Brèves de l'EULAR 2014

Polyarthrite rhumatoïde : aspects cliniques et comorbidités

Ihsane Hmamouchi (Rabat – Maroc)

Correspondance à :
Ihsane HMAMOUCHI
ihsane.hmamouchi@gmail.com

Points forts

- L'évolution de la PR ainsi que les dégâts structuraux au cours des dernières années semblent être moins sévères.
- Le début tardif de la maladie chaque année est intéressant à surveiller. En revanche, les caractéristiques pathognomoniques de la PR, telles que les érosions et facteur rhumatoïde n'ont pas changé au fil du temps.
- Il existe une baisse significative dans les taux de recours à la chirurgie de la main et du pied au cours du temps, en parallèle avec l'usage de traitements plus intensifs, plus précocement.
- Les patients provenant de pays à faible PIB ont une maladie plus sévère (DAS28 plus élevé) mais de meilleurs scores d'évaluation de patients (EVA douleur et fatigue plus faible).
- Les patients atteints de PR ont un risque accru d'infections graves de tout type, en tête de liste viennent : les infections pulmonaires, osteo-articulaires et hématologiques. La cause bactérienne est la première retrouvée.
- L'association entre le début des symptômes et la durée d'obtention de la rémission persistante est non linéaire. La durée de la fenêtre d'opportunité varierait entre 13 et 19 semaines après le début des symptômes.

Les patients ayant une PR ont-ils changé de profil ces 25 dernières années ? [OP0167]

Plusieurs études actuelles suggèrent que l'expression clinique et l'évolution de la PR est devenue moins sévère. Ceci pourrait s'expliquer par un changement du phénotype de la maladie ou par la mise en place d'un traitement plus tôt et plus efficace. Les auteurs de cette étude anglaise ont testé l'hypothèse que l'évolution de la maladie et les dégâts structuraux sont devenus moins sévères au cours des dernières années. **Méthodes:** Un total de 2701 patients naïfs de traitements de fond ont été recrutés pendant ces 25 dernières années dans deux cohortes au Royaume-Uni couvrant 32 centres hospitaliers. Les données biologiques et radiographiques ont été effectuées de façon standardisée à l'inclusion avant la mise en place de tout traitement de fond puis de façon annuelle. Les comorbidités, les épisodes d'hospitalisation, y compris pour chirurgie orthopédique et les thérapeutiques prescrites ont également été relevés. **Résultats:** Sur 2701 patients atteints de PR précoce, 67% étaient des femmes, l'âge moyen était de 56 ans (± 14) et 62% avaient un facteur rhumatoïde positif (RF +), avec un suivi médian de 9 ans. Les traitements ont changé au fil des années et une évolution vers une thérapie plus intensive a été observée : de la monothérapie (1er choix DMARD: sulfasalazine dans la 1^{ère} décennie, le méthotrexate dans le 2^{ème}) à deux puis trois

combinaisons et enfin les biologiques. Les auteurs n'ont pas retrouvé de changement significatif concernant le sexe ($p = 0,648$), le FR + ($p = 0,775$), ou la présence d'érosions à l'inclusion ($p = 0,695$). L'âge de début de la maladie a augmenté de 0,22 ans / an ($p = 0,001$), et le diagnostic spécialisé restait inchangé (médiane de 6 mois). Après ajustement sur le centre, l'âge et le sexe et les variables cliniques et biologiques au fil du temps, les facteurs qui ont été modifiés au fil du suivi sont comme suit: le DAS28 a baissé (par unité 0,03 ; $p < 0,001$); le nombre d'articulations douloureuses et gonflées ($p < 0,001$) ; la VS de 0,8 unités / an ($p < 0,001$). Cette baisse était linéaire avec le temps. Par ailleurs, l'hémoglobine (HB) a augmenté de 0,003 unité / an ($p < 0,001$). 1602 actes chirurgicaux ont été menés chez 770 patients (29%) : 585 actes majeurs (principalement les prothèses de hanche / genou), 392 actes intermédiaires (principalement des procédures intéressant la main / pied), et le reste était des procédures mineures intéressant les tissus mous). Il y avait une baisse significative de l'incidence cumulée sur les 10 dernières années des actes intermédiaires ($p < 0,001$) en parallèle à une thérapie plus précoce et plus intensive. Ceci n'a pas été retrouvé avec les actes chirurgicaux majeurs ou mineurs. En conclusion, l'évolution de la PR ainsi que les dégâts structuraux au cours des dernières années semblent être moins sévères. Le début

Pour citer l'article :

Hmamouchi I. Brèves de l'EULAR 2014. Polyarthrite rhumatoïde : aspects cliniques et comorbidités. *Batna J Med Sci* 2014;1:S5-S7.

tardif de la maladie chaque année est intéressant à surveiller. En revanche, les caractéristiques pathognomoniques de la PR, telles que les érosions et facteur rhumatoïde n'ont pas changé au fil du temps. Il y avait des baisses significatives dans les taux de chirurgie de la main et du pied au cours du temps, en parallèle avec l'usage de traitements plus précoces et plus intensifs.

Etude COMORA

La cohorte COMORA est une étude prospective multicentrique incluant 17 pays repartis sur les 4 continents dont le but était d'évaluer les comorbidités dans la polyarthrite rhumatoïde. Je vous rapporte ici un travail découlant de cette cohorte ou l'équipe de Maastricht avait pour but d'évaluer la relation entre le PIB des pays et l'activité / sévérité de la maladie [OP0040]. Les auteurs rappellent que la différence des PIB a déjà été incriminée dans des différences de prise en charge des malades PR ; cependant, on ne sait pas si cela a un impact sur les critères objectifs (DAS28) et subjectifs (fatigue, EVA douleur et HAQ) de la maladie. Partant de ce constat, ils ont étudié la relation entre le PIB des pays et ces différents paramètres. Ainsi, 3920 patients ont été analysés. Les pays ont été dichotomisés en 2 groupes: faible PIB et haut PIB (*cut-off* : 21500 \$/capita étant la valeur la plus discriminante). Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques descriptives des patients

Country	GDP/cap. 1000 int. dollars*	N of patients	Gender, Female, %	Age, years Mean (SD)	DAS28, Mean (SD)	DAS>3.2 N (%)	Current biologic, %
Morocco	5	227	86	48.3(12.8)	5.2(1.6)	184 (86)	41 (18)
Egypt	6.5	308	85	47.5(11.3)	5.3(1.5)	276 (90)	8 (3)
Taiwan	8.4	313	82	53.6(13.3)	3.8(1.3)	207 (66)	32 (10)
Venezuela	12.7	200	91	54.1(11.3)	3.9(1.5)	117 (61)	106 (53)
Uruguay	15.1	30	87	57.7(10.6)	3.3(1.9)	12 (40)	1 (3)
Argentina	17.9	200	88	55.5(11.7)	4.0(1.3)	140 (72)	74 (37)
Hungary	21.5	201	89	59.0(12.9)	3.9(1.3)	135 (67)	34 (17)
Korea	29.8	400	84	56.3(11.9)	3.5(1.4)	205 (51)	31 (8)
Spain	32.1	200	79	58.4(12.4)	3.3(1.4)	97 (49)	73 (37)
Italy	32.6	228	77	61.3(11.7)	3.7(1.4)	136 (59)	93 (41)
Japan	33.8	207	81	62.9(12.7)	3.1(1.3)	88 (43)	84 (41)
France	35.4	411	82	58.1(11.8)	3.1(1.5)	171 (42)	249 (61)
UK	35.6	43	79	59.4(13.4)	3.7(1.5)	23 (69)	32 (74)
Germany	39.5	209	73	59.3(12.2)	3.6(1.6)	72 (53)	96 (46)
Austria	42.2	204	82	58.6(12.7)	3.3(1.3)	106 (52)	98 (48)
Netherlands	42.8	139	66	58.8(13.7)	2.6(1.1)	41 (31)	48 (35)
USA	48.1	400	77	56.2(13.7)	3.6(1.4)	208 (57)	187 (47)
Total	27.4	3,920	82	56.3(13.0)	3.7(1.6)	2,218 (59)	1,287 (33)

Après ajustement sur : les traitements (corticoïdes, AINS, cDMARDS, bDMARDS), présence d'érosion, nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées et VS, les pays à faible PIB avaient une moyenne supérieure de 0.8 pour le DAS28, moyenne supérieure de 2,24 et 1,71 de NAD et NAG respectivement et une moyenne supérieure de 8,92 concernant la VS en comparaison avec les pays à haut PIB. Par ailleurs, les patients venant de pays à faible PIB ont un score de fatigue, EVA patient et médecin plus faible. Le HAQ n'était pas associé au PIB (Tableau 2). **En conclusion** : Les patients provenant de pays à faible PIB ont une maladie plus sévère (DAS28 plus élevé) mais de meilleurs scores d'évaluation de patients (EVA douleur et fatigue plus faible). Les auteurs suggèrent le rôle potentiel du ressenti culturel de la maladie dans les différents pays pour expliquer ces résultats. Des études ultérieures semblent nécessaires pour corroborer ces résultats.

Tableau 2 : Association entre les caractères cliniques d'activité de la maladie et les paramètres subjectifs selon le PIB

	DAS28	NAD	NAG	VS	EVA patient	Fatigue	EVA médecin	HAQ
PIB_dichot (bas vs. haut)	0.80*	2.24*	1.71*	8.92*	-0.44*	-0.94*	-0.14*	-0.01
PIB_dichot (bas vs. haut)	0.92*	2.38*	1.86*	10.40*	-0.30*	-0.83*	-0.08	0.03

*p<0.05.

Le risque infectieux est-il associé au type de traitement de fond de la PR? [OP0170]

Cette équipe américaine a essayé de classer le risque infectieux par site et par type d'infections en fonction des différents traitements de fond chez les patients ayant une PR et en le comparant à des témoins sains. Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale ayant suivi par registre les patients ayant une PR entre 1998 et 2013. Les infections nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse ou une hospitalisation ont été validées à partir des dossiers d'hospitalisation, des rapports de médecins et actes de décès. Les infections ont été catégorisées comme opportunistes, par cause (bactérienne, virale ou fongique) et par syndrome (pulmonaire, abdominale, osseuse, urinaire, cutanée et septique). L'analyse statistique a été faite en utilisant la courbe COX de survie, le temps de survenue de la première infection a été considéré comme critère de jugement principal. Les données démographiques, l'état clinique, la gravité de la maladie et les traitements en cours (prednisone, méthotrexate (MTX), anti-TNF (TNF) et d'autres produits biologiques (NTNF) ont été inclus. **Résultats** : 20 941 PR et 6300 contrôles ont été inclus. Les caractéristiques de base de la maladie (PR: contrôle) étaient l'âge (58:63 ans), le sexe (78: 80% de femmes), HAQ (1,0: 0,9), les comorbidités (1,7: 1,8), et l'absence de tabagisme (50: 44%). 2496 infections ont été retrouvées chez 1966 patients (1657: 309). Le tableau montre les RR pour les infections par type après ajustement pour l'âge, le sexe, le tabagisme, l'éducation, la comorbidité, la douleur, le HAQ, et l'utilisation de prednisone. Un risque significativement plus élevé de toutes les infections bactériennes a été associé à la PR. Par site, la pneumonie, os / articulation, et la septicémie étaient les plus fréquemment observés dans la PR. Aucune des classes biologiques n'a été retrouvée comme étant statistiquement associée à la survenue d'infection, à la fois par type ou site. **En conclusion**, cette étude confirme que les patients atteints de PR ont un risque accru d'infection grave de tout type en tête de liste viennent: les infections pulmonaires, ostéoarticulaires et hématologiques. La cause bactérienne est la première retrouvée. Les rôles des anti-TNFs par rapport au Méthotrexate en ajustant sur la prise d'une corticothérapie mérite d'être précisée par des études ultérieures.

Tableau 3 : Risque d'infections graves selon le type et le site

	Evènements	PR vs. Contrôle			
		HR (95% CI)	TNF	nTNF	MTX
Toute infection	2496	1.20 (1.04, 1.39)	1.1 (0.9, 1.2)	1.2 (0.8, 1.9)	0.8 (0.7, 0.9)
Bactérien	1089	1.27 (1.03, 1.56)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.6, 2.3)	0.7 (0.6, 0.8)
Viral	130	1.21 (0.69, 2.11)	1.0 (0.5, 1.8)	1.1 (0.2, 8.2)	0.8 (0.5, 1.2)
Fongique	37	2.73 (0.66, 11.21)	0.7 (0.2, 2.2)	2.8 (0.4, 21.5)	1.5 (0.8, 3.0)
Inconnu	1383	1.18 (0.98, 1.41)	1.0 (0.8, 1.3)	1.3 (0.7, 2.5)	0.9 (0.8, 1.1)
Pneumonie	1337	1.27 (1.05, 1.53)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.5, 2.3)	1.0 (0.8, 1.1)
Ostéoarticulaire	206	1.95 (1.10, 3.47)	1.6 (1.0, 2.4)	2.6 (0.8, 8.7)	0.6 (0.4, 0.8)
Urinaire	85	0.62 (0.37, 1.05)	0.3 (0.1, 1.3)	2.0 (0.3, 15.4)	1.1 (0.6, 2.3)
Cutanée	542	1.03 (0.77, 1.38)	1.0 (0.7, 1.4)	1.2 (0.5, 2.9)	0.6 (0.5, 0.8)
Sepsis / sang	420	1.40 (1.00, 1.96)	0.9 (0.7, 1.4)	0.7 (0.2, 2.6)	0.8 (0.6, 1.0)

Durée de la fenêtre d'opportunité lors de la PR [0P0035]

Les études observationnelles et les essais cliniques ont mis en évidence la notion de fenêtre d'opportunité. Ainsi plutôt survient la mise en place d'un traitement de fond (DMARDs) plus rapidement surviendra la rémission persistante sans DMARDs*. Cette période correspondrait aux 3 premiers mois d'évolution de la maladie ; cependant, peu de données l'ont évalué de façon précise. De ce fait, l'objectif de ce travail était d'évaluer la durée d'évolution des symptômes au moment de l'atteinte de la rémission persistante prolongée sans DMARDs. A partir de la cohorte de Leiden et d'ESPOIR, les patients ayant une PR répondant aux critères de l'ACR 1987 ont été inclus. Le début de la maladie a été défini par la survenue du premier symptôme articulaire (douleur ou gonflement). Le critère de jugement principal était la survenue de la rémission persistante prolongée (minimum d'une année puis durant tout le suivie) sans DMARDs. L'analyse de la courbe ROC a permis de définir le temps de survenue de la rémission par rapport au début des symptômes. Dans la cohorte de Leiden, des analyses en sous groupes selon que la PR soit ACPA positive ou non ont également été réalisées. Au total 157/864 (18%) des patients PR de la cohorte de Leiden ont atteint la rémission persistante durant les 15 années de suivie et 26/558 (5%) des patients d'ESPOIR ont atteint la rémission persistante durant les 4 années de suivie. L'âge moyen était de 50 ans (56.7 ± 15.6 et 50.9 ± 11.9 années) avec une prédominance féminine (66% et 77%) et ACPA positive (54% et 50%). Dans les deux cohortes la relation entre le début des symptômes et le début des traitements était non linéaire. L'aire sous la courbe était faible (<0.62). La durée de la fenêtre d'opportunité était de 14.1 (95%CI 11.6-15.4) semaines pour la cohorte de Leiden et 15.3 (95%CI 10.7-28.0) semaines dans ESPOIR. Chez les patients ACPA positifs, elle était de 14.6 (7.6-78.3) semaines versus 18.9 semaines (10.4-59.0) chez les ACPA négatifs. En conclusion, l'association entre le début des symptômes et la durée d'obtention de la rémission persistante est non linéaire. La durée de la fenêtre d'opportunité variait entre 13 et 19 semaines après le début des symptômes. D'autres études semblent nécessaires pour définir les facteurs influençant cette période.

* van Nies JA et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. ARD 2013 [epub]
DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266