



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Actualités thérapeutiques et innovations dans les maladies systémiques et auto-immunes<sup>☆</sup>



*Update on treatments and innovations in systemic auto-immune diseases*

L. Guillevin

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Reçu le 28 janvier 2020 ; accepté le 10 juillet 2020

## MOTS CLÉS

Sclérodémie ;  
Lupus ;  
Vascularites ;  
Thérapies ciblées

**Résumé** Le traitement des maladies auto-immunes bénéficie depuis quelques années de nouveaux médicaments dont certains sont prometteurs. Les choix thérapeutiques et les objectifs de traitement sont cependant variables d'une maladie auto-immune à l'autre. Les progrès médicamenteux ont surtout été obtenus dans les vascularites. Au cours du lupus, malgré de nombreux médicaments ciblant des mécanismes pathogéniques spécifiques, peu de médicaments se distinguent comme étant d'un apport majeur pour la prise en charge de cette maladie. Les innovations thérapeutiques sont bien différentes dans la sclérodémie systémique. Il n'y a toujours pas de médicament de fond efficace mais les traitements symptomatiques se multiplient et sont partiellement efficaces. Le seul traitement de fond qui paraît apporter aujourd'hui un bénéfice dans la sclérodémie est la transplantation de cellules souches autologues.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Scleroderma;  
Lupus;  
Vasculitis;  
Target orientated treatments

**Summary** Many new drugs, sometimes promising, are now available to treat systemic auto-immune diseases. Treatment strategies and objectives are different according to each auto-immune disease. Major advances have been obtained in vasculitides treatments. In systemic lupus erythematosus, many drugs have been evaluated, targeting one of the multiple pathogenic mechanisms of the disease. Unfortunately, new drugs remain rare on the market and no major advances have been obtained. In systemic sclerosis, symptomatic treatments

<sup>☆</sup> Étant donné le contexte sanitaire épidémique lié au Covid-19 du printemps–été 2020, la présentation orale de cette communication en séance à l'Académie a été reportée.

Adresse e-mail : [loic.guillevin@academie-medecine.fr](mailto:loic.guillevin@academie-medecine.fr)

improved outcomes but effective drugs targeting all disease manifestations are missing. Auto-logous hematopoietic stem cell transplantation could be one of the future innovative treatment of systemic sclerosis despite the occurrence of adverse events.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La prise en charge des maladies auto-immunes et systémiques s'est améliorée au cours des décennies passées du fait d'un maniement optimal des médicaments et des stratégies thérapeutiques disponibles, de la meilleure compréhension de leurs mécanismes pathogéniques et récemment de la mise au point de médicaments ciblés, appelés communément biothérapies, dont l'impact spécifique sur un ou plusieurs mécanismes de la maladie a un effet sur les symptômes de la maladie.

Les maladies qui ont le plus bénéficié des thérapies ciblées sont la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies et les vascularites associées aux ANCA. À l'inverse, malgré des mécanismes bien connus et des médicaments disponibles, certaines maladies systémiques ne répondent pas ou mal aux nouveaux médicaments et aux nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous aborderons ici les nouvelles approches thérapeutiques à travers quelques exemples de maladies systémiques. Cet article n'a donc pas volonté de couvrir l'ensemble des nouveautés thérapeutiques dans les maladies auto-immunes et systémiques mais au contraire de prendre des exemples illustrant le devenir de ces affections et de dégager des perspectives. Nous aborderons successivement les innovations concernant la sclérodermie systémique, le lupus systémique et les vascularites.

## La sclérodermie systémique

Les formes systémiques de sclérodermie sont souvent sévères et la mortalité reste élevée. Les traitements symptomatiques de la maladie permettent cependant d'améliorer son pronostic : traitement des infections pulmonaires, vaccination, amélioration de la prise en charge des manifestations rhumatologiques déformantes, efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la crise rénale sclérodermique, efficacité des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire... Cependant, les traitements de fond de la maladie restent à trouver alors que le pronostic vital des patients est engagé : en cas d'atteintes viscérales la mortalité à 10 ans peut dépasser les 90 % dans certaines formes [1]. Cette inefficacité thérapeutique tient aux mécanismes complexes de la maladie associant des signes d'auto-immunité avec des autoanticorps de différents types : anti-centromère, anti-topo-isomérase 1, anti-ARN polymérase 3, etc., des anomalies vasculaires qui se traduisent par le syndrome de Raynaud, les ulcérations digitales, la crise rénale aiguë sclérodermique et surtout l'hypertension artérielle pulmonaire. D'autres composantes pathogéniques interviennent également, qu'il s'agisse de phénomènes d'activation lymphocytaire conférant à cette maladie des points communs avec la réaction du greffon contre l'hôte et surtout une fibrose qui peut toucher divers organes et conduire au décès du patient en quelques années.

Les progrès thérapeutiques significatifs ont essentiellement porté sur la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Au cours des 15 dernières années de nombreux médicaments et stratégies thérapeutiques ont été mises au point [2]. Il s'agit entre autres des anti-endothéliales, des inhibiteurs de la phosphodiesterase, des prostacyclines que l'on peut prescrire seuls ou en combinaison.

Malheureusement, les progrès dans les traitements de fond sont moins importants et la guérison de la sclérodermie n'est pas encore au rendez-vous. Cependant, des avancées prometteuses permettent d'espérer des solutions à venir dans un délai raisonnable.

La fibrose pulmonaire est aujourd'hui la principale cause de décès des patients atteints de sclérodermie systémique. Elle s'installe progressivement et s'aggrave sur une dizaine d'années, avec des délais cependant variables d'un patient à l'autre. Connaissant la gravité de la fibrose de la sclérodermie, plusieurs molécules ont été testées et rapidement abandonnées en raison de leur inefficacité ou de leur toxicité. Une nouvelle molécule, le nintedanib [3], a récemment fait l'objet d'un essai thérapeutique dont les résultats sont encourageants. Le médicament est un inhibiteur cellulaire des tyrosines kinases qui est déjà prescrit dans le traitement des fibroses pulmonaires idiopathiques. Il a montré qu'il était à même de réduire le taux de diminution de la capacité vitale forcée, mais à l'inverse, ne pouvait pas arrêter ce déclin fonctionnel respiratoire ni, a fortiori, d'obtenir une réversibilité des lésions fibrosantes. Expérimenté dans des modèles animaux de sclérodermie, le nintedanib a un rôle antifibrosant, anti-inflammatoire et joue un rôle dans le remodelage vasculaire. L'essai thérapeutique-pivot a porté sur une population de 576 patients ayant une sclérodermie systémique de moins de 7 ans par rapport aux premiers signes de la maladie (hors syndrome de Raynaud). Les patients recevaient 150 mg de nintedanib deux fois par jour ou du placebo. Le suivi a été d'un an. Au terme de l'essai, la diminution de la capacité vitale forcée était de 52,4 mL/an dans le groupe traité vs 93,3 mL/an dans le groupe placebo ( $p=0,04$ ). Bien que non spectaculaire, ce résultat mérite d'être noté. Malheureusement, aucun effet sur les autres symptômes de la maladie n'a été enregistré, y compris sur le score de fibrose cutané de Rodnan. D'autres molécules sont en cours d'expérimentation.

Plus ambitieux, car visant à modifier profondément la réponse et les mécanismes immunitaires cellulaires de la sclérodermie, l'autogreffe de cellules souches a fait l'objet de deux essais thérapeutiques prospectifs [4,5] bien conduits et analysés avec un recul suffisant. L'expérimentation animale a montré que l'irradiation corporelle totale ou la greffe de cellules souches avec un conditionnement chimiothérapeutique pouvaient obtenir l'arrêt de l'évolution ou la réversibilité de plusieurs

maladies auto-immunes. Les essais thérapeutiques chez l'homme ont parfois confirmé les résultats observés chez l'animal mais au prix d'effets secondaires importants et d'une mortalité non négligeable. Ce traitement a donc été abandonné dans la plupart des maladies auto-immunes, d'autant que les approches médicamenteuses nouvelles ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance. La sclérodermie est donc une exception qui se justifie par sa sévérité et son mauvais pronostic.

Après de nombreux articles de cas isolés, publiés dès les années 1950, le premier essai prospectif d'envergure portant sur la greffe de cellules souches [4] a été conduit chez 156 patients, randomisés en deux groupes, l'un recevant la perfusion de cellules souches prélevées après un conditionnement chimiothérapeutique précédant le prélèvement, comprenant 4g/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide et du filgrastim. Les cellules souches, une fois obtenues étaient perfusées après un traitement chimiothérapeutique comprenant 200 mg/kg de cyclophosphamide, répartis en 4 jours consécutifs, des globulines antithymocytes à la dose de 7,5 mg/kg, réparties en 3 jours consécutifs, et 1 mg/kg de méthylprednisolone. Les patients du groupe témoin recevaient un bolus mensuel, pendant 12 mois consécutifs, de 750 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide. Durant la première année suivant la perfusion de cellules souches, les événements indésirables graves et la mortalité étaient plus importantes dans le groupe « cellules souches » que dans le groupe témoin, mais ensuite, la courbe de survie sans événement était supérieure à ce qui était observé chez les patients ayant reçu des perfusions mensuelles de cyclophosphamide. Avec un recul de 4 ans, il y a eu 13 décès (13,9 %) dans le groupe cellules souches vs 7 dans le groupe témoin (9,1 %). À partir de la seconde année le nombre de décès était de 15,2 % de décès dans le groupe « cellules souches » vs 16,9 dans le groupe témoin (risque relatif [RR], 0,97 [intervalle de confiance à 95 % (IC), 0,5–2,0]). À la quatrième année, le nombre de décès était de 16,5 % dans le groupe « cellules souches » et de 26 % dans le groupe témoin (RR, 0,73 [IC 95 %, 0,4–1,3]). La différence était significative, en faveur du traitement par cellules souches hématopoïétiques. Cette étude a démontré l'intérêt de ce traitement mais souligne aussi l'importance des risques iatrogènes, durant la première année, puisque la majorité des décès précoces étaient liées au traitement.

Une seconde étude [5], dans la même indication, a comparé deux groupes de patients : l'un a reçu une irradiation corporelle totale suivie de la perfusion de cellules souches autologues et le second groupe une perfusion mensuelle de 750 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide chaque mois pendant 1 an. Les deux études détaillées ici, se différencient essentiellement par le conditionnement de la greffe de cellules souches autologues, chimiothérapie dans la première étude et irradiation corporelle totale dans l'autre. Trente-six patients ont été traités par autogreffe et 39 par cyclophosphamide. Avec un recul de 72 mois, la survie sans événement était de 74 % dans le groupe autogreffe vs 47 % dans le groupe cyclophosphamide ( $p=0,03$ ). La survie globale était de 86 % dans le groupe autogreffe et 51 % dans le groupe cyclophosphamide ( $p=0,02$ ). Parallèlement, les patients du groupe autogreffé n'ont eu besoin de traitement immunosuppresseur supplémentaire durant la période de suivi que dans 9 % des cas contre 44 % dans le groupe cyclophosphamide ( $p=0,001$ ).

Aujourd'hui, cette approche hématologique est celle qui donne les meilleurs résultats et la seule qui améliore véritablement la survie des patients. Malheureusement, les contre-indications à l'autogreffe sont nombreuses et l'état des patients ne permet pas toujours de la réaliser. L'autogreffe de cellules souches a cependant un certain avenir dans la mesure où les conditionnements immunosuppresseurs s'allègent.

## Le lupus systémique

L'approche thérapeutique innovante est très différente de celle proposée dans la sclérodermie systémique car les progrès thérapeutiques, essentiellement médicamenteux conventionnels ont déjà permis de maîtriser globalement l'évolution de la maladie chez la quasi-totalité des malades. Aujourd'hui, le traitement du lupus est codifié, reposant sur les corticoïdes, immunosuppresseurs et hydroxychloroquine. Toutefois, de très nombreux médicaments, essentiellement des anticorps monoclonaux ont été évalués, avec des résultats plutôt décevants.

Ces résultats insuffisants tiennent à plusieurs raisons :

- le ciblage d'un mécanisme pathogénique de la maladie ne permet pas de toute évidence à contrôler l'ensemble de la pathogénie complexe du lupus et interrompre un seul de ces mécanismes n'est pas suffisant pour traiter la maladie ;
- l'objectif des nouveaux médicaments n'est pas toujours clair et ne dépasse pas parfois la recherche d'une nouveauté dont l'impact n'est pas toujours d'apporter des réponses aux besoins thérapeutiques non couverts.

Viser une réponse thérapeutique supérieure ou une non-infériorité à l'existant est improbable eu égard aux résultats excellents obtenus avec les traitements conventionnels. Il convient donc de fixer aux nouveaux traitements des objectifs différents : amélioration de la tolérance à court, moyen et long termes et peut-être, entre autres, l'obtention d'une guérison et non pas d'une rémission prolongée.

Nous aborderons ici trois médicaments biothérapeutiques qui sont prescrits dans le lupus :

- le bélimumab, seule biothérapie à avoir obtenu une AMM dans le lupus ;
- le rituximab qui cible la réponse lymphocytaire B et qui pourrait laisser la place à d'autres anticorps monoclonaux plus puissants ;
- les anti-interférons dont les essais ont donné des résultats discordants.

### Le bélimumab

Le bélimumab est le seul anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM dans le lupus [6]. Il bloque la protéine BLYS (*B lymphocyte stimulator*), également appelée BAFF (*B cell-activating factor*) qui appartient à la famille du TNF. BLYS est une protéine membranaire soluble sécrétée par les monocytes, les neutrophiles, les cellules T et les cellules dendritiques. BLYS ne se fixe que sur les récepteurs situés à la surface des lymphocytes B. Les 3 récepteurs de

BlyS identifiés sont BR3 (*BlyS receptor 3*), TAC1 (*transmembrane activator-1*) et BCMA (*B cell maturation antigen*). BlyS joue un rôle important dans la différenciation, l'activité et la survie des lymphocytes B. En bloquant BlyS/BAFF, le bélimumab intervient donc dans le contrôle de la réponse lymphocytaire B. Les essais thérapeutiques ont montré une réponse significative du bélimumab versus le groupe contrôle. Cependant, la réponse thérapeutique en vie réelle ne permet pas de positionner ce médicament comme un traitement des formes graves du lupus mais plutôt comme un médicament de seconde ligne, que l'on utilise en association avec d'autres médicaments du lupus, notamment dans des formes articulaires persistantes.

## Le rituximab

Cet anticorps monoclonal cible les lymphocytes B CD19. Le rituximab a été évalué dans deux essais, l'un sur les manifestations globales du lupus [7] et l'autre sur les atteintes rénales de la maladie [8]. Ces deux essais thérapeutiques randomisés n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du rituximab. Cependant, en raison d'études ouvertes, rétrospectives, montrant des résultats encourageants [9], le rituximab reste prescrit avec souvent un objectif différent de celui qui lui était initialement assigné. Au-delà de l'efficacité à court et moyen termes du médicament, c'est l'arrêt de la corticothérapie et son cortège d'effets secondaires qui est dans le viseur des cliniciens. Rien ne démontre de façon prospective que cette stratégie sera efficace mais un essai prospectif randomisé, soutenu par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est en cours (RITUXLUP). En Grande-Bretagne, où le rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché, l'objectif d'un traitement du lupus sans corticoïdes est clairement affiché et les promoteurs de cette stratégie ambitionnent de modifier profondément la réponse lymphocytaire en utilisant des anticorps monoclonaux anti-B plus puissants [10].

## L'anifrolumab

Parmi les derniers médicaments évalués dans le lupus, nous prendrons l'exemple d'un anti-interféron, l'anifrolumab, évalué dans deux essais prospectifs intitulés TULIP 1 et 2 [11,12]. Ce médicament cible l'interféron de type I, qui joue un rôle dans la survenue et le maintien des manifestations cliniques du lupus. Le dernier essai thérapeutique (TULIP2) montre un bénéfice du médicament vs placebo (47,8 % dans le groupe traité et 31,5 % dans le groupe placebo). Ces chiffres sont obtenus sur un score d'activité du lupus le BICLA (British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]-based Composite Lupus Assessment). Un essai précédent (TULIP 1) [11] utilisant un autre score évaluant l'activité de la maladie (SRI pour Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) avait été un échec alors que le même traitement avait été donné dans les deux essais avec des doses et des posologies comparables (300 mg d'anifrolumab en perfusion, toutes les 4 semaines, pendant 48 semaines).

Cette différence d'efficacité entre les deux essais est fondée uniquement sur un score d'évaluation différent dans un essai et dans l'autre. Les deux scores sont considérés comme pertinents par les cliniciens qui les utilisent

quotidiennement dans leurs études de recherche clinique. Même s'ils ne comportent pas exactement les mêmes items, les discordances observées entre les scores permettent d'émettre des doutes sur la fiabilité des scores d'activité eux-mêmes et sur leur intérêt dans certains essais thérapeutiques.

Dans tous les cas de figure, le clinicien risque de ne pas percevoir, avec cette nouvelle biothérapie l'importance que l'on pourrait accorder aux anti-interférons dans la prise en charge du lupus. En outre, le médicament des essais TULIP est comparé à un placebo et non pas à un produit de référence alors que les médicaments actifs dans le lupus sont extrêmement nombreux.

Les innovations dans le traitement du lupus restent donc encore marginales et la démonstration de l'efficacité de thérapies ciblées susceptibles de remplacer les immunosuppresseurs et de supprimer la prise de corticoïdes reste à démontrer.

## Vascularites systémiques

Nous aborderons successivement la prise en charge des vascularites à cellules géantes et des vascularites nécrosantes associées aux ANCA.

### Vascularite à cellules géantes

On regroupe sous ce terme la maladie de Horton, d'une part, et l'artérite de Takayasu, d'autre part. Dans la mesure où leur traitement est prolongé, on observe fréquemment des effets secondaires. Il y a donc un réel besoin thérapeutique permettant de réduire les médicaments et leurs effets indésirables, notamment en cas de corticothérapie prolongée et à forte dose.

De façon empirique, on a montré que les anti-TNF alpha avaient une certaine efficacité dans la maladie de Takayasu [13], en association à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. On utilise également le tocilizumab [13]. Ces molécules paraissent avoir une importante valeur ajoutée par rapport aux traitements conventionnels même s'il est aujourd'hui impossible de dire si elles permettent de guérir la maladie ou si elles n'ont qu'un effet suspensif. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a mis en place en 2014 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) afin de recenser et d'évaluer l'efficacité de l'infliximab dans cette maladie. Une méta-analyse des publications portant sur l'utilisation des thérapies ciblées et des immunosuppresseurs a permis de regrouper 915 études, dont 25 utilisant des thérapies ciblées. Un peu plus de la moitié des malades répondaient à un traitement non corticoïde. La moitié des patients recevant un immunosuppresseur rechutaient et un tiers de ceux qui étaient traités par un anticorps monoclonal [14]. Malheureusement, les effectifs des séries de malades traités par anticorps monoclonaux sont faibles et aucun essai thérapeutique prospectif n'a permis d'inclure suffisamment de malades pour étayer l'efficacité de ces nouvelles molécules.

Dans la maladie de Horton, deux essais thérapeutiques comparant la corticothérapie seule au tocilizumab associé aux corticoïdes ont montré que le tocilizumab permettait de contrôler la maladie et était supérieur à



la corticothérapie seule [15,16]. Dans l'essai de Stone et al. [16], au terme de 52 semaines de traitement, 56 % des malades recevant le tocilizumab étaient en rémission contre 14 % dans le bras placebo (corticoïdes 6 mois) ou 18 % (corticoïdes 12 mois) ( $p < 0,01$  %). Cependant, une fois le traitement interrompu la moitié des patients inclus dans l'essai conduit par Villiger [15,17] rechutait dans l'année suivant l'arrêt du tocilizumab. Le tocilizumab pourrait donc être plus suspensif que curatif mais cela doit être confirmé par des études prospectives à long terme. Pour notre part, nous réservons le tocilizumab aux malades qui sont résistants aux corticoïdes et il est en compétition avec les immunosuppresseurs, habituellement le méthotrexate qui a montré son efficacité dans un essai thérapeutique prospectif [18]. Un essai thérapeutique français, soutenu par le PHRC national est en cours et a pour but d'évaluer prospectivement corticoïdes + tocilizumab aux corticoïdes + méthotrexate (protocole METOGIA, ClinicalTrials.gov : NCT03892785). Une évaluation rigoureuse des thérapies ciblées dans l'artérite à cellules géantes est d'autant plus importante qu'au-delà de l'intérêt thérapeutique, la dimension médicoéconomique du traitement ne peut échapper aux cliniciens et aux autorités de Santé.

### Vascularite nécrosante associée aux ANCA

Depuis plus d'une décennie, le cyclophosphamide, immunosuppresseur indiqué en traitement d'induction des vascularites nécrosantes, en association aux corticoïdes, laisse progressivement place au rituximab qui a montré sa non-infériorité en termes d'efficacité avec une facilité d'emploi et une tolérance meilleure [19]. En traitement d'entretien, le rituximab a montré sa franche supériorité par rapport à l'azathioprine [20,21] et, par extension, au méthotrexate. Une injection de rituximab à la dose de 500 mg tous les six mois permet de maintenir la rémission, d'arrêter les corticoïdes, sans majoration des effets secondaires. Ce schéma thérapeutique a été validé par les autorités de santé européennes (European Medical Agency [EMA]) et américaines (Food and Drug Administration [FDA]), et retenu par la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé. Il s'impose donc comme le nouveau traitement d'entretien de cette catégorie de vascularites. Une troisième thérapie ciblée, le mépolizumab, dont l'action est dirigée contre L'IL5 a montré, en adjonction à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs qu'il pouvait prévenir les rechutes de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et réduire la corticothérapie [22]. La place des anti-IL5 en traitement d'induction de la rémission de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite n'est pas encore établie.

### Conclusion

De nombreuses innovations et des progrès thérapeutiques indéniables ont été obtenus au cours de ces dernières années. Ces progrès ne sont toutefois pas de même nature et varient d'une maladie auto-immune à l'autre. De nombreux progrès ont été enregistrés dans les vascularites nécrosantes et à cellules géantes, alors que l'efficacité des innovations est moins brillante dans le lupus systémique. Dans la

slérodémie systémique, les innovations médicamenteuses sont encore marginales mais des thérapeutiques innovantes non médicamenteuses paraissent prometteuses.

### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139–53.
- [2] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–36.
- [3] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518–28.
- [4] van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490–8.
- [5] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35–47.
- [6] Blair HA, Duggan ST. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2018;78:355–66.
- [7] Merrill JT, Neuwelt MC, Wallace DJ, Shanahan JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222–33.
- [8] Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–26.
- [9] Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000163 [Published online 2016 Sep 6].
- [10] Iseberg D. B cell therapies: how the past informs the future, American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta; 2019.
- [11] Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208–19.
- [12] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211–21.
- [13] Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- $\alpha$  and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(Suppl. 82):S11–8.
- [14] Barra L, Yang G, Pagnoux C. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17:683–93.
- [15] Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission

- in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:1921–7.
- [16] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.
- [17] Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1639–43.
- [18] Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106–14.
- [19] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
- [20] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.
- [21] Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.
- [22] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.