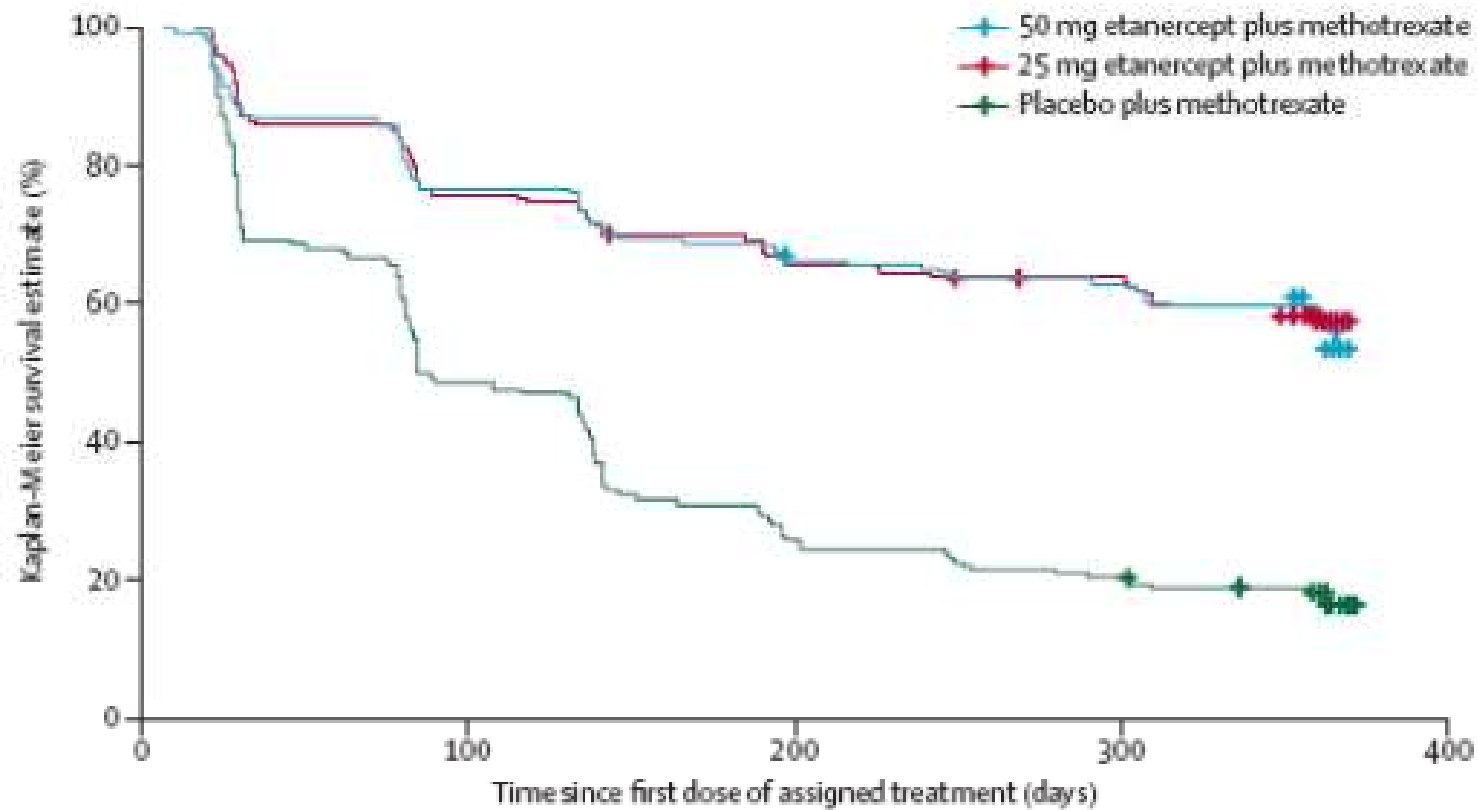
## Activité de la PR identique entre les posologies de 25 et 50mg par semaine



## % de patients toujours en rémission DAS-28 identiques

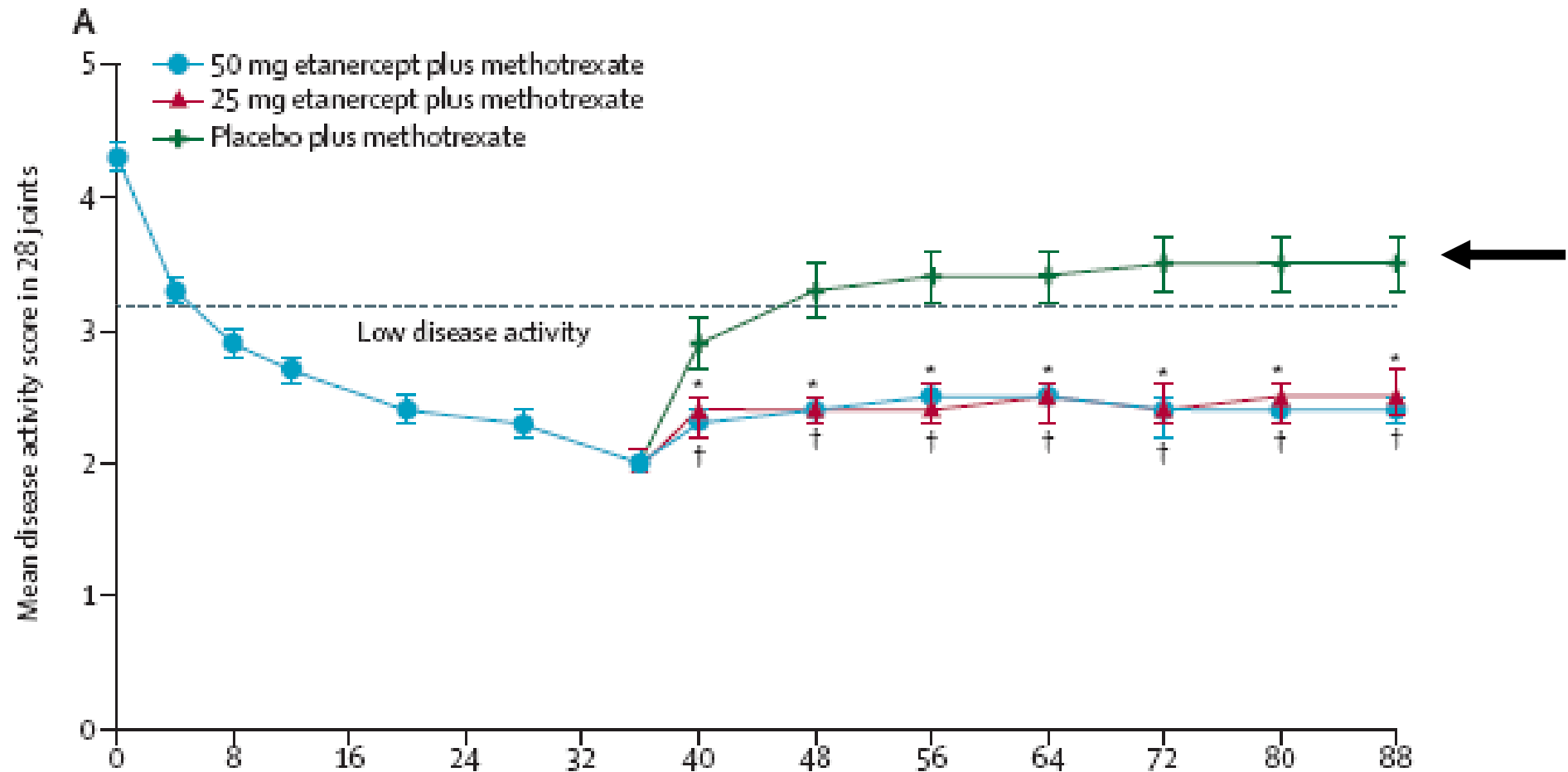


**Et taux de 'sursauts' de la PR (poussées passagères)  
strictement identiques sous 50mg et 25mg**



**Mais ces PR n'étaient pas très sévères**

**Scores de DAS-28 à l'arrêt de l'etanercept = 3,4 seulement**





## **Critères ASAS de SpA 'non-radiologiques'**

**il faut :**

**A-au moins un des deux critères majeurs**

**1-HLA-B27**

**OU**

**2-œdème sacro-iliaque ou ostéite marquée sur au moins deux coupes IRM**

chez un sujet de moins de 45 ans

avec lombalgie inflammatoire

sans autre explication sur les radiographies standards

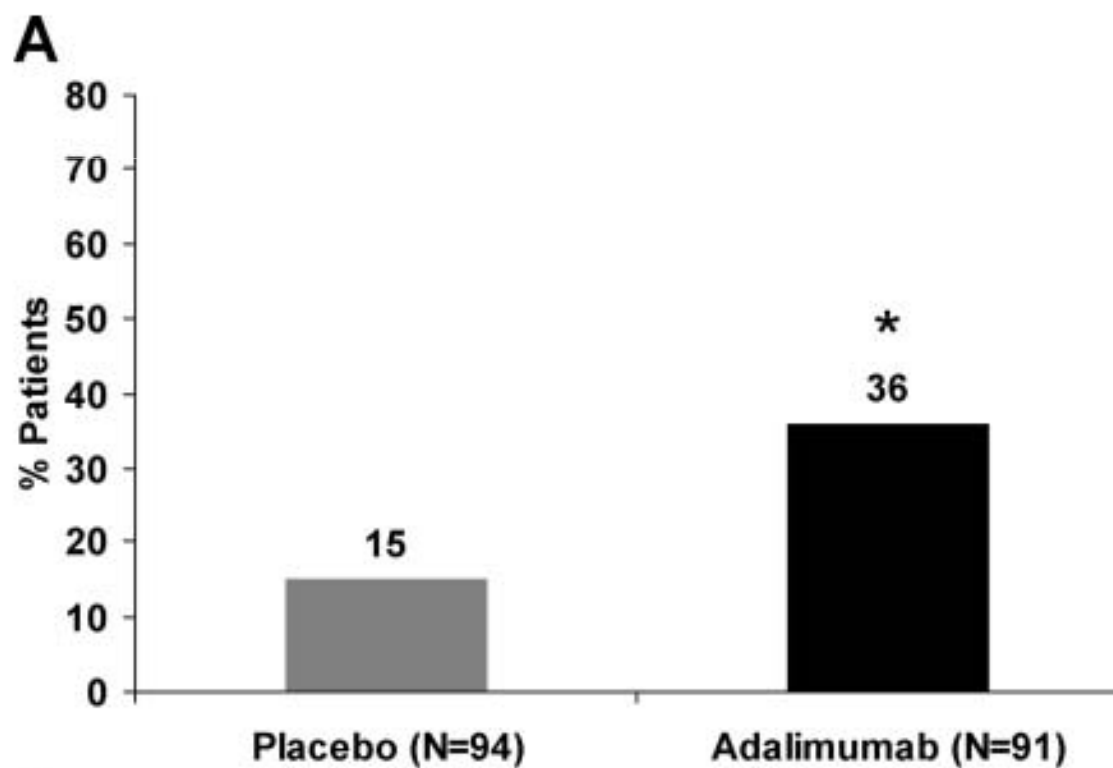
NB : les autres signes IRM ne sont pas assez spécifiques (enthésites, etc...)

## **B-plus deux critères autres (un seulement si IRM typique)**

- élévation actuelle de la CRP
- arthrite
- enthésite du talon documentée
- antécédent familial certain de spondylarthrite
- dactylite
- uvéite
- MICI

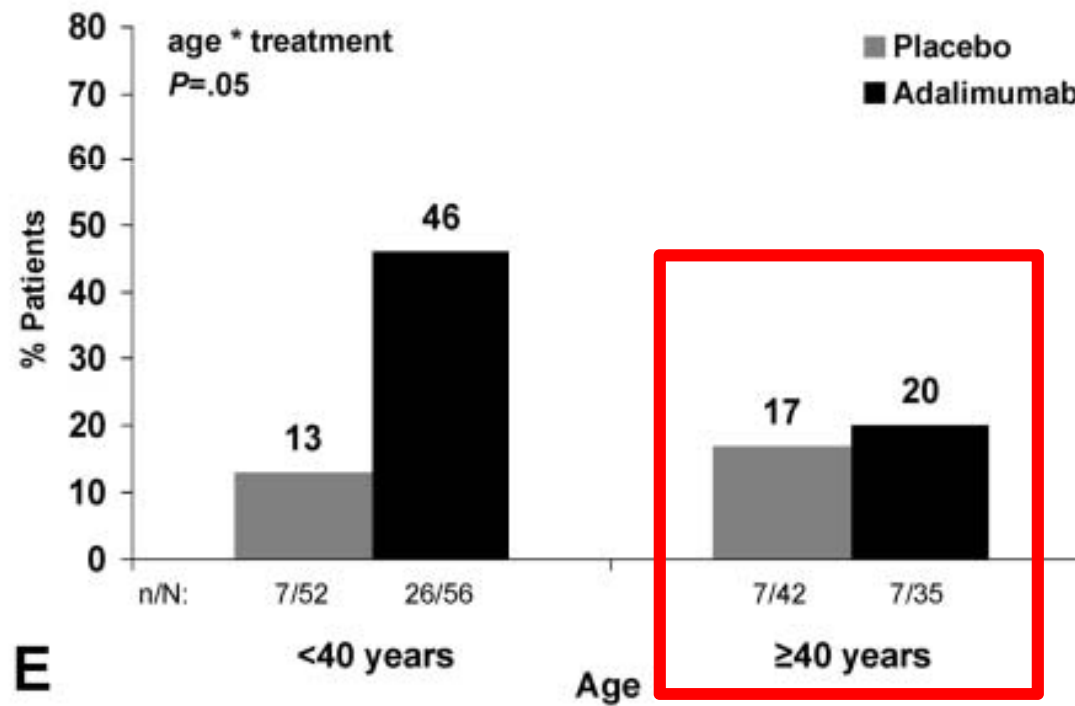
**Taux de répondeurs à l'anti-TNF (adalimumab)  
chez les patients validant ces critères  
étude ABILITY-1  
(Adalimumab versus placebo : Sieper J et al ARD 2012)**

Différentiel d'avec le placebo: **21%** (seulement)



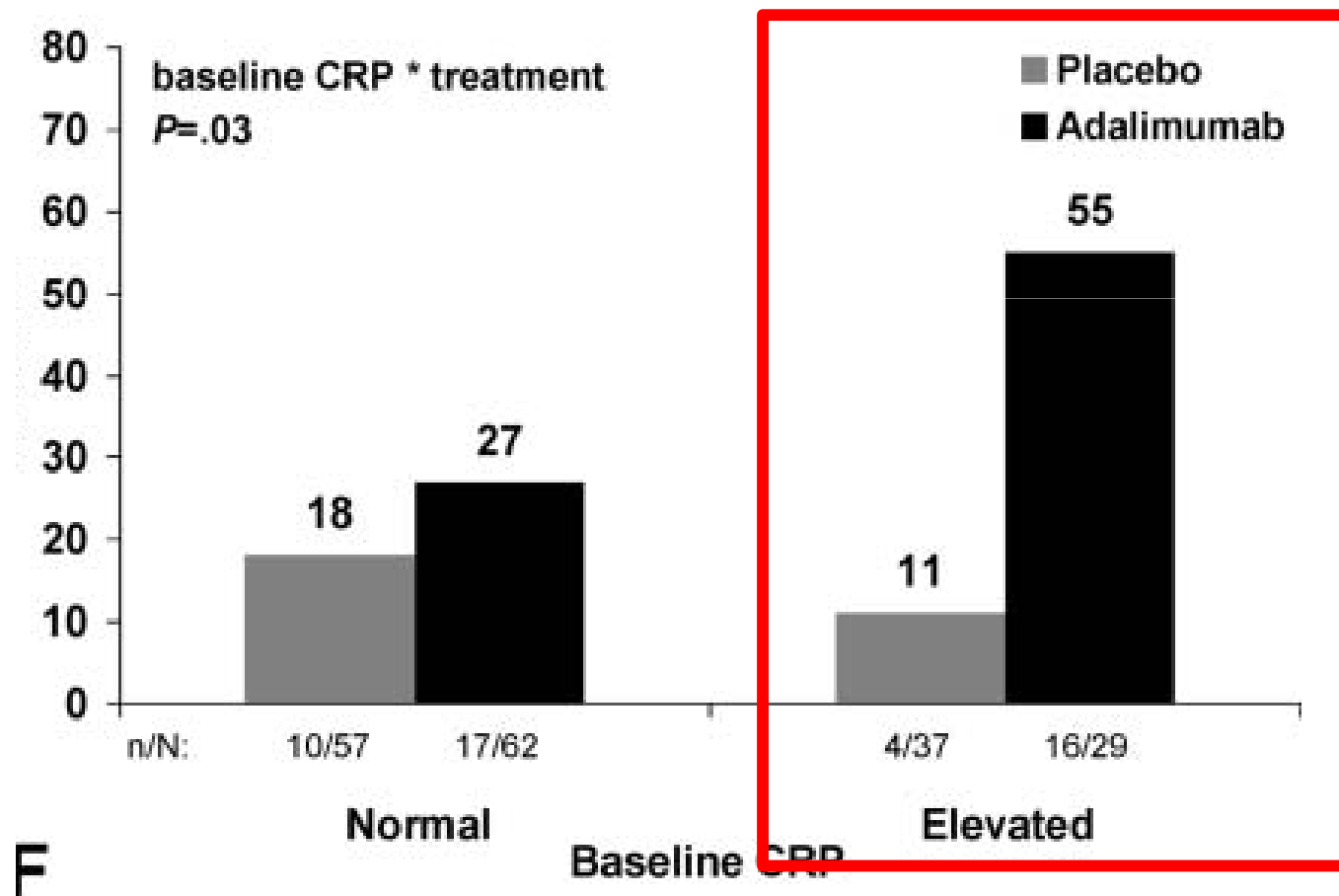
Pas de réponse à l'anti-TNF  
chez les SpA âgées de **plus de 40 ans...**

**C**

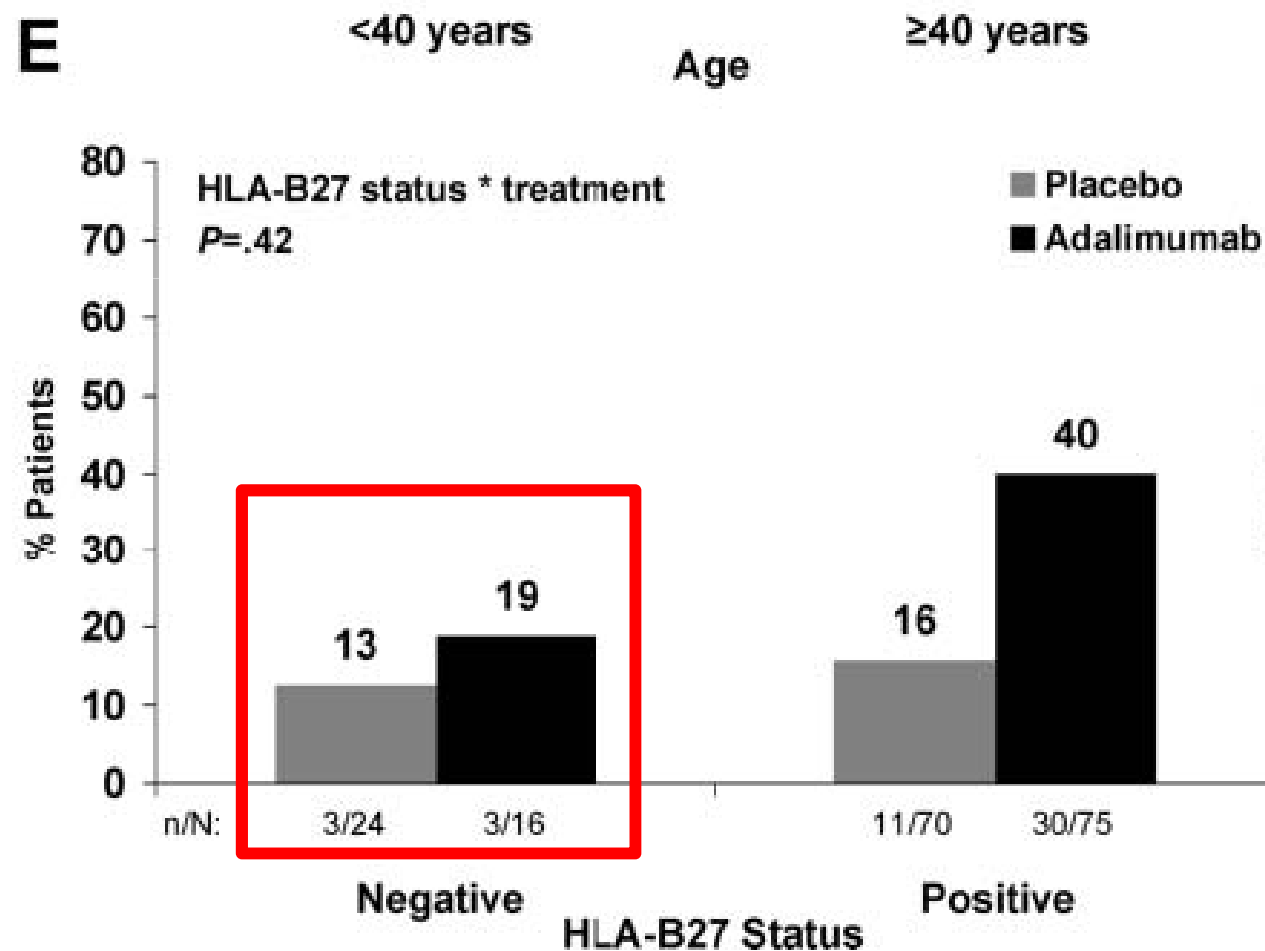


**E**

**Les meilleures chances de réponse =  
sujets de moins de 40 ans, SpA récentes HLA-B27 +  
avec CRP élevée**



**Pas de réponse à l'anti-TNF**  
**chez les SpA B27- dont le diagnostic a été fait sur l'IRM...**



**Les critères 'ASAS' = très mauvais critères ? !**  
**Critères d'Amor bien plus prédictifs d'une réponse aux anti-TNF ?**

|                                                                                                                                                |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale                                                            | 1 |
| 2. (oligo)-arthrite asymétrique                                                                                                                | 2 |
| 3. douleur fessière sans précision                                                                                                             | 1 |
| douleur fessière à bascule                                                                                                                     | 2 |
| 4. doigt ou orteil en saucisse                                                                                                                 | 2 |
| 5. talalgie ou toute autre entésopathie                                                                                                        | 2 |
| 6. uvéite                                                                                                                                      | 2 |
| 7. urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite                                                        | 1 |
| 8. diarrhée moins d'un mois avant une arthrite                                                                                                 | 1 |
| 9. présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocologie chronique                                                           | 2 |
| 10. Sacro-iliite Rx (ou IRM désormais)                                                                                                         | 2 |
| 11. présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocologie chronique | 2 |
| 12. amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (<48 heures) des douleurs à leur arrêt    | 2 |

**Rappel sur les critères d'Amor modifiés: au moins 6 points → SpA  
(sensibilité de 92%, spécificité de 98%)  
où sacro-iliite = 2 points seulement**

|                                                                                                                                                |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale                                                            | 1 |
| 2. (oligo)-arthrite asymétrique                                                                                                                | 2 |
| 3. douleur fessière sans précision                                                                                                             | 1 |
| douleur fessière à bascule                                                                                                                     | 2 |
| 4. doigt ou orteil en saucisse                                                                                                                 | 2 |
| 5. talalgie ou toute autre entésopathie                                                                                                        | 2 |
| 6. uvéite                                                                                                                                      | 2 |
| 7. urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite                                                        | 1 |
| 8. diarrhée moins d'un mois avant une arthrite                                                                                                 | 1 |
| 9. présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocologie chronique                                                           | 2 |
| 10. Sacro-iliite Rx (ou IRM désormais)                                                                                                         | 2 |
| 11. présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocologie chronique | 2 |
| 12. amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (<48 heures) des douleurs à leur arrêt    | 2 |



*Rien vu !*



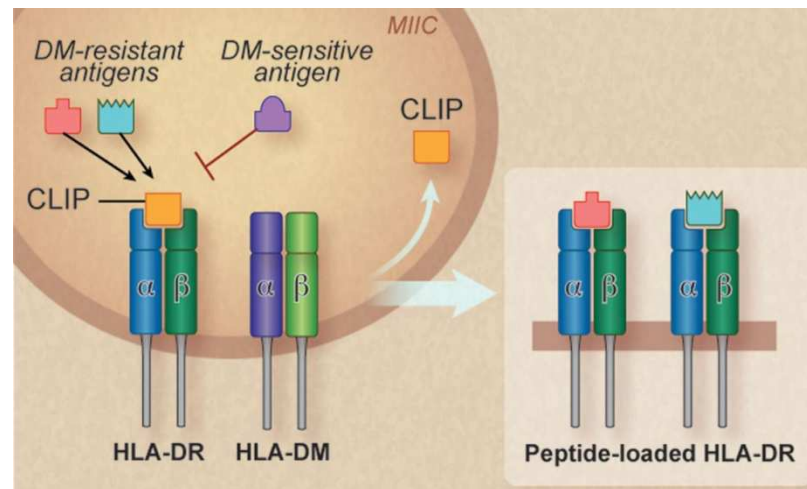
*Rien entendu !*



*Mais  
je dirai tout !*

**Les anticorps anti-CLIP = anti-CD74**  
**= marqueurs des SpA presque aussi bons que le B27 ?**

CLIP = CD74 = peptide se nichant dans les HLA –DR  
avant que ceux-ci ne ‘chargent’ un peptide au sein de la cellule  
pour le présenter aux lymphocytes TCD4



**Baerlecken NT, et al. Ann Rheum Dis 2013 May 17 [E Pub]**

**Baralakios X, et al. Ann Rheum Dis 2013 May 17 [E Pub]**

**Les anticorps anti-CLIP = anti-CD74  
= marqueurs des SpA presque aussi bons que le B27 ?**

*Etude 1 (sur sérums frais)*

**85%** des sérums de 94 SpA axiales (versus 'seulement' 76% de B27)  
8% de 51 non-SpA → spécificité de 92% ?

*Etude 2 (sur sérums congelés)*

**67%** de 156 SpA axiales  
45% de Rh Pso sans atteinte axiale (18/40)  
11% des PR (9/80)  
15% des lupus (6/40)  
1% des donneurs de sang (1/125)

***Baralakios X, et al. Ann Rheum Dis 2013 May 17 [E Pub]  
Baerlecken NT, et al. Ann Rheum Dis 2013 May 17 [E Pub]***



## Résumé

1-Kawazaki et vents d'Ouest au Japon et en Californie

2-Alors que les nuages sont bourrés de bactéries telluriques

3-Le sel aggrave les SEP et la réponse Th17

4-Tout stimulus très répété pourrait induire des syndromes lupiques

5-L'adjonction de SSZ et d'HCQ fait aussi bien que celle d'etanercept  
chez les PR ne répondant plus assez au MTX,  
et aussi bien que celle d'infliximab dans les formes débutantes (W)

6-Chez les PR en 'low-disease' 25mg d'etanercept fait aussi bien que 50mg

7-Les SpA récentes IRM+ sans HLA-B27 n'ont pas répondu mieux à l'ADA  
qu'au placebo: idem chez les patients de plus de 40 ans.

