



Polyarthrite rhumatoïde

Dr Pierre-Alain Buchard, hopitalvs, 17 décembre 2019

suva

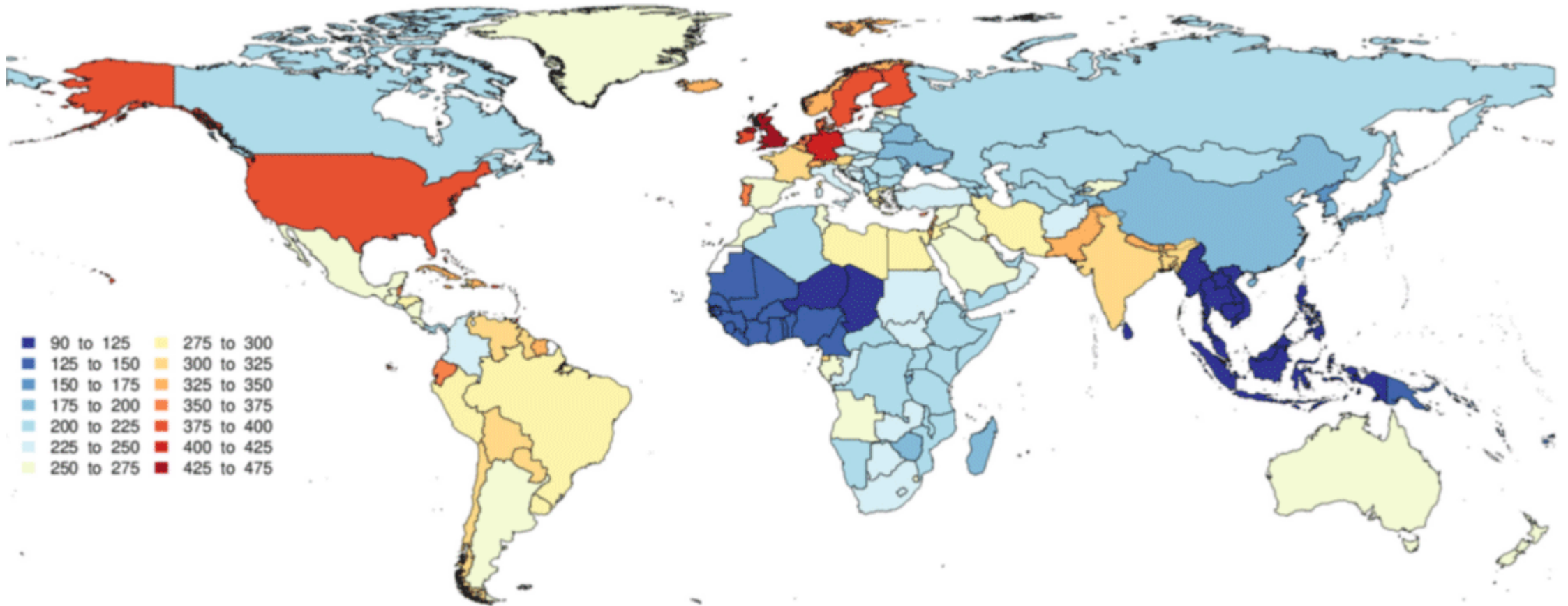
Questions pour un spécialiste

1. Comment évolue l'incidence de cette maladie dans notre société occidentale ces dernières années ? Existe-t-il des disparités entre les populations dans le monde ?
2. Comment faire le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde face à un tableau clinique de polyarthralgie d'allure inflammatoire ?
3. Quels sont les examens diagnostics les plus fiables dans les formes les plus précoces de la maladie ?
4. Pour comprendre l'origine de cette maladie inflammatoire chronique chez un patient donné, les facteurs génétiques et environnementaux sont régulièrement cités. Dans quelle mesure la composante auto-immunitaire joue-t-elle également un rôle ? Quels en seraient les mécanismes déclencheurs ?
5. Face à l'émergence de nouvelles thérapies ciblées, quel est en 2019 l'algorithme de prise en charge thérapeutique ? La cortisone reste-t-elle le traitement de premier choix ?
6. Quelles sont les recommandations adressées au patient (régime particulier, dépistage d'autres maladies, précautions (vaccination avant un voyage, critères d'invalidité professionnelle,...), aspects préventifs et éducation à la maladie).
7. Comment se passe le suivi de la maladie entre le médecin généraliste, l'interniste hospitalier et le rhumatologue ? Quand référer au spécialiste ?
8. La recherche actuelle permet-elle de prédire si à l'avenir la maladie pourra être guérie ?

Diagnostic et épidémiologie

- Comment évolue l'incidence de cette maladie dans notre société occidentale ces dernières années ?
- Existe-t-il des disparités entre les populations dans le monde ?

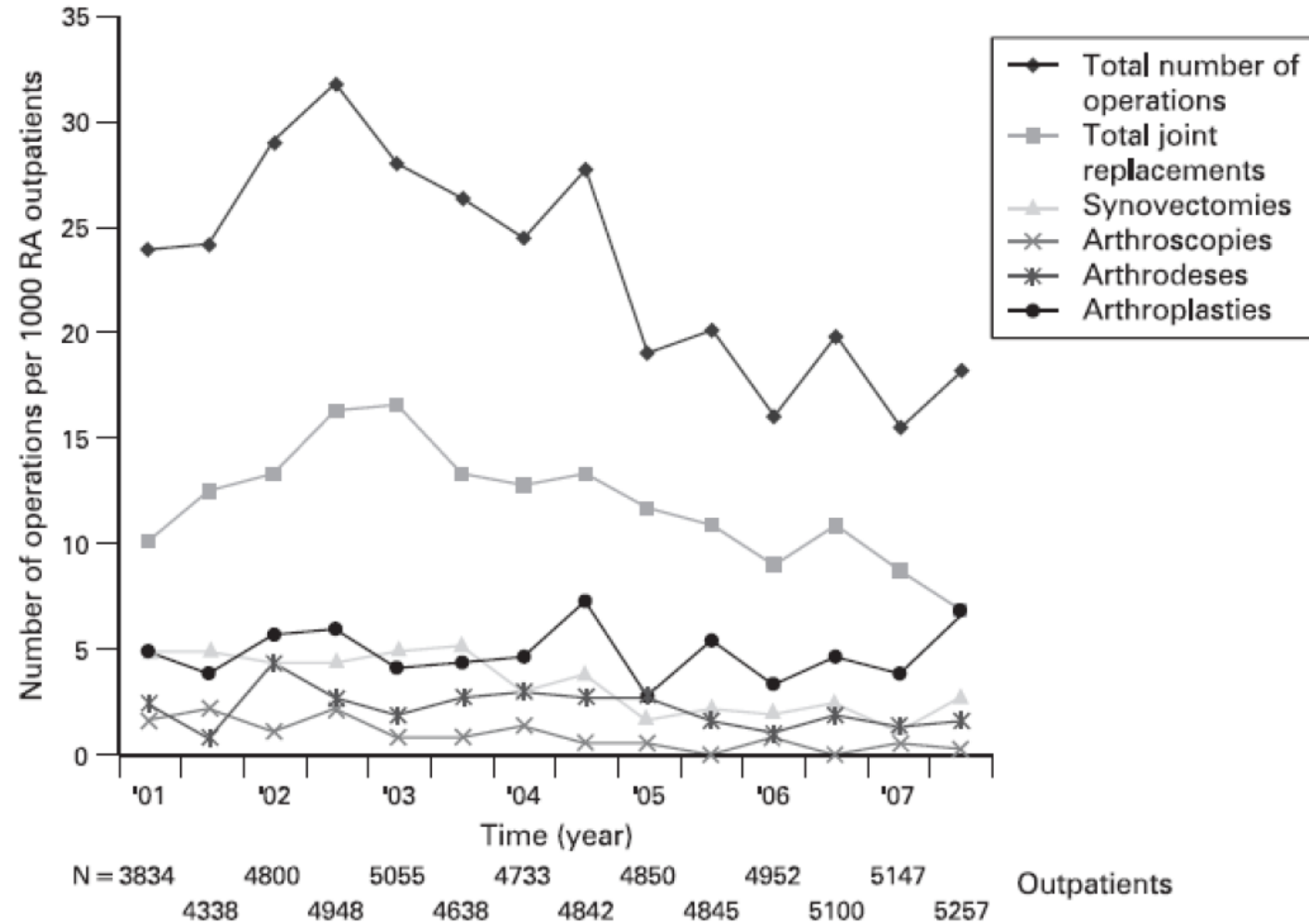
Epidémiologie de la PR



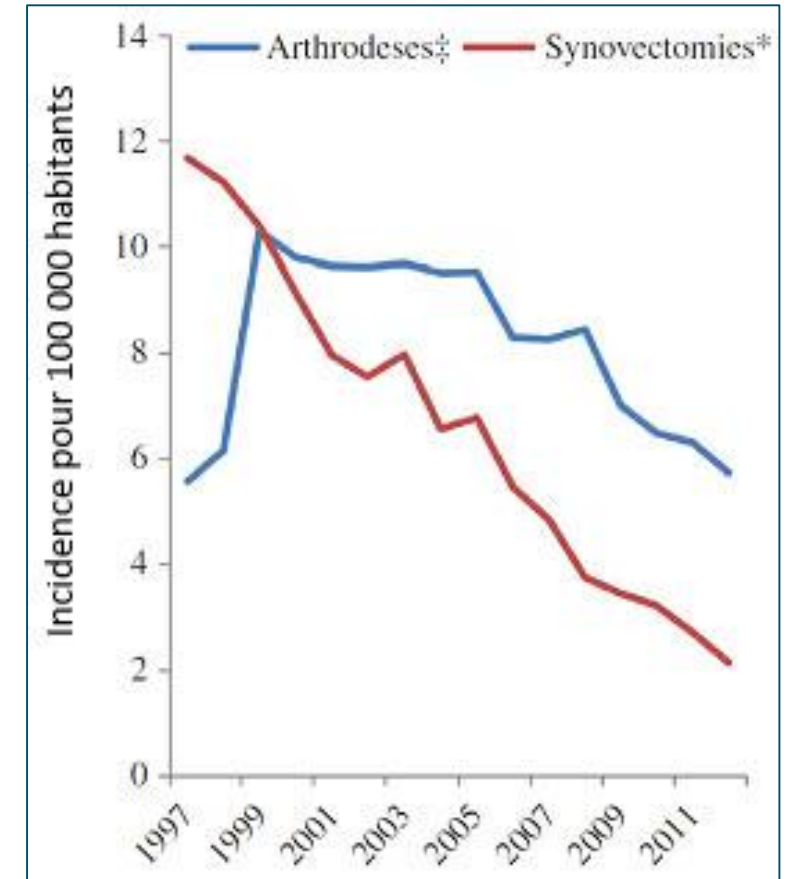
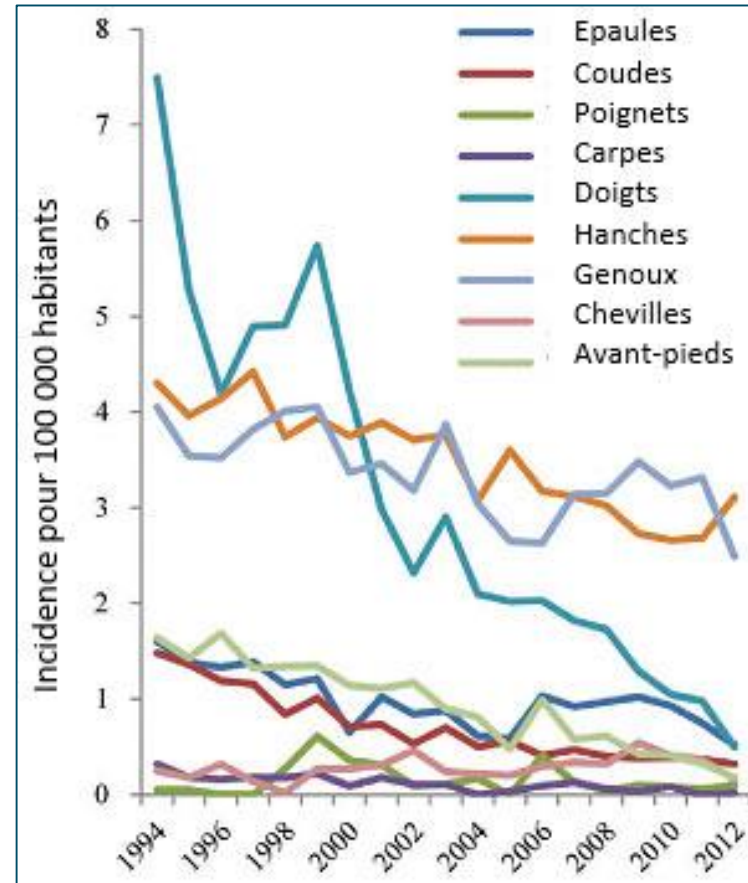
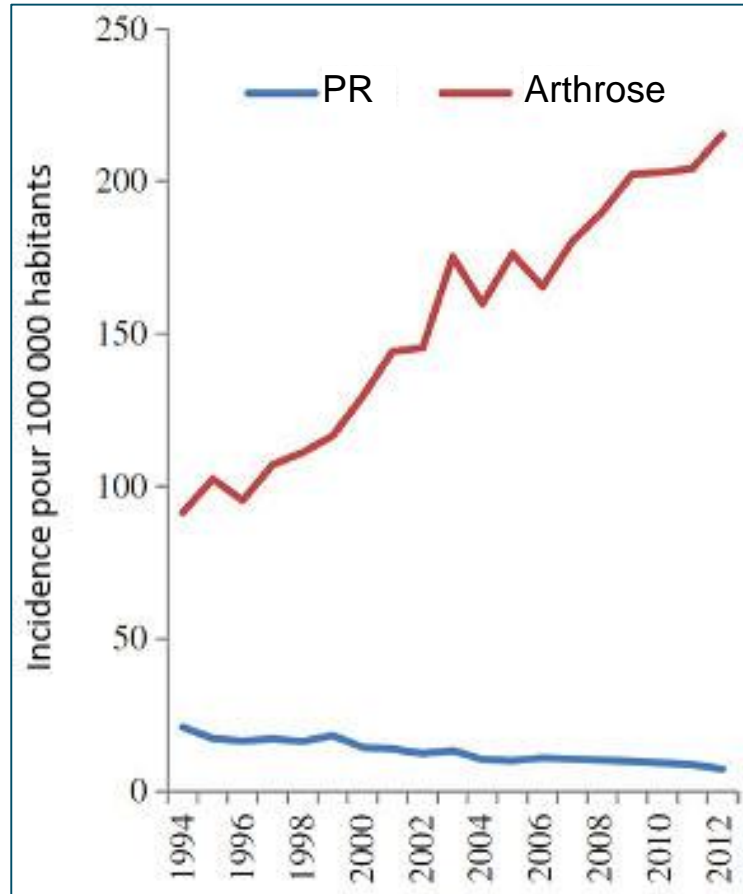
Epidémiologie de la PR

- 0.5–1% des adultes européens et nord-américains, avec d'importantes variations locales
- Europe du sud : 3.3 pour 1000
- Europe du nord : 5.0 pour 1000
- Amérique du nord : 10.7 pour 1000 (jusqu'à 5 % dans certaines tribus natives)
- Afrique : prévalence très basse
- 3 femmes pour 1 homme
- Age-pic de survenue : 50 – 60 ans pour les femmes, > 70 ans pour les hommes
- PR du sujet âgé (LORA) : après 60-65 ans
- Clusters familiaux : famille du 1er degré : prévalence 2-10 fois supérieure.
- Jumeaux homo- vs dizigotes

Evolution phénotypique de la PR

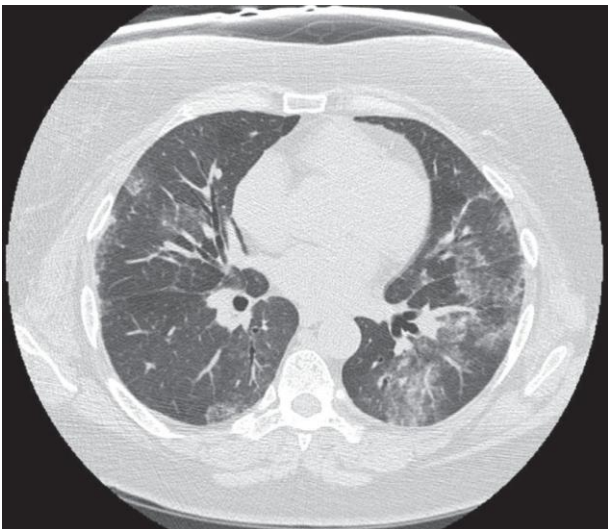
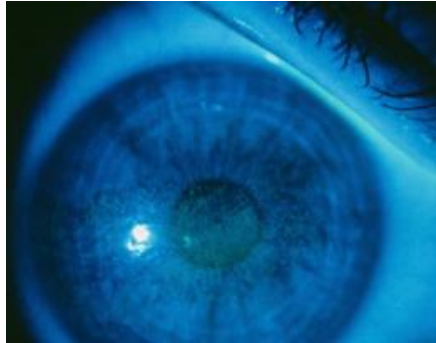


Recours à la chirurgie orthopédique dans la PR

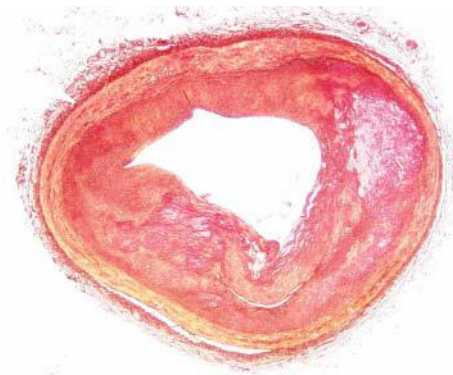


Nystad TW et al. Reduction in orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis : a Norwegian register-based study. Scand J Rheumatol 2016 ; 45:1-7

Manifestations extra-articulaires



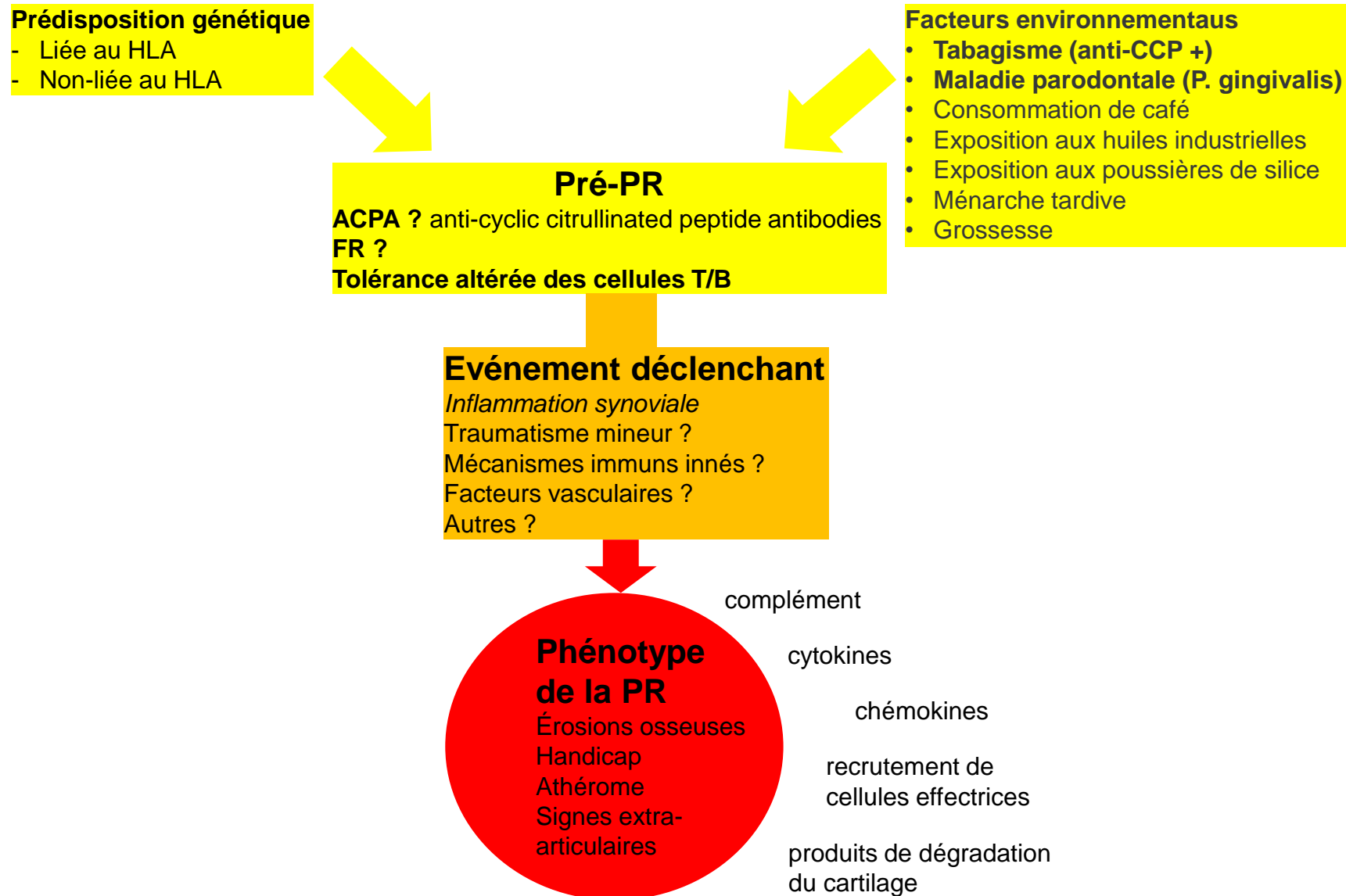
| | |
|---------------------|---|
| > Cutanées | Nodules rhumatoïdes, vasculites et ulcères cutanés |
| > Oculaires | Kératoconjonctivite sèche, kératite et sclérite |
| > Mucocutanées | Inflammation des glandes salivaires avec syndrome sec |
| > Pulmonaires | Alvéolite fibrosante avec fibrose interstitielle, nodules rhumatoïdes dans le parenchyme pulmonaire, pleurésie avec épanchement |
| > Cardiovasculaires | Péricardite, myocardite, endocardite valvulaire, vasculite |
| > Neurologiques | Mononévrite multiple, instabilité cervicale avec myélopathie |
| > Hématologiques | Anémie, thrombocytose, leucocytose, lymphadénopathie |



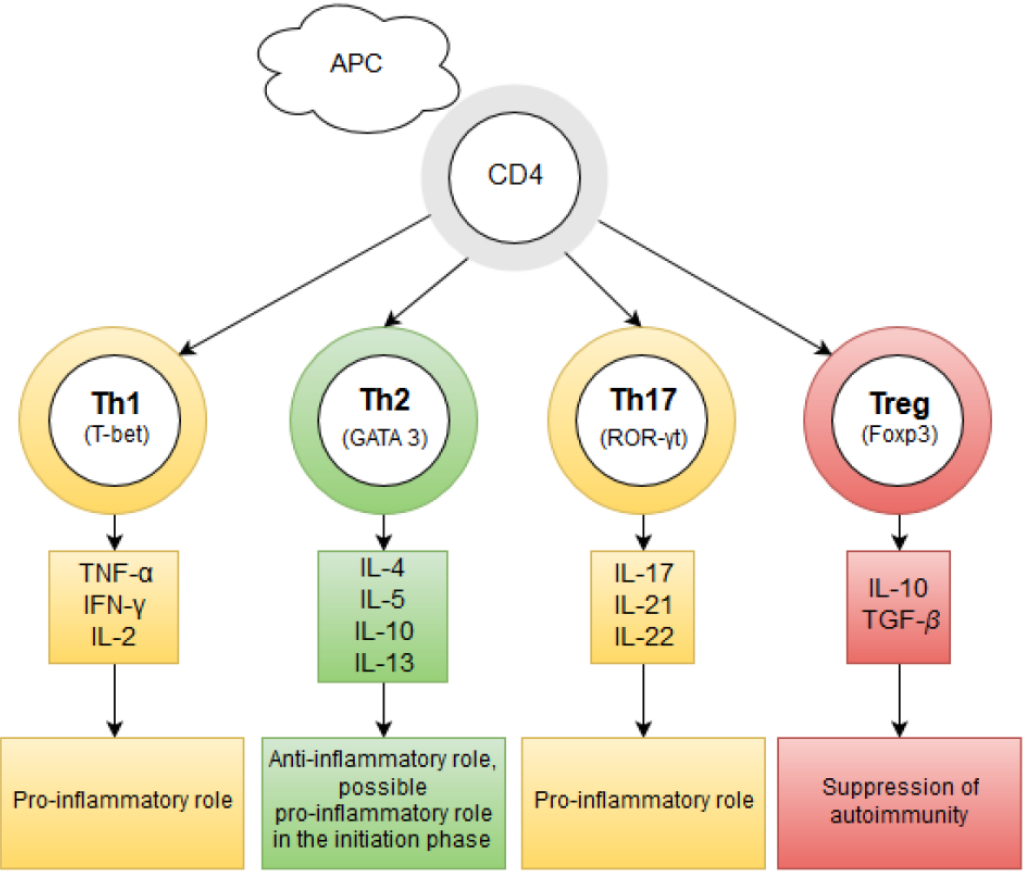
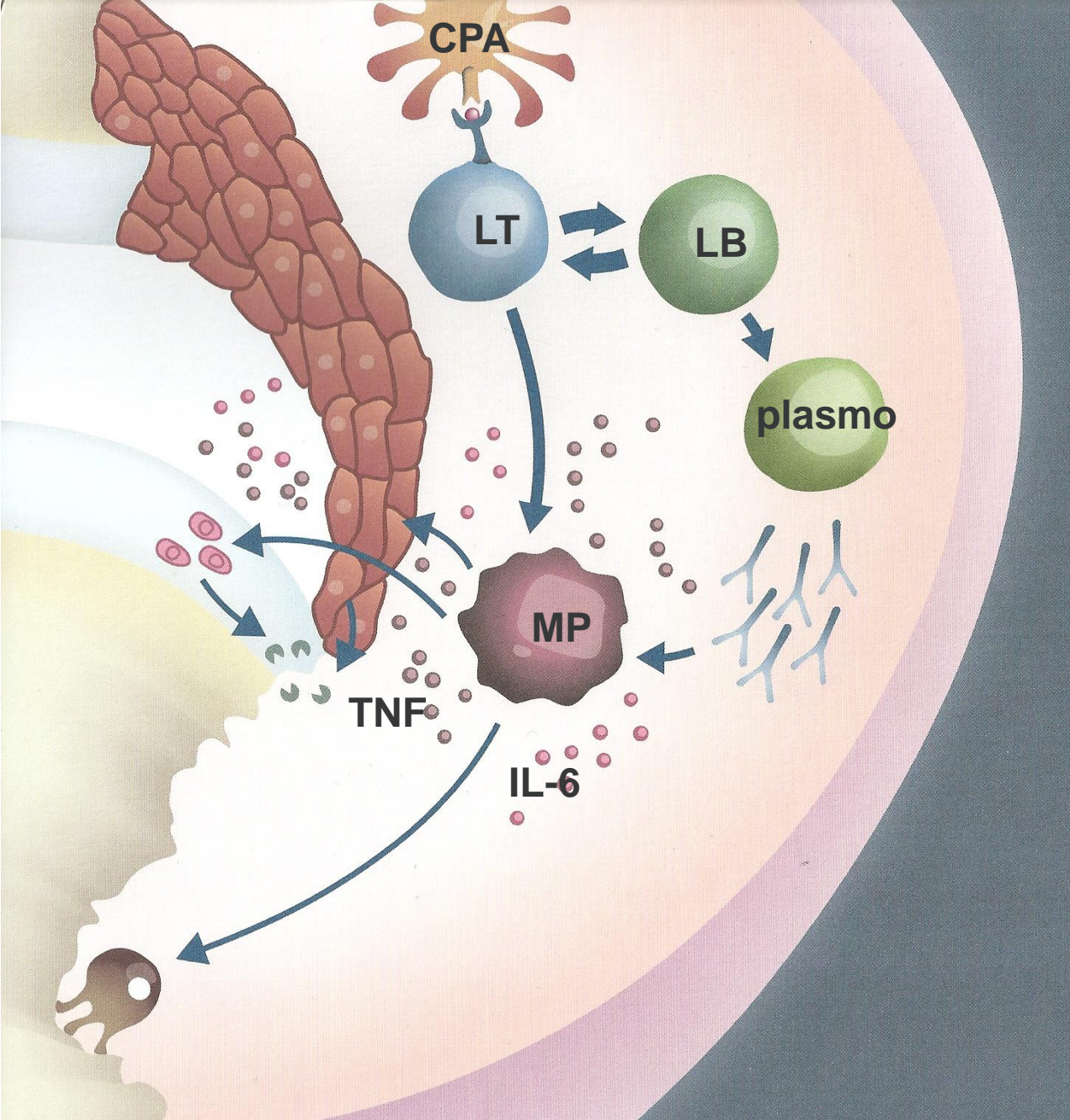
Diagnostic et épidémiologie

- Comment faire le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde devant un tableau de polyarthralgie inflammatoire ?
- Quels sont les examens diagnostics les plus fiables dans les formes les plus précoces de la maladie ?
- Mécanismes déclenchants : facteurs génétiques et environnementaux ? Composante auto-immunitaire ?

Représentation schématique des facteurs déclenchant la PR



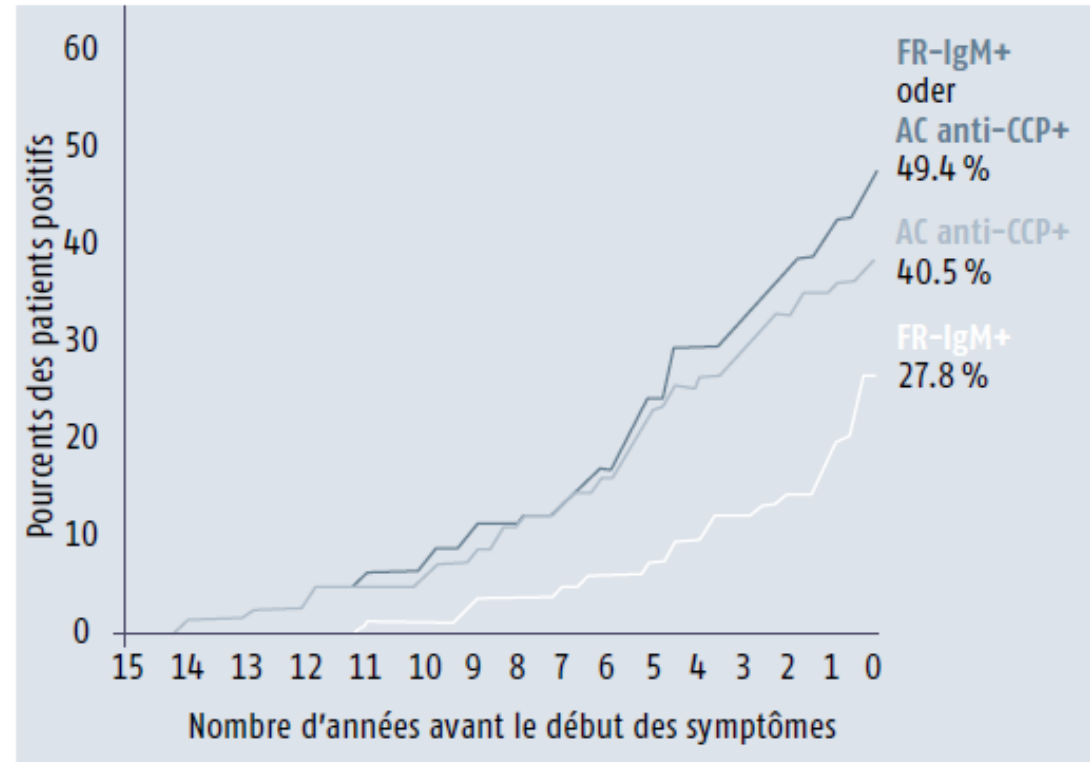
Mécanismes impliqués



Diagnostic : auto-anticorps

> Facteur rhumatoïde (FR)
Sensibilité moyenne, haute spécificité

> Anticorps-anti-CCP
Sensibilité moyenne et très haute spécificité



Critères de classification de la PR 2010

| | | |
|---|---|---|
| A Atteinte articulaire | > 1 grosse articulation | 0 |
| | > 2–10 grosses articulations | 1 |
| | > 1–3 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations) | 2 |
| | > 4–10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations) | 3 |
| | > 10 articulations (dont au moins une petite) | 5 |
| B Sérologie (au moins un test nécessaire pour la classification) | > facteur rhumatoïde négatif et anti-CCP négatif | 0 |
| | > faiblement positif ou anti-CCP légèrement positif | 2 |
| | > FR fortement positif ou anti-CCP fortement positif | 3 |
| C Marqueur de l'inflammation (au moins un test nécessaire pour la classification) | > VS et CRP normales | 0 |
| | > VS et/ou CRP anormales | 1 |
| D Durée des symptômes | > < 6 semaines | 0 |
| | > ≥ 6 semaines | 1 |

Score ≥ 6/10 polyarthrite rhumatoïde définie

Une monoarthrite ne peut jamais être taxée de polyarthrite. Elle peut le devenir un jour.

Traitement de la polyarthrite : recommandations

Face à l'émergence de nouvelles thérapies ciblées, quel est en 2019 l'algorithme de prise en charge thérapeutique?

La cortisone reste t-elle le traitement de premier choix ?

Qu'est-ce que la cible ?

Qu'est-ce que la rémission ?

Absence de symptômes ou faible intensité des symptômes en lien avec l'arthrite évaluée par des scores standardisés et des cut-off

Nombreux scores à disposition

- DAS
- Boolean
- CDAI/SDAI
- Progression radiographique

Critères d'activité de la PR : DAS 28

Évaluation clinique de l'évolution de la maladie

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.36 \times \log_{10}(\text{BSR}) + 0.014 \times \text{PGH} + 0.96$$

Nombre
d'articulations
douloureuses

1

Nombre
d'articulations
tuméfiées

2

VS après
une heure

3

Quantification de l'activité de la
maladie par le malade (échelle
visuelle analogique (VAS))

4

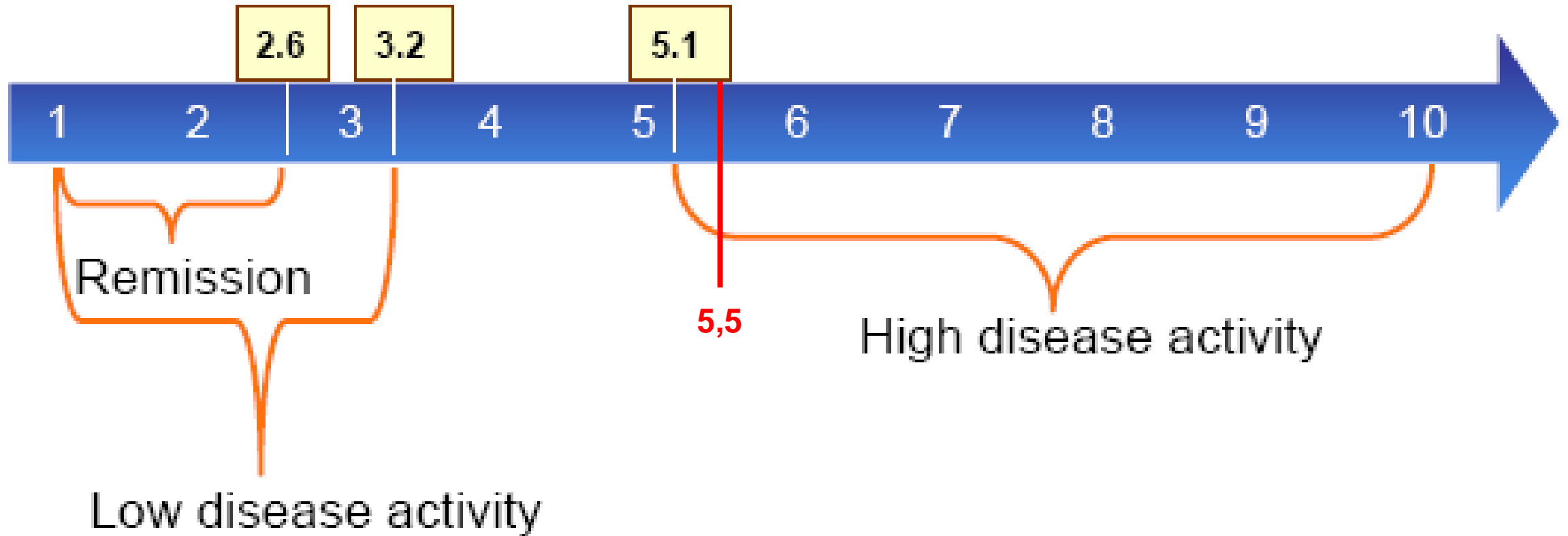
DAS28 Calculator

| Enter clinical data: | Value: |
|---------------------------------|---------------------------------|
| tender joint count (0-28) | <input type="text" value="8"/> |
| swollen joint count (0-28) | <input type="text" value="2"/> |
| ESR (mm/hr) | <input type="text" value="48"/> |
| VAS general health patient (mm) | <input type="text" value="60"/> |

DAS28

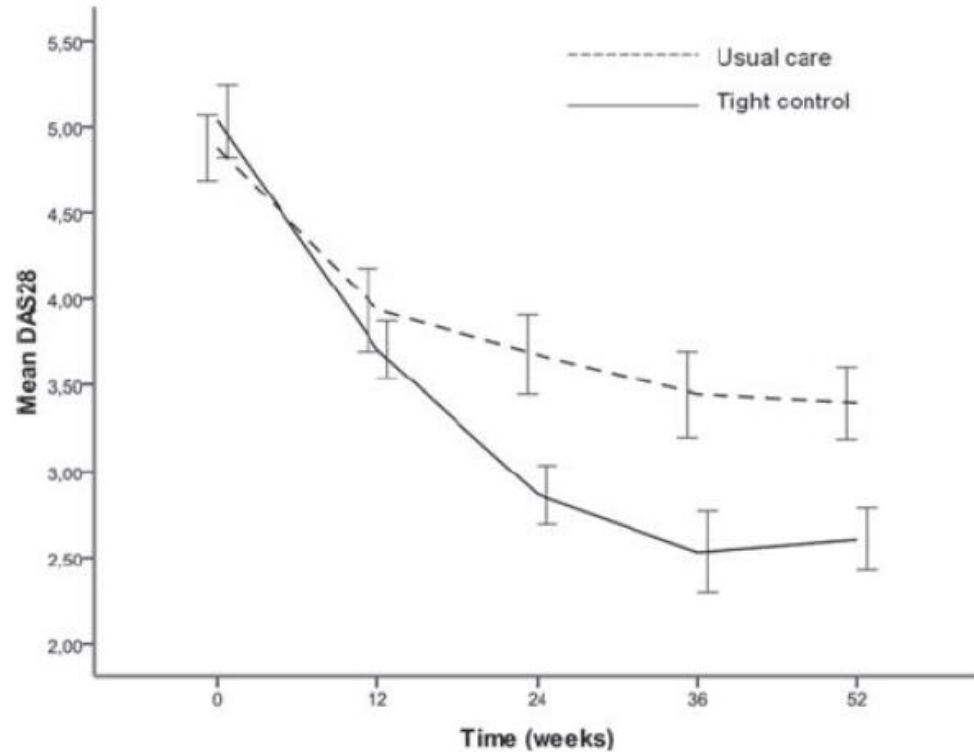
version 1.2 by A. den Broeder, M. Zandbelt and M. Flendrie

Critères d'activité de la PR : DAS 28

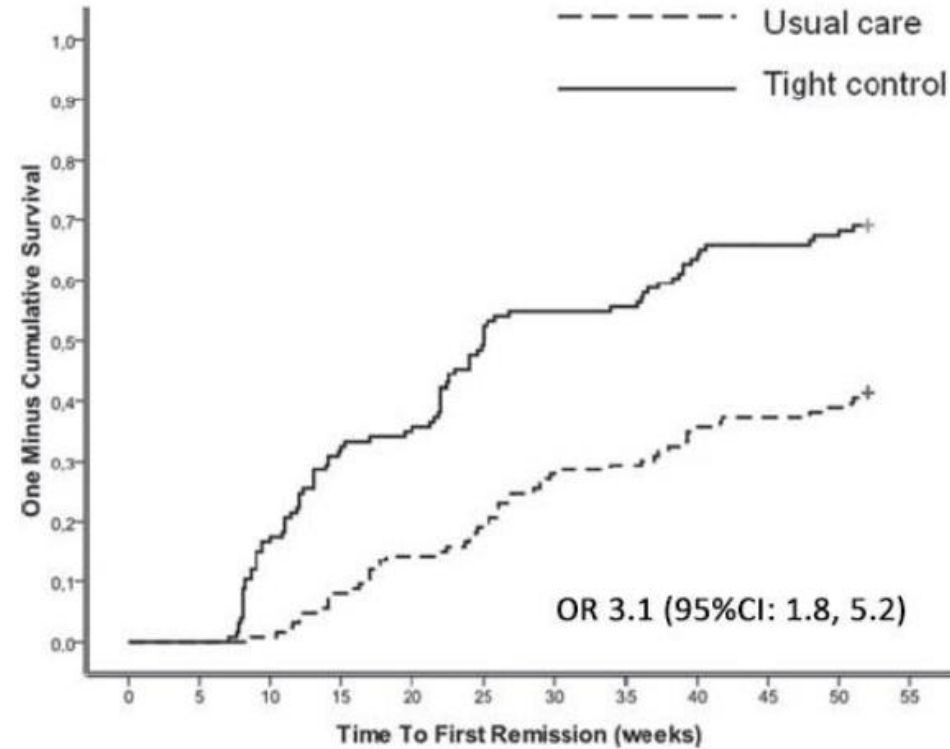


Bénéfice d'un contrôle serré du DAS-28 par rapport au suivi habituel

Evolution du DAS-28 moyen

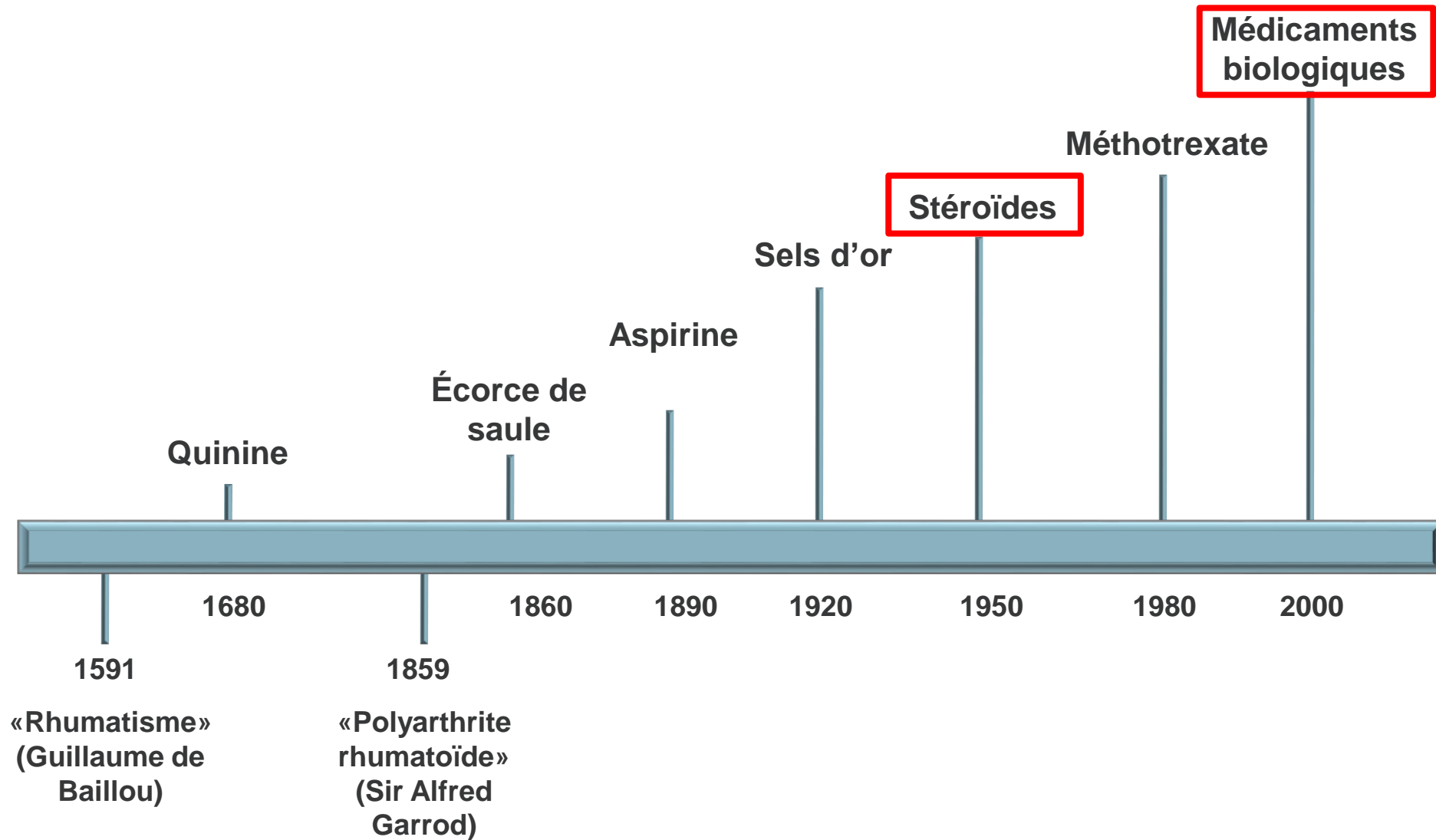


Temps qu'il faut pour atteindre la rémission DAS-28



Schipper et al. 2012

Histoire des traitements de la PR

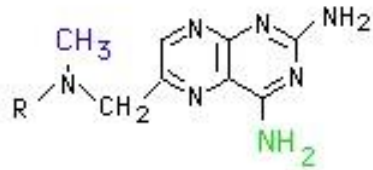


En quoi les biologiques se distinguent-ils des médicaments synthétiques ?

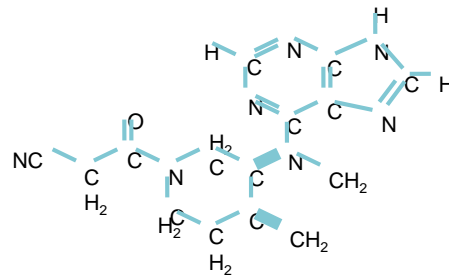
Synthétiques

csDMARD

tsDMARD

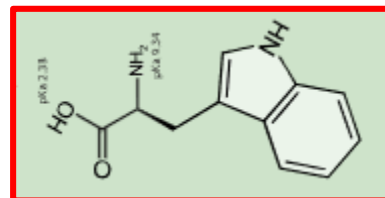


méthotrexate
453 Dalton

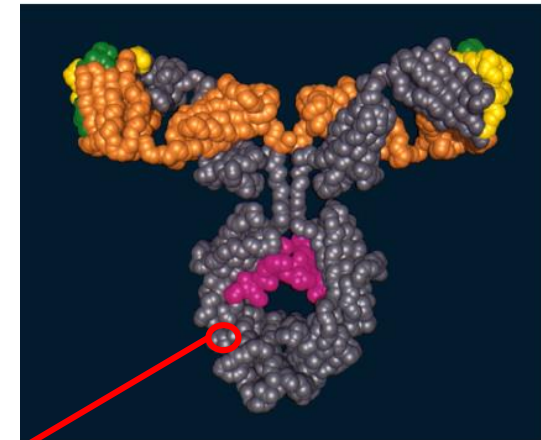


tofacitinib

1 acide aminé
Tryptophane



Biologiques



Anticorps
150'000 Dalton
1'300 acides aminés

Biologiques principaux

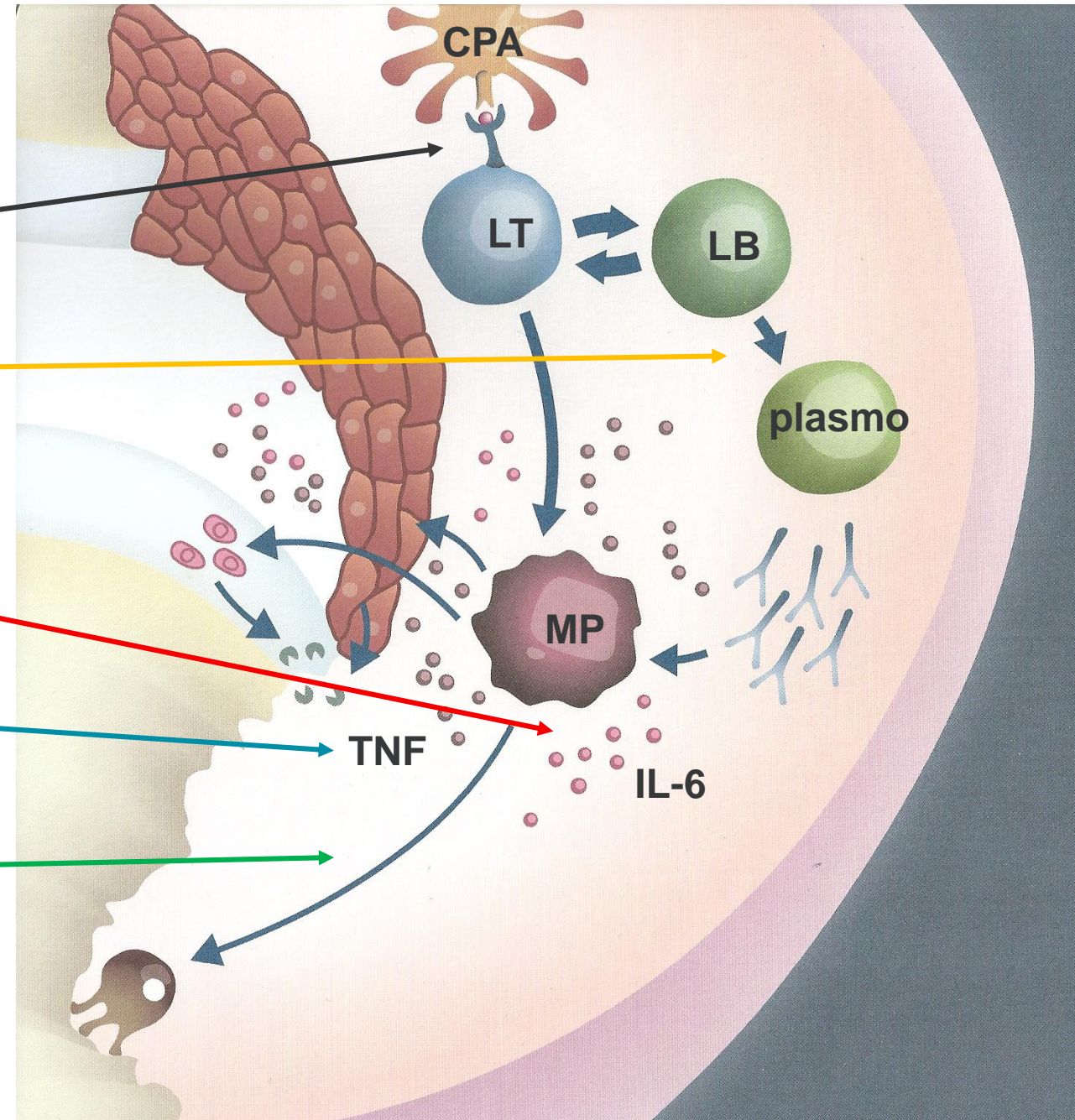
anti-costimulation

anti-CD 20

anti-IL 6

anti-TNF

anti-rank ligand

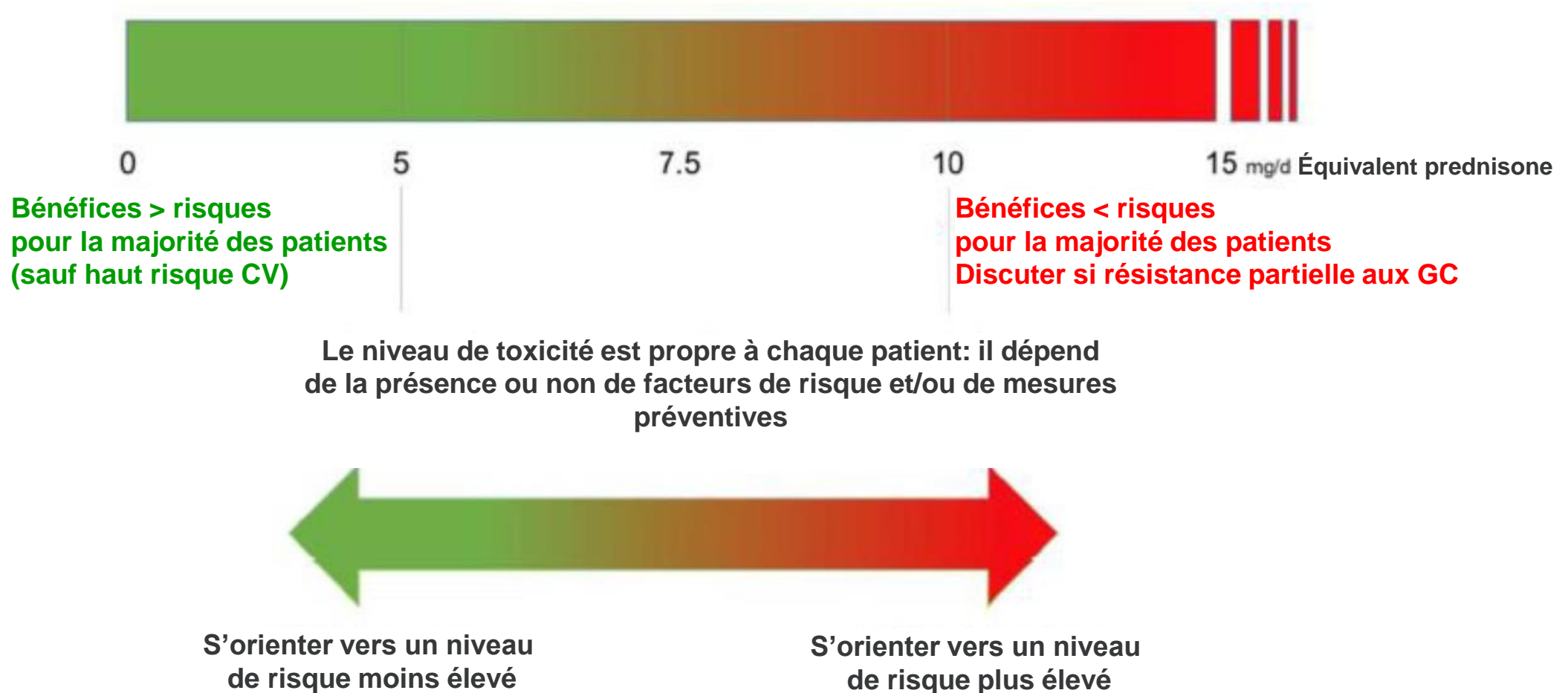


Prise en charge de la PR – principes de base EULAR 2016 (2019)

- *Le traitement des patients souffrant d'une PR devraient viser les meilleurs soins et prendre appui sur une **décision partagée** entre le patient et le rhumatologue.*
- *Quand un traitement doit être ajusté, il faut prendre en compte, en plus de l'activité de la maladie, la progression des dommages structurels, les comorbidités et la **sécurité** des patients.*
- *Les **rhumatologues** sont les spécialistes qui devraient s'occuper des patients PR en première intention.*
- *La PR implique des **frais médicaux élevés** tant individuels que pour la société. Ces coûts devraient être pris en considération dans la prise en charge par le rhumatologue traitant.*

La cortisone reste-t-elle le traitement de premier choix ?

Quel niveau de toxicité acceptable à long terme



Strehl C, et al. : Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force
Ann Rheum Dis 2016;75:952–957

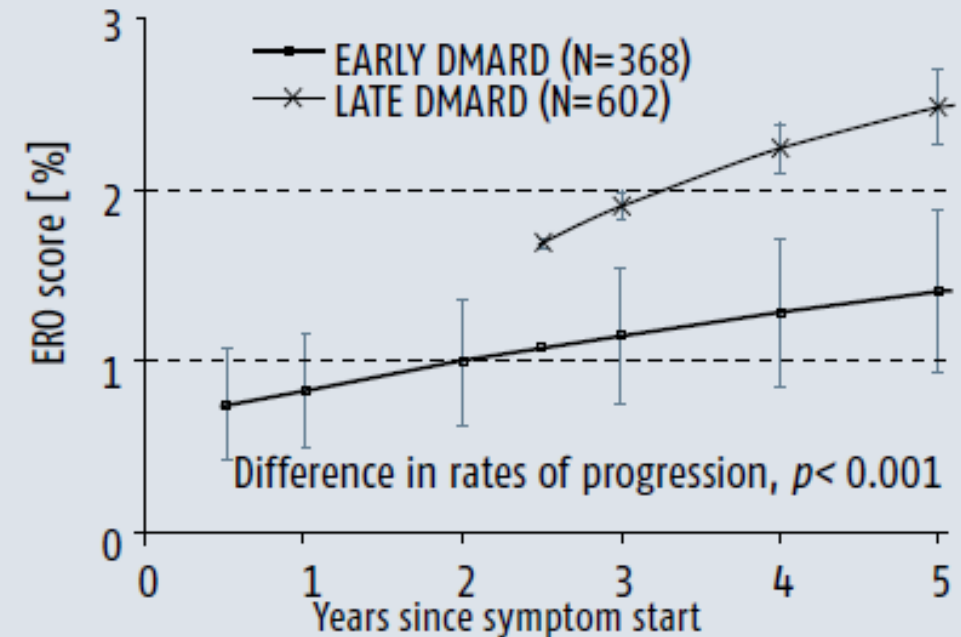
Stratégie thérapeutique

Window of opportunity

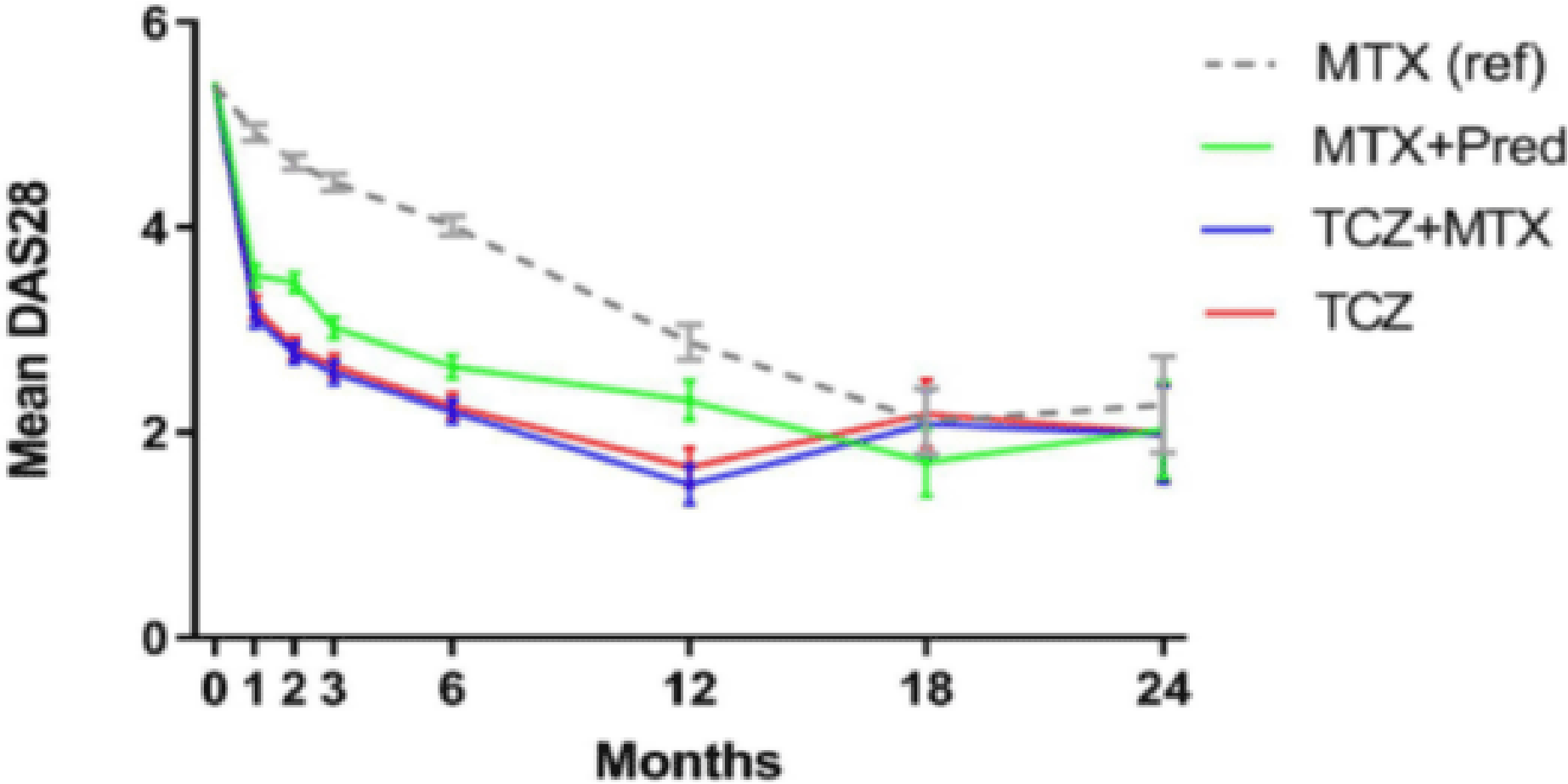
Plus tôt le traitement de fond,
meilleur le pronostic.

Lard et al, Am J Path 111:446, 2001
Nell et al, Rheumatol 43:906, 2004
Van Aken, Ann Rheum Dis 63:274, 2004

Progression des destructions articulaires radiographiques après le début des symptômes



Traitement de la PR débutante

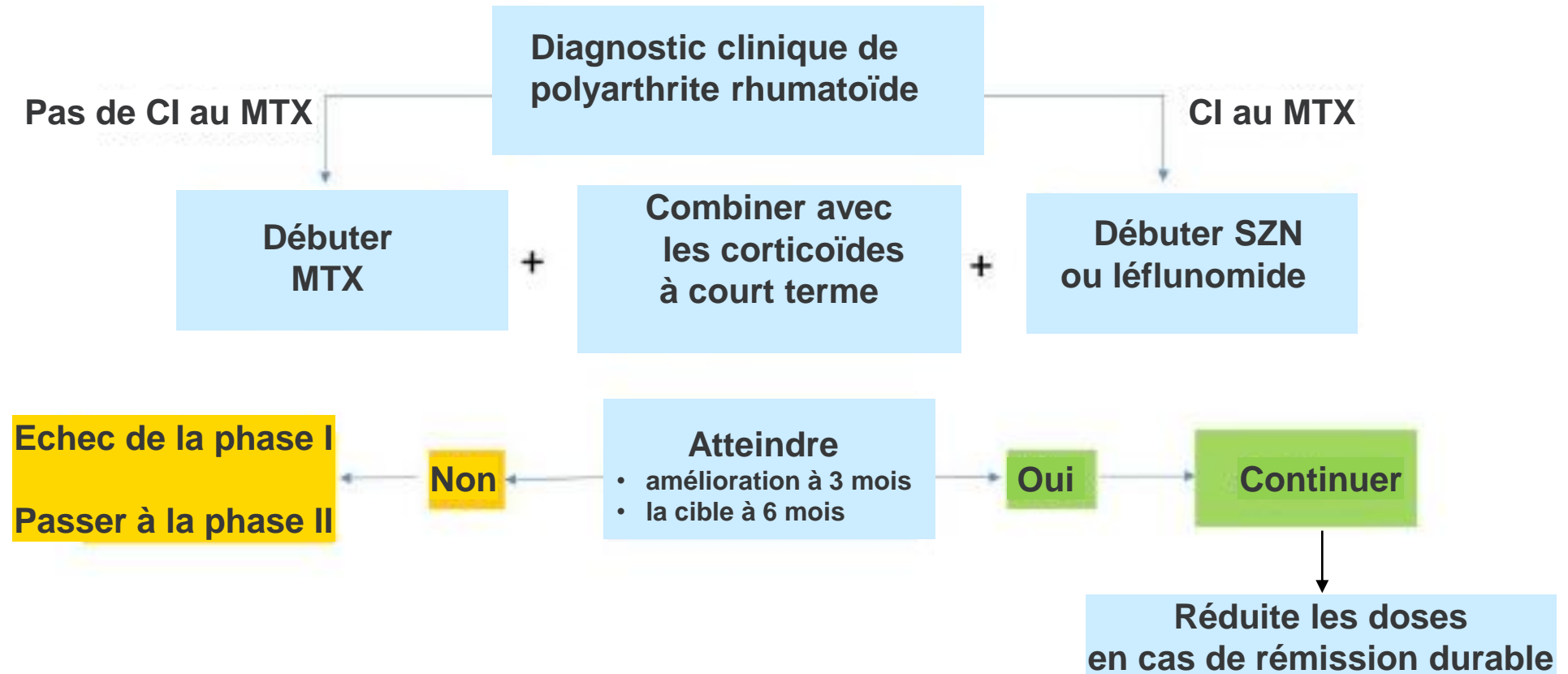


M.M. Verhoeven et al.
Ann Rheum Dis 2019 ; 78:1333-1338

Algorithme de traitement de la PR

basé sur les recommandations EULAR 2016 updaté en 2019

Phase I



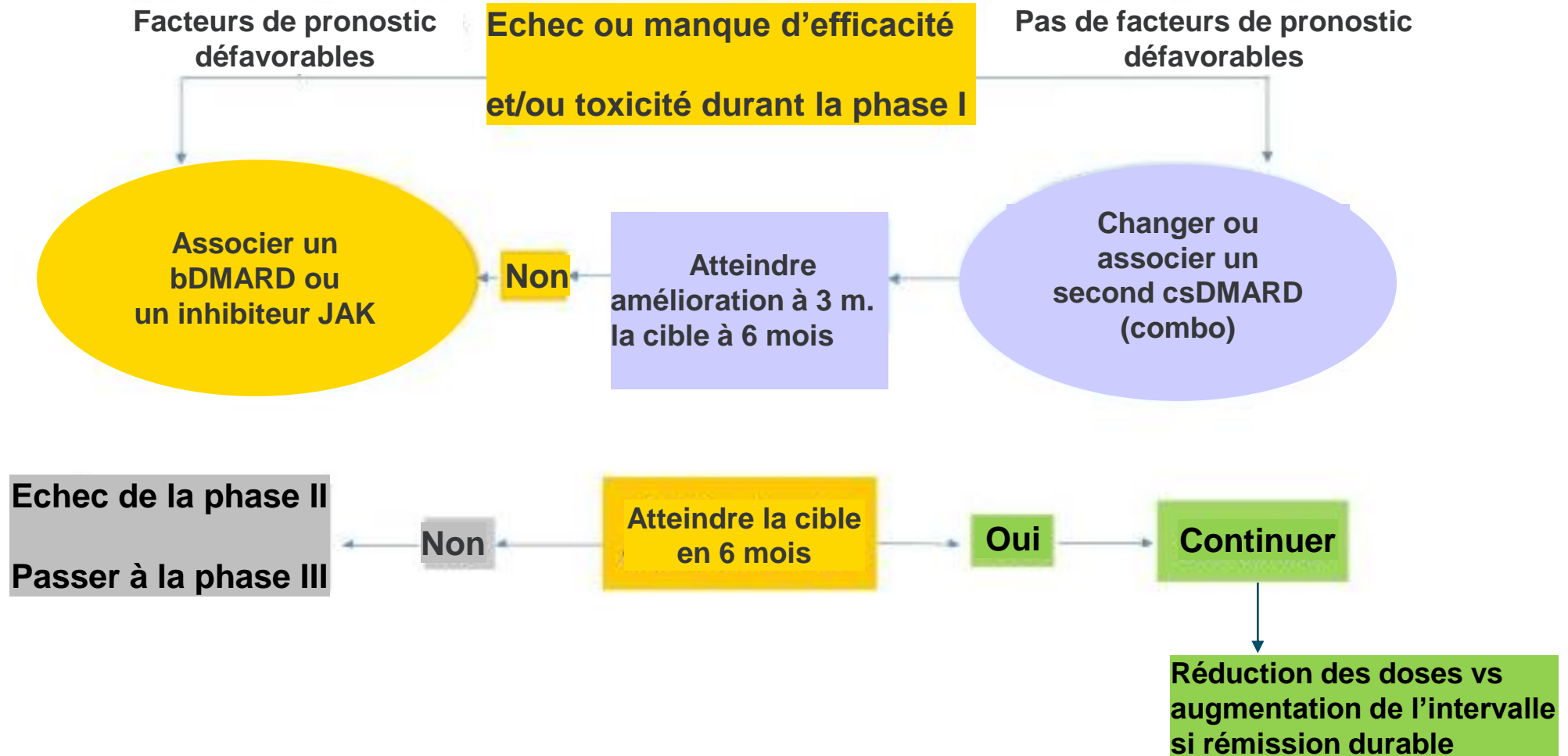
• ¹Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–77.

• ²Smolen JS, et al. EULAR 2019, Madrid.

Algorithme de traitement de la PR

basé sur les recommandations EULAR 2016 updaté en 2019

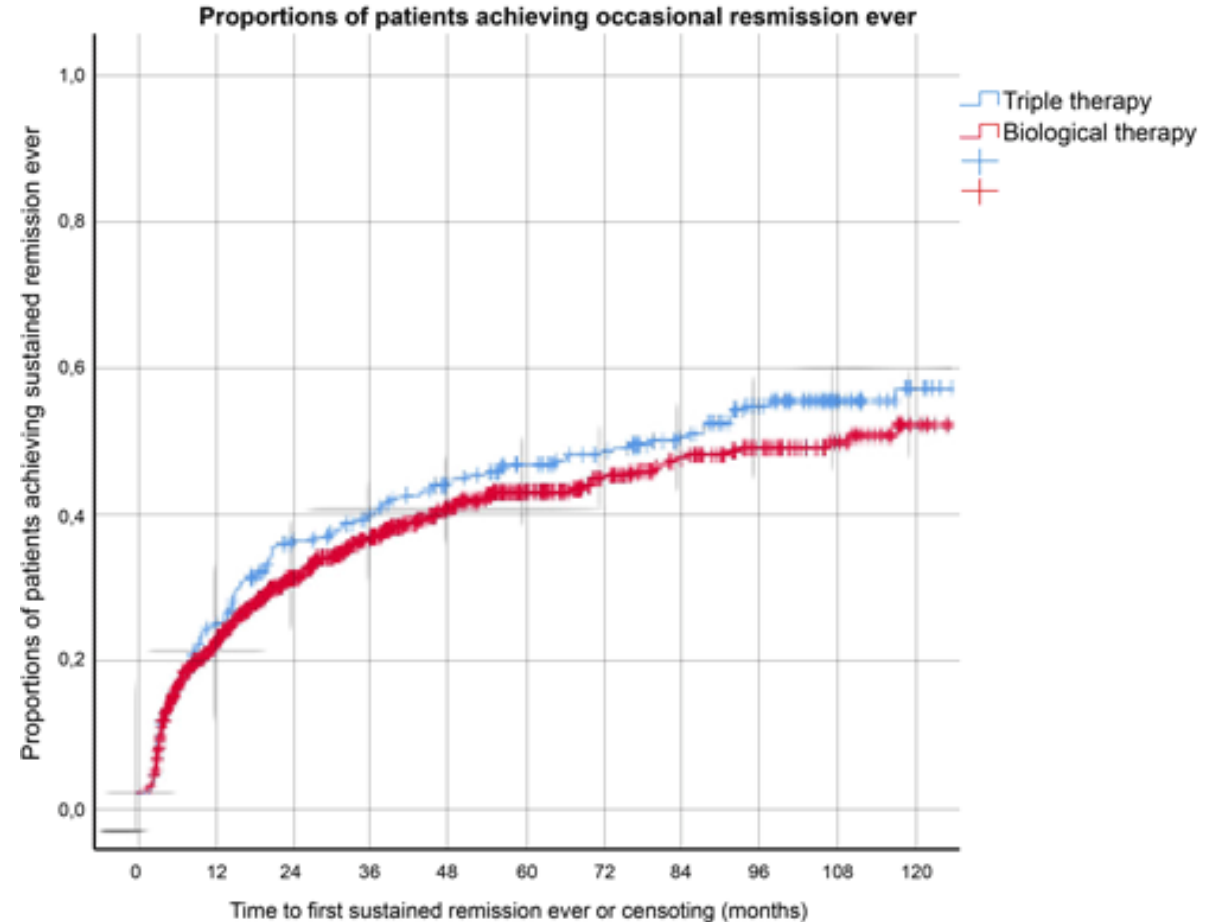
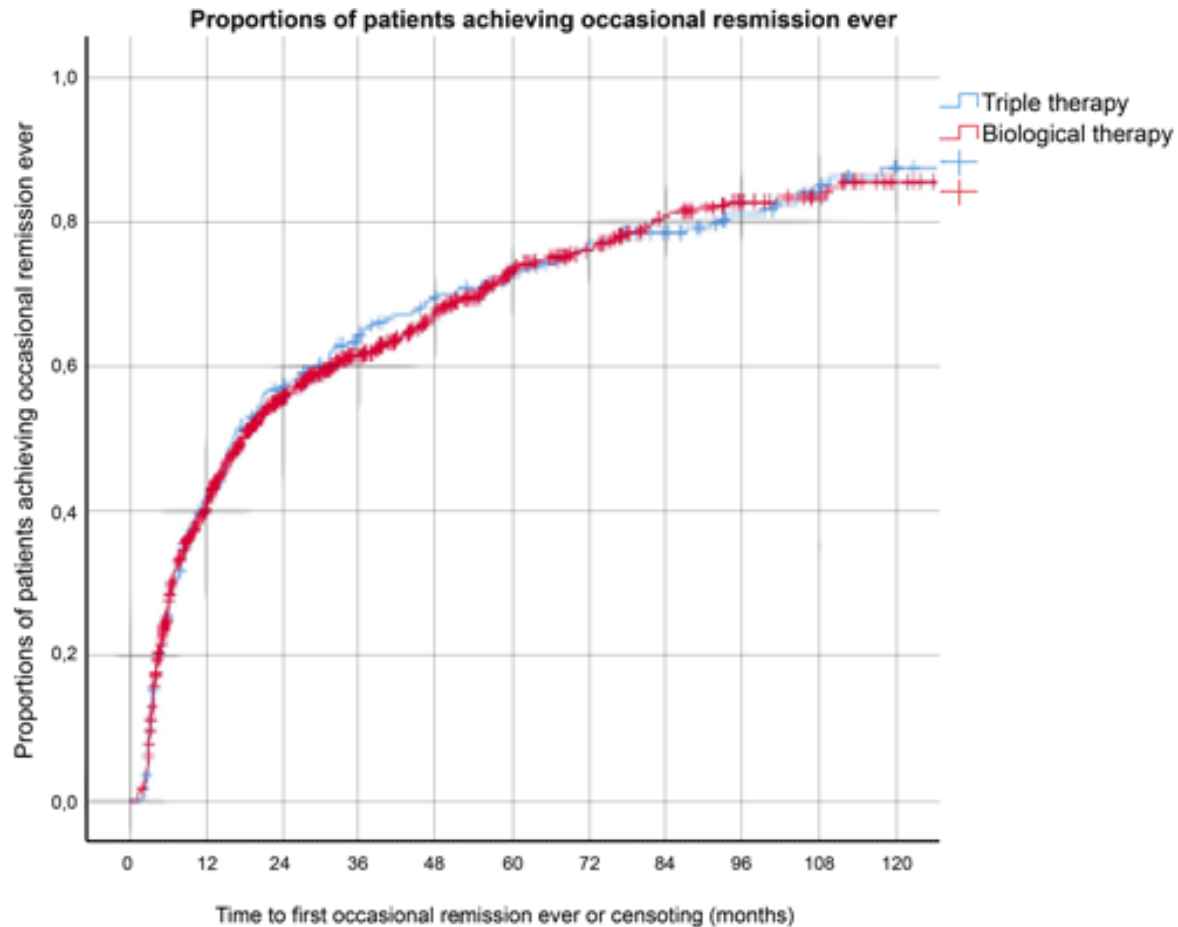
Phase II



• ¹Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–77.

• ²Smolen JS, et al. EULAR 2019, Madrid.

Rémission et PR : trithérapie versus biothérapie ?



Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Triple Therapy Compared to Biological Therapy – A Swedish Nationwide Register Study

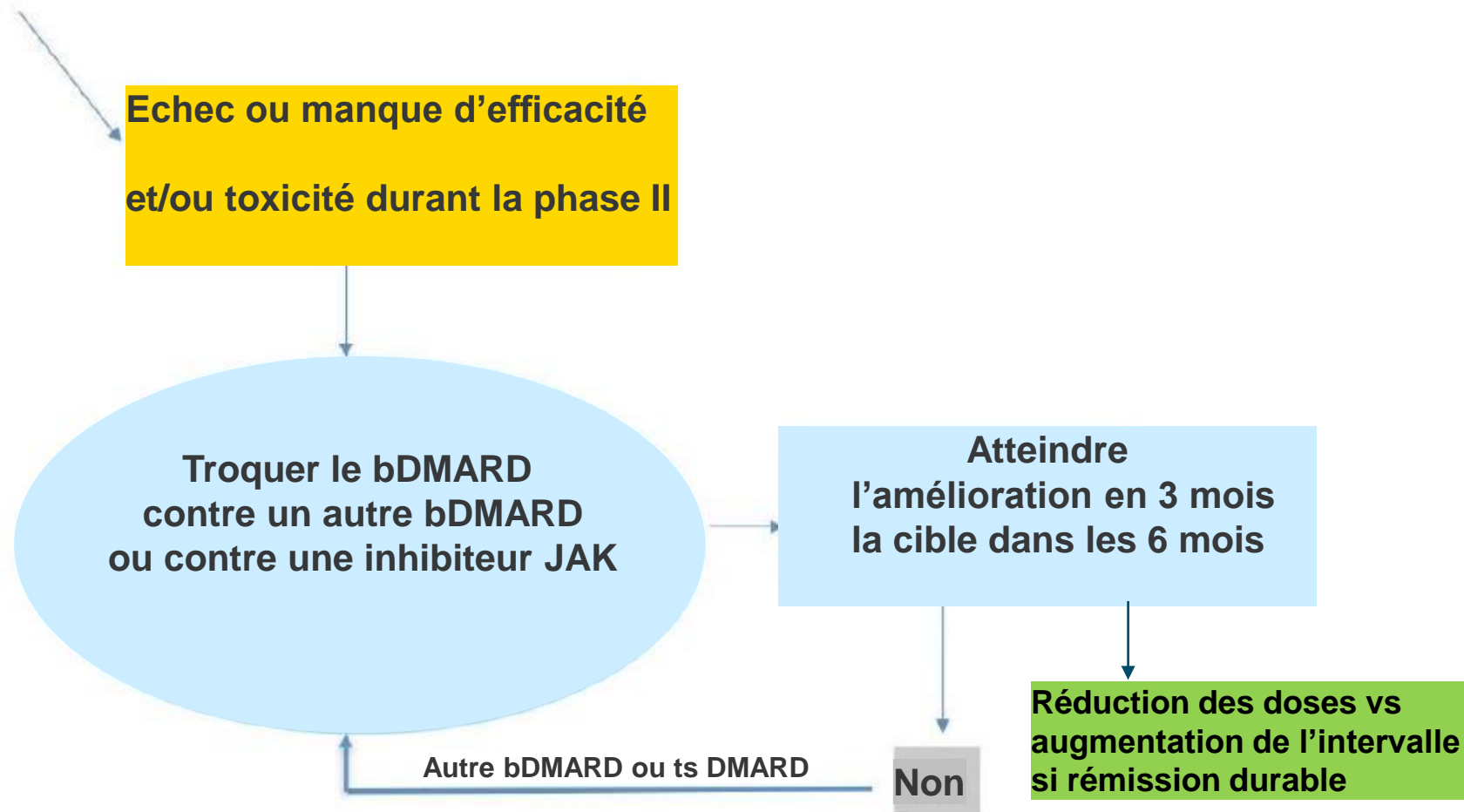
Hanna Källmark et al.

ACR 2019, Atlanta, 8-13 novembre 2019

Algorithme de traitement de la PR

basé sur les recommandations EULAR 2016 updaté en 2019

Phase III



• ¹Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–77.

• ²Smolen JS, et al. EULAR 2019, Madrid.

Traitement de la polyarthrite : recommandations

- Quelles sont les recommandations adressées au patient (régime particulier, dépistage d'autres maladies, précautions, vaccination avant un voyage, critères d'invalidité professionnelle,...), aspects préventifs et éducation à la maladie.

Précautions d'emploi avant traitement

| Période | Avant traitement | Contrôles selon l'état clinique, les maladies associées et co-médications |
|--|------------------|---|
| Examens | | |
| Hémoglobine, Leucocytose avec répartition Thrombocytes | + + + | |
| Créatinine, Transaminases | + | |
| VS, CRP | + | |
| Sérologie Hépatite B + C, HIV Test de Mantoux ou IGRA (voir plus loin) | + + | |
| Radiographie du thorax | + | |

<http://www.rheuma-net.ch>

Les différents types de vaccins

| Vaccins vivants | | Vaccins inactivés | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|
| Bactérien | Viral | Complet | Sous-unité | |
| | | | Protéique | Polysaccharidique |
| BCG | Fièvre jaune Polio oral ROR* Varicelle | Coqueluche Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Grippe Hépatite A Leptospirose Polio. injectable Rage | Coqueluche acellulaire Diphtérie Hépatite B Papillomavirus Tétanos | <i>Haemophilus influenzae B</i> Méningocoque Pneumocoque Typhoïde |
| *Rougeole, oreillons, rubéole. | | | | |

Avant la mise en route du traitement IS

Mise à jour du carnet de vaccination

DTP *Revaxis*

pneumocoque *Prevenar 13 puis Pneumovax (prime-boost)*

grippe

proposés dans des cas particuliers :

coqueluche, hépatite A et B, méningocoque C, papillomavirus, Haemophilus, Influenza

Selon les cas, mais attendre 4 semaines avant début ttt

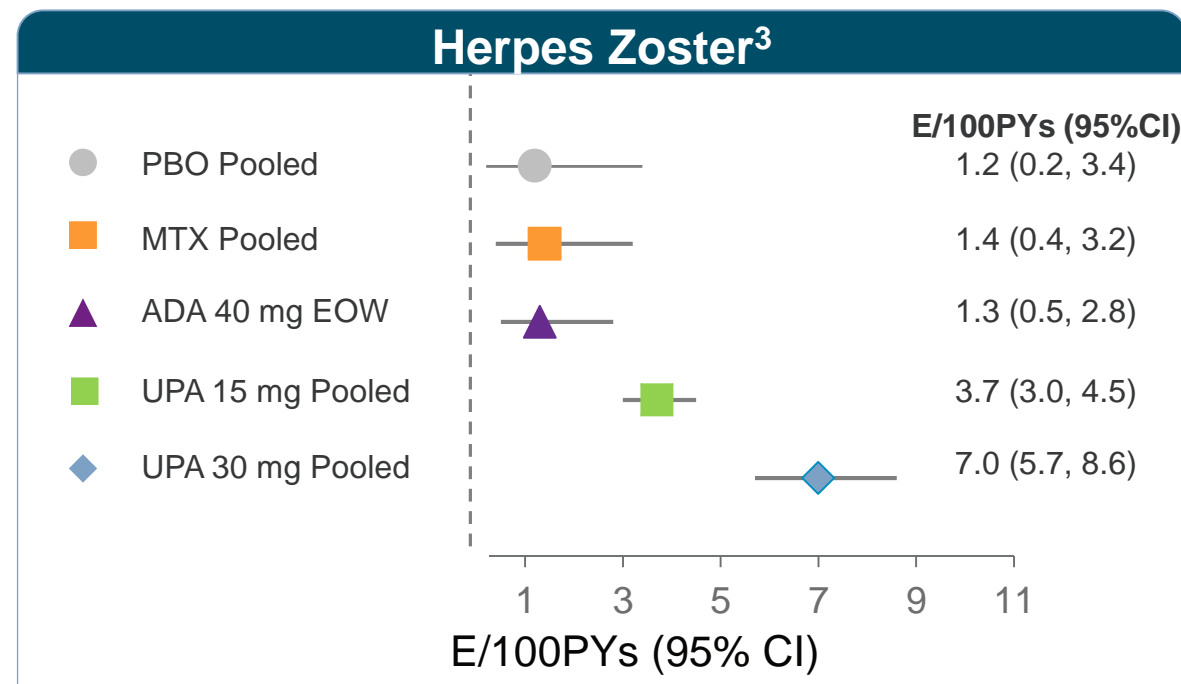
ROR

varicelle

fièvre jaune

Taux d'infections à Herpes zoster

- Les infections à Herpes zoster sont plus fréquentes chez les patients traités par des inhibiteurs JAK.
- Le zona touche généralement un dermatome ou deux dermatomes adjacents.
- Aucun cas d'atteinte du SNC.
- L'incidence est plus élevée dans certains pays d'Asie.



| | | | | |
|--|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Any Phase 3 UPA 15mg N=2630 2,655 PY | Any Phase 3 UPA 30mg N=1204; 1,365 PY | Adalimumab + MTX N=579; 468 PY | MTX Monotherapy N=530; 368 PY | PBO N=1,042 257 PY |
|--|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|

Réaction au site d'injection



Pustulose palmo-plantaire



Biothérapies – Réactions II

Lupus induit

Maladies démyélinisantes

Psoriasis paradoxal

Pneumopathies interstitielles

Hépatites immuno-inflammatoires

Colites

....

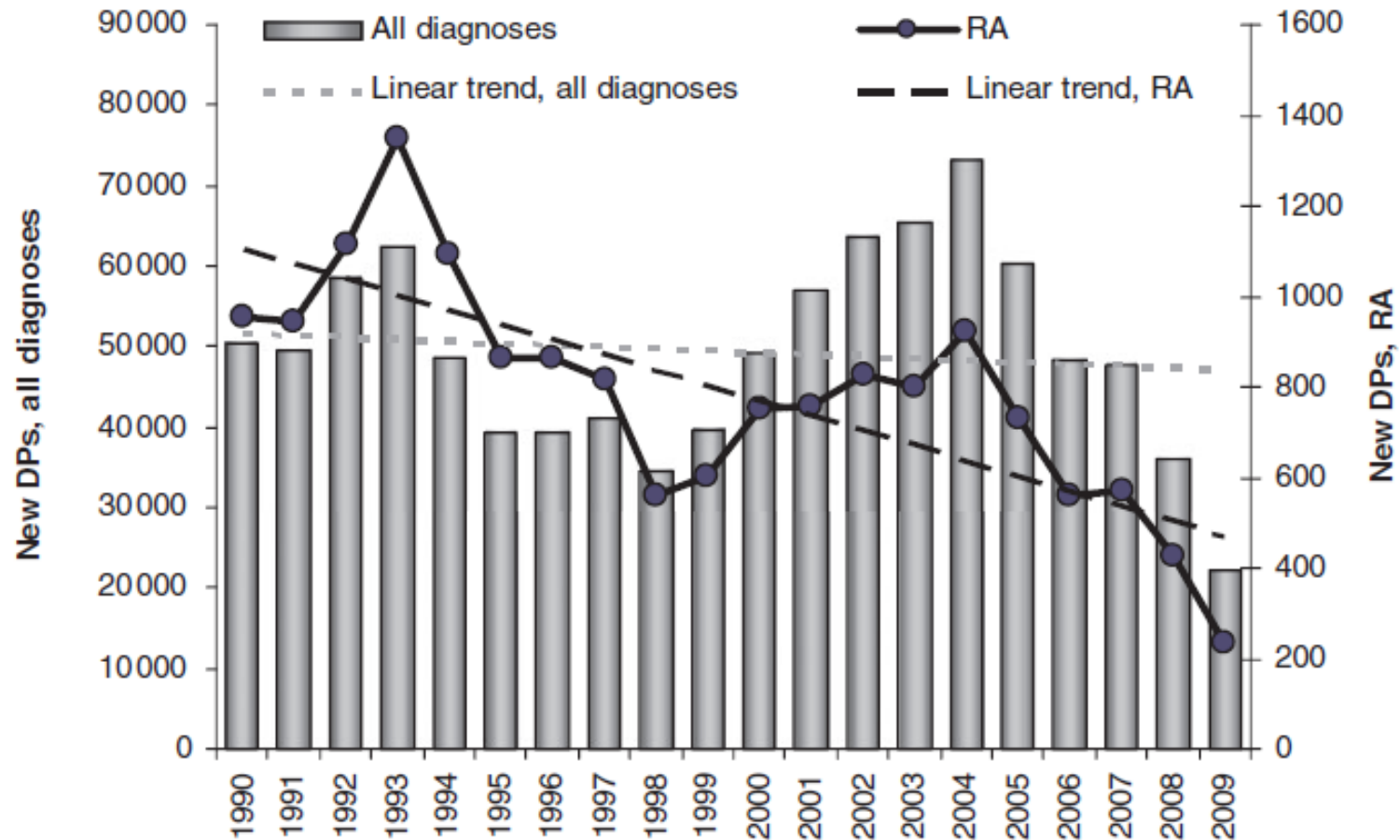
Risk of Malignancies Associated with Biologics in Rheumatoid Arthritis: Analysis of a National Claim Database

- Comparer l'incidence des cancers chez les PR : csDMARD contre bDMARD
- Croisement des données avec le codage de la sécurité sociale entre 2007 et 2016
- 19869 patients sous biologiques comparés à 19869 csDMARD appariés (à partir de 83706 PR csDMARD)

| Type of malignancies | HR csDMARD (ref) vs. all biologics | p-value |
|---|---------------------------------------|---------|
| All malignancies | 0.92 [0.80;1.05] | p=0.224 |
| Solid cancer (excluding non-melanoma skin cancer) | 0.90 [0.78;1.05] | p=0.182 |
| Lymphoma | 1.00 [0.55;1.835] | p=0.992 |
| Other hematologic malignancies | 0.85 [0.43;1.67] | p=0.636 |

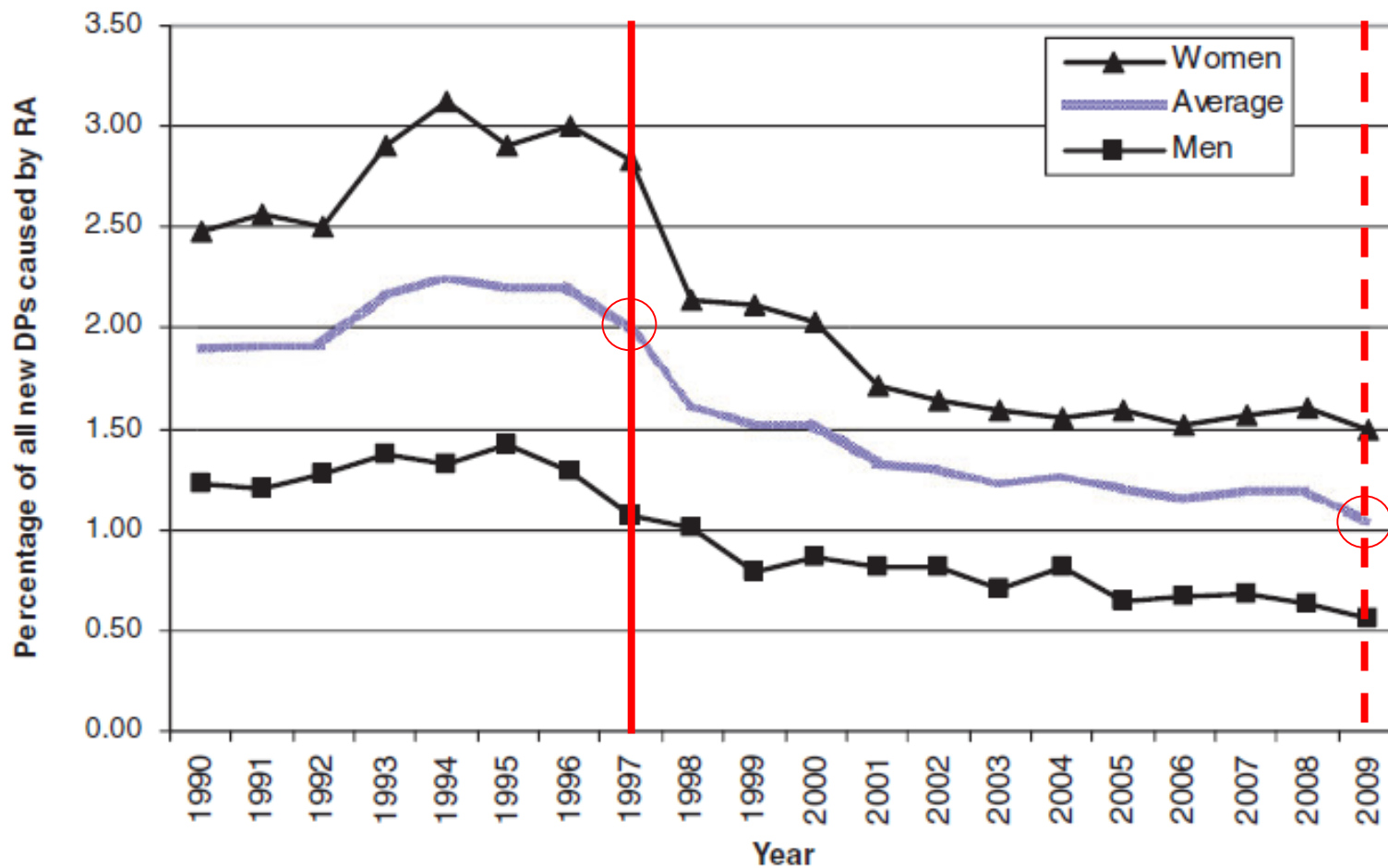
PR et assurances sociales

Nouvelles rentes invalidité et tendances linéaires liées à la PR et à tous diagnostics



The incidence of permanent work disability in patients with RA in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents
Hallert et al. : Rheumatology 2012;51:338346

Nouvelles rentes invalidité liées à la PR en proportion des rentes totales indépendamment du diagnostic



The incidence of permanent work disability in patients with RA in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents
Hallert et al. : Rheumatology 2012;51:3383-46

Facteurs confondants pour l'estimation de l'effet des biologiques sur la CT

- Mise à disposition d'emplois adaptés, moins exigeants sur le plan physique
- Niveau d'éducation plus élevé, surtout chez les jeunes
- Niveau économique du pays (taux de chômage)
- Stratégies politiques restrictives en matière d'assurance sociale

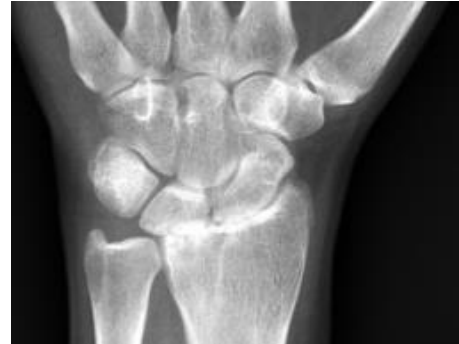
Evolution des prestations AI pour la même atteinte



**Aide de cuisine
45 ans**

**1996 : DMARD
1999 : arthrodèse poignet**

2000 : rente AI complète



**Coiffeuse avec CFC
27 ans**

**2006 : biologique d'emblée
2009 : arthroplastie**

**2011 : obtention d'un
diplôme de commerce après
réadaptation AI**



**Assistante en soins
38 ans**

**2008 : biologique d'emblée
2013 : arthrodèse**

**2013 : détection précoce
2014 : rien
2017 : demi-rente**



**Gérante d'un restaurant
49 ans**

**2010 : MTX
2013 : transfert tend. +
résection cubitale**

**2015 : détection précoce
2017 : refus prestation**