



## **Bruno FAUTREL,**

*Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), GRC-UPMC 08  
– Evaluation et Epidémiologie des Maladies Ostéo-  
Articulaires Inflammatoires et Systémiques  
AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Service de  
Rhumatologie, Paris*

### **10 ans déjà !**

En 2002, le premier patient d'ESPOIR était inclus !

Voilà donc 10 ans que l'aventure ESPOIR existe et vit, fruit d'une collaboration entre médecins, chercheurs et patients, fruit d'un partenariat entre la Société française de Rhumatologie, des industries pharmaceutiques et l'INSERM. Bien évidemment que tous soient ici remerciés car l'aventure a été et reste encore porteuse d'enthousiasme et d'espoir.

A l'entrée dans la deuxième décennie d'ESPOIR, il nous est apparu important de

revenir sur les principaux enseignements de la cohorte. Que nous a apporté ESPOIR pour améliorer la prise en charge des patients au quotidien. Beaucoup de choses en fait...

Grâce notamment à ESPOIR, il a été possible de développer de nouveaux critères pour reconnaître plus précocement une polyarthrite rhumatoïde à son tout début. Il a également été possible de développer un outil pour identifier au plus vite les patients ayant une forme plus agressive de la maladie et devant de ce fait bénéficier d'une attention plus rapprochée. Enfin, il a été possible de démontrer que l'initiation rapide des traitements de la polyarthrite était associée à une plus grande efficacité dans le contrôle de la maladie et sa mise en rémission lorsque cela est possible.

ESPOIR a été et est utile, grâce à vous  
Alors merci encore !

## **Quel est l'apport de la Cohorte ESPOIR pour mieux définir ce qu'est une polyarthrite rhumatoïde débutante ?**

### **Bernard COMBE,**

*Université Montpellier 1,  
CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Département de  
Rhumatologie, Montpellier*

Les patients qui ont accepté de participer depuis 2002 à la Cohorte ESPOIR sont des patients qui avaient un rhumatisme inflammatoire atteignant les articulations des membres avec douleurs et gonflements pouvant correspondre à une polyarthrite rhumatoïde débutante. Ces patients au moment de leur entrée dans la cohorte ESPOIR pouvaient déjà avoir une polyarthrite rhumatoïde ou simplement une arthrite inflammatoire que l'on appelle indifférenciée, c'est-à-dire ne remplissant pas à ce moment là, les critères de classification (définition) de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients atteints d'arthrite indifférenciée, peuvent soit guérir, soit garder une arthrite indifférenciée, soit évoluer vers une authentique polyarthrite rhumatoïde. On ne disposait pas jusqu'à présent de critères formels pour retenir le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde dans les premiers mois de son évolution. Au cours des dernières années, un

groupe international, américain et européen, s'est attaché à redéfinir les critères permettant de reconnaître une polyarthrite rhumatoïde dès son début. Ceci a abouti à la publication des nouveaux critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde en 2010. Ces nouveaux critères ont été mis en place à partir de plusieurs cohortes de patients atteints d'arthrite inflammatoire débutante. Parmi celles-ci, la principale cohorte utilisée a été la cohorte ESPOIR car elle répondait aux objectifs demandés et notamment au fait que les patients étant entrés dans cette cohorte avaient une arthrite toute débutante (moins de 6 mois d'évolution) et n'avaient jamais été traités en dehors de médicaments symptomatiques (antalgiques, anti-inflammatoires...). Ces patients ont eu dès l'inclusion dans ESPOIR, les évaluations cliniques, biologiques et radiographiques usuelles, utilisables en pratique, que ce soit dans les études de recherche clinique ou dans la pratique quotidienne.

Ces critères de classification, qui peuvent être utilisables pour le diagnostic dans les cas difficiles, comportent en fait des éléments que le rhumatologue utilise quotidiennement pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Il faut

tout d'abord que le rhumatologue constate un gonflement articulaire formel, traduisant l'inflammation articulaire, et que ce gonflement ne soit pas mieux expliqué par une autre maladie que la polyarthrite rhumatoïde (ex : arthrose, lupus, spondylarthrite, etc), c'est ce que le médecin appelle le diagnostic différentiel. Ensuite, l'évaluation clinique avec les articulations gonflées et douloureuses à la pression à une place prépondérante et il faut noter que sur ce sujet, les points les plus importants sont le nombre d'articulations et le type d'articulations atteintes ; l'atteinte des petites articulations des mains et des pieds étant beaucoup plus évocatrices de polyarthrite rhumatoïde que l'atteinte des grosses articulations (genoux, chevilles, hanches...). Le second élément pris en compte sont les tests biologiques et notamment l'inflammation évalué par la vitesse de sédimentation ou la C-Réactive Protéine, mais encore plus les auto-anticorps et particulièrement la détection et le taux du Facteur Rhumatoïde et des anticorps anti-CCP. A partir de tous ces éléments cliniques et biologiques, chaque patient peut recevoir un score de 0 à 10 et si le score de 6 est atteint, le diagnostic de polyarthrite

rhumatoïde peut être retenu. A noter également que la radiographie peut être prise en compte et que s'il existe des lésions radiographiques typiques (érosions) on peut là aussi retenir le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Il faut d'ailleurs noter que pour la définition de ce qu'est une érosion typique, définition qui n'existait pas jusqu'à présent, ont été utilisés les résultats obtenus à partir de 2 grandes cohortes internationales de patients, une cohorte hollandaise (Leiden) et à nouveau la cohorte française ESPOIR, dont vous faites partie.

Les patients qui ont accepté de participer à la cohorte ESPOIR ont ainsi permis, à travers la constitution de cette cohorte, de redéfinir les critères de classification et éventuellement de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante et également de définir ce qu'est une anomalie radiographique typique de la maladie rhumatoïde. Un grand merci donc aux patients qui ont participé à la cohorte ESPOIR car grâce à leur implication volontaire, ils ont permis d'avancer dans la classification et le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, à la fois pour la recherche clinique et le diagnostic en pratique quotidienne.

Références :

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69:1580-8 and *Arthritis Rheum.* 2010;62:2582-91.
2. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M for the ESPOIR Scientific Committee. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:386-9.

## **Peut-on prévoir la sévérité d'une polyarthrite rhumatoïde à son début ?**

« Que vais-je devenir, Docteur ? »

### **Xavier LE LOËT**

*Université de Rouen, INSERM U905, Institut pour la Recherche et l'Innovation en Biomédecine  
CHU de Rouen, Département of Rhumatologie, Rouen*

« Que vais-je devenir, Docteur ? »

En d'autres termes, *comment va évoluer ma polyarthrite rhumatoïde (PR) dans 1, 2 voire 10 ans puisque vous venez de me dire que mon rhumatisme allait durer longtemps ?*

Actuellement, à titre individuel, c'est-à-dire chez Mme Dupont spécifiquement, il est difficile de donner un pronostic à moyen et long termes. On

sait toutefois - plusieurs travaux l'ont montré - que certains facteurs, quand ils sont présents dès le début de la maladie, sont de pronostic défavorable. Pronostic défavorable voulant dire destruction à terme de plusieurs articulations, si on n'instaure pas rapidement un traitement incisif. C'est le cas de la présence d'un facteur rhumatoïde, d'un autre anticorps dénommé anti-CCP ou ACPA, d'un syndrome inflammatoire élevé mesuré par la vitesse de sédimentation (VS) et la C-réactive protéine (CRP). La présence d'une ou de plusieurs érosions sur les articulations, décelées par radiographie, échographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue aussi un élément de sévérité ultérieure. Enfin, la présence d'un nombre élevé d'articulations gonflées pourrait être un élément de pronostic défavorable. Tous ces facteurs ont été cherchés par votre rhumatologue. Lorsque seul un de ces facteurs est présent, on sait que le pronostic peut toutefois n'être pas péjoratif, voire même être bon. En revanche, lorsque tous ces facteurs (facteur rhumatoïde, anti-CCP, VS, CRP, érosion précoce) sont présents, *a fortiori* à taux élevé, dans la grande majorité des cas, la PR va évoluer de façon défavorable. On le voit la

réponse individuelle à la question "*que vais-je devenir?*" n'est pas encore univoque.

C'est la raison pour laquelle quelques équipes dans le monde, dont celle d'ESPOIR, ont essayé de faire progresser l'évaluation du pronostic en construisant des algorithmes (*matrix* en anglais), c'est-à-dire des tableaux de lecture facile où, en fonction de la présence ou non des facteurs identifiés comme de mauvais pronostic, de leur nombre et de leur taux, il est possible de prédire le risque qu'à moyen et long termes plusieurs articulations soient détruites, si l'on n'administre pas le traitement adéquat.

Ainsi le groupe ESPOIR vient d'élaborer un algorithme original permettant de prédire, spécifiquement chez Mme Dupont, le risque d'avoir une PR sévère, c'est-à-dire l'exposant à la destruction de plusieurs articulations. En d'autres termes, Mme Dupont ayant reçu, comme la plupart des patients, un traitement par méthotrexate (ou équivalent) dès le diagnostic établi, l'algorithme (tableau 1) permettrait à son rhumatologue de lui faire part du risque d'avoir une destruction plus ou moins marquée de ses articulations, en prenant en compte la présence ou non de facteur rhumatoïde, d'anti-CCP, d'une CRP/VS élevée.

Tableau 1 : extrait de l'algorithme du risque de destruction articulaire

		Absence d'érosion		Présence d'érosion	
		Peu d'articulations gonflées	Beaucoup d'articulations gonflées	Peu d'articulations gonflées	Beaucoup d'articulations gonflées
Anti-CCP	CRP très élevée				
	CRP normale				

  

Importance du risque :	+++	
	++	
	+	
	±	

Bien entendu, un tel algorithme ne pourra être utilisé que s'il est validé dans d'autres cohortes de patients ayant un rhumatisme inflammatoire débutant. Muni de ces informations, le rhumatologue pourra alors proposer à Mme Dupont un traitement adapté à son pronostic. Ainsi, on le voit, progressivement, le traitement de la PR au début devient plus

personnalisé... et donc susceptible d'être plus efficace...

Référence

1. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loët X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide. Results from the ESPOIR cohort. Congrès de l'ACR 2011.

**Initiation des traitements de fond de la PR : les enseignements d'ESPOIR**

**Cédric LUKAS**

Université Montpellier 1

CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Département de Rhumatologie, Montpellier

La cohorte ESPOIR permet d'étudier un versant primordial des rhumatismes inflammatoires récents, à savoir l'aspect **thérapeutique** de la prise en charge des malades qui développent ce type de maladies. En effet, cette cohorte présente l'avantage d'avoir un caractère *observationnel*, c'est-à-dire que le choix du traitement employé était laissé à la libre appréciation du rhumatologue en charge de chaque malade inclus dans la cohorte. Cette caractéristique permet ainsi d'observer comment les symptômes du malade, les résultats de ses examens biologiques, radiologiques ou encore génétiques ont influencé la décision prise par son médecin, d'analyser l'efficacité et la tolérance en condition de vie réelle des différents traitements à disposition, ou encore de comparer de façon indirecte les bénéfices à attendre de différentes stratégies thérapeutiques (par exemple le délai plus ou moins rapide de prescription des traitements de

fond, l'usage d'emblée ou décalé des médicaments de type biothérapie etc.).

Ainsi, une des études menée à partir des données recueillies par les investigateurs d'ESPOIR a examiné dans quelles mesures les pratiques observées en ce qui concerne la prescription d'un traitement de fond (comme le methotrexate ou le leflunomide) étaient en adéquation avec les recommandations en cours pour la prise en charge des malades présentant une polyarthrite rhumatoïde débutante [1]. Sur les 627 malades chez qui le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde certaine ou probable pouvait être retenu, seuls un peu plus de la moitié semblaient être traités conformément à ces différentes recommandations, ce qui peut paraître à la fois surprenant et surtout dommageable en première impression. En réalité, l'analyse plus fine des données a permis de montrer que c'étaient surtout les malades pour qui le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde ne pouvait pas être facilement retenu, et qui n'avaient pas ou peu de signes de sévérité ni de facteurs de mauvais pronostic qui étaient traités différemment, à savoir avec un certain délai ou sans traitement spécifique de la maladie mais simplement au moyen de traitements visant à soulager leurs

symptômes. D'autre part, on peut également apprendre au moyen de cette étude que les décisions s'avéraient d'autant plus en conformité avec les moyens jugés optimaux que les malades avaient débuté leur maladie plus récemment, ce qui confirme l'adoption progressive par les rhumatologues des recommandations émises par les sociétés savantes.

Toujours en ce qui concerne la décision de prescription d'un premier traitement de fond chez un malade consultant pour un rhumatisme inflammatoire d'apparition récente, une autre étude de la cohorte ESPOIR a permis d'analyser quels étaient les éléments qui intervenaient prioritairement dans ce choix [2]. Les résultats sont en quelque sorte en adéquation avec ceux de l'étude citée précédemment, puisque les principaux facteurs à l'origine d'une prescription rapide d'un traitement de fond sont ceux qui servent au quotidien à assoir le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, en particulier un nombre important d'articulations gonflées, la présence dans le sang du malade d'un niveau élevé d'inflammation ou encore d'anticorps signant la maladie. Une autre information tirée de cette

étude a été l'observation d'une certaine disparité des pratiques au sein des différents centres d'investigation ESPOIR répartis sur le territoire français, avec des pratiques variables devant des situations cliniques pourtant proches, ce qui confirme l'importance d'élaborer et de diffuser des recommandations de prise en charge standardisée chez ce type de patients.

Le délai de prescription du premier traitement de fond, selon ces mêmes recommandations, se doit d'être aussi précoce que possible chez un malade consultant en raison d'une polyarthrite rhumatoïde débutante, mais la preuve du bénéfice supposé de cette rapidité dans la décision de traitement restait à apporter. Les données issues de la cohorte ESPOIR ont permis de conforter cette hypothèse en démontrant qu'une différence d'apparence modeste dans le délai de traitement (avant ou après 3 mois d'évolution de la maladie) avait une influence sur un paramètre très important de la maladie, à savoir l'apparition de dégâts articulaires sur les radiographies de suivi des malades [3].

Au sujet de la prise en charge médicamenteuse des malades avec une polyarthrite récente et de leur suivi, un autre travail mené au moyen des données recueillies dans ESPOIR a permis de démontrer

que l'état de santé après 12 mois de traitement pouvait être amélioré à condition d'employer une stratégie basée sur des visites médicales régulières, l'évaluation chiffrée du niveau d'activité de la maladie (nombre d'articulations douloureuses, gonflées, importance de l'inflammation biologique...) et surtout l'adaptation rigoureuse de l'intensité du traitement à l'état de santé observé du malade [4]. C'est souligner ici l'importance cruciale d'une prise en charge spécialisée, par des médecins expérimentés dans le domaine, de ce type de pathologies, ainsi que le rôle décisif du médecin traitant habituellement consulté en premier qui aura su détecter la maladie et adresser rapidement son patient à un spécialiste.

#### Références

1. Benhamou M, Rincheval N, Roy C, Foltz V, Rozenberg S, Sibilia J, Schaeffer T, Bourgeois P, Ravaut P, Fautrel B. The Gap Between Practice and Guidelines in the Choice of First-line Disease Modifying Antirheumatic Drug in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort. *J Rheumatol* 2009; 36:5.
2. Lukas C, Guillemin F, Landewé R, van der Heijde D, Logeart I, Fautrel B, Daures JP, Combe B. Factors determining a DMARD initiation in early arthritis patients. The ESPOIR cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 84-91

3. Lukas C, Combe B, Ravaut Ph, Sibilia J, Landewé R, van der Heijde D. Very early DMARD initiation in inflammatory arthritis is effective in inhibition of radiographic progression. *Arthritis Rheumatism* 2011; 63:1804-11.
4. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Pattenotte S, Dougados D. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: Data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 611-5.

#### Coordination Générale

B. Combe, JP. Daurès, N. Rincheval

#### Comité de Pilotage

A. Cantagrel, B. Combe, JP. Daurès, M. Dougados, B. Fautrel, F. Guillemin, X. Le Loët, I Logeart, Ph. Ravaut, A. Saraux, J. Sibilia

#### Centres Régionaux

*Amiens* : P. Fardellone ; *Brest* : A. Saraux

*Bordeaux* : Th. Schaeffer ; *Lille* : RM. Flipo

*Montpellier* : B. Combe

*Paris* : F. Berenbaum, P. Bourgeois, M. Dougados, X. Mariette, O. Meyer

*Tours* : Ph. Goupille ; *Rouen* : X. Le Loët, O. Vittecoq

*Strasbourg* : J. Sibilia ; *Toulouse* : A. Cantagrel

#### Coordination des Examens Biologiques

J. Benessiano, *Paris Bichat*

#### Coordination des Examens Radiologiques

V. Devauchelle, A. Saraux, *Brest*

#### ESPOIR

■ **Promoteur** : Société Française de Rhumatologie

■ **Soutien institutionnel** :

- Société Française de Rhumatologie

- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)

■ **Soutien financier** :

- **Laboratoire Merck-Sharp & Dohme-Chibret**

- Laboratoires Abbott et Amgen