



Chère Madame, Chère Mademoiselle, Cher Monsieur,

**La prise en charge** de la polyarthrite rhumatoïde (ou d'une polyarthrite débutante qui lui ressemble) **est en plein bouleversement** avec

- une meilleure connaissance de ses facteurs de risque (par exemple le rôle du tabac sur un terrain génétique prédisposant),
- des moyens de détection plus précoces de l'activité ou de la sévérité des atteintes articulaires (notamment par l'utilisation de l'échographie),
- un traitement mis en place dès que le diagnostic est évoqué (et non confirmé), le plus souvent aujourd'hui par méthotrexate, réévalué de façon rapprochée (notamment par un indice appelé DAS -disease activity score-),
- et des traitements de seconde ligne de plus en plus nombreux en cas d'échec des premiers.

**Grâce à la cohorte ESPOIR**, et donc grâce à vous, il est possible d'évaluer les hypothèses portant sur les causes de la maladies, les outils du diagnostics, et les bénéfices du traitement selon qu'il est appliqué selon les recommandations thérapeutiques proposées par différents groupes tels que l'EULAR (organe européen) ou un groupe d'expert français (STPR par exemple ou la Haute Autorité de Santé -HAS- qui a mis en ligne fin 2007 un rapport sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, à son stade débutant puis avéré, afin de permettre une homogénéité de la prise en charge de la maladie en France).

Les articles de cette lettre donne un aperçu des travaux que la cohorte ESPOIR a rendu possible.

Merci et bonne lecture

Pr Alain Saroux

## Qu'attendre des études génétiques dans polyarthrite rhumatoïde ?

**La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie multifactorielle complexe, de cause inconnue à ce jour.** Différents facteurs interagissent pour aboutir à son déclenchement, déterminer son évolution et fixer la réponse de chaque patient aux stratégies thérapeutiques qui sont mises en œuvre le plus précocement possible.

Parmi ces facteurs, on peut notamment citer **les facteurs environnementaux**, illustrés par une augmentation du risque de PR chez les fumeurs ; **les facteurs hormonaux**, expliquant en partie la plus grande fréquence de maladie chez les femmes que chez les hommes ; **les facteurs immunologiques**, qui se traduisent par une association entre le risque de développer une PR et le risque de sévérité de la maladie chez les patients qui synthétisent des facteurs rhumatoïdes et/ou des anticorps anti-peptides citrullinés ; **ainsi que les facteurs génétiques.**

**La contribution des facteurs génétiques au risque de développer une PR est souvent illustrée par des études d'agrégation familiale** qui comparent les estimations de la fréquence de la maladie chez des individus non apparentés issus de la population générale, à celle observée dans la fratrie d'un patient atteint de PR (**Tableau**).

	Estimations de la fréquence de la PR	Estimations du risque de PR
<b>Population générale</b>	0,25% – 1%	-
<b>Fratrie d'un patient atteint de PR</b>	2% – 4%	x2 – x17

Au vu de ces estimations, le risque de PR est multiplié par 2 à 17 dans la fratrie d'un patient atteint de PR, en comparaison à la population générale. Si cette augmentation du risque de PR peut paraître importante, elle n'en est pas moins rassurante, puisque selon ces mêmes estimations,

plus de 95% des frères et sœurs d'un patient atteint de PR ne seront jamais concernés par la maladie (**Tableau**).

Contrairement aux maladies à composante monogénique, dont le déclenchement dépend d'un seul gène, telle la mucoviscidose, **la PR est une maladie à composante multigénique**, dont le déclenchement dépend de plusieurs gènes, qui interagissent entre eux, ainsi qu'avec les facteurs que nous avons cités précédemment, pour aboutir à la survenue de la maladie.

Au cours de ces dernières années, les études génétiques menées par différentes équipes à travers le monde ont permis d'identifier plusieurs gènes dont une ou plusieurs variations interindividuelles (on parle de "**polymorphismes**") sont associées au risque de développer la maladie (on parle de "**facteurs génétiques de susceptibilité**"). Il s'agit notamment du gène codant une des chaînes d'une des molécules HLA (HLA-DRB1) et de gènes codant d'autres protéines jouant elles aussi un rôle central dans la réponse immunitaire (PTPN22, STAT4, TNFAIP3 ou TRAF1/C5). D'autres gènes sont associés aux formes les plus destructrices de la maladie (on parle de "**facteurs génétiques de sévérité**"). On peut citer la encore le gène codant HLA-DRB1, ainsi que des gènes codant des protéines de la réponse inflammatoire (MIF ou MMP3 par exemple). Plusieurs études récentes se sont focalisées sur l'identification de gènes associés à l'efficacité et/ou à la tolérance de divers traitements de fond non biologiques (méthotrexate) ou biologiques (anti-TNF) de la PR (on parle d'études de "**pharmacogénétique**").

**Bien qu'aucun de ces gènes ne soit à ce jour utilisable en pratique quotidienne**, pour estimer à l'échelon individuel le risque de susceptibilité, de sévérité ou de réponse thérapeutique de la PR, **les études génétiques en cours**, au sein de la cohorte nationale ESPOIR notamment, **pourraient aboutir dans les années à venir à l'identification ou à la validation de tels facteurs génétiques.**

Dr Arnaud Constantin

## Performances de l'échographie pour étudier l'inflammation synoviale et déterminer le caractère érosif d'une polyarthrite débutante

Au cours des polyarthrites débutantes, la mesure de l'inflammation synoviale et la mise en évidence d'érosions sont deux éléments pronostiques importants, pour lesquels l'échographie semble pouvoir être un outil particulièrement intéressant.

Dans un groupe de 126 personnes de la cohorte ESPOIR, une échographie ostéoarticulaire a été réalisée à l'inclusion. La présence d'érosions a été recherchée sur les articulations les plus fréquemment et les plus précocement atteintes au cours des polyarthrites rhumatoïdes (2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> articulations métacarpo-phalangiennes et 5<sup>ème</sup> métatase-phalangienne). Les synovites (inflammation de la synoviale correspondant au gonflement articulaire) de ces articulations ont également été étudiées et gradées.

Les caractéristiques des patients étaient comparables à celles des autres patients de la cohorte Espoir: 50 ans; 78% de femmes; DAS 28 = 5; Facteur rhumatoïde positif 42,9%; érosions radiographiques 26,3%; PR certaine 52,4%.

L'échographie détectait une synovite dans 26,3% des articulations considérées comme non gonflées à l'examen clinique et dans 52,4% des articulations considérées comme gonflées. La concordance entre clinique et échographie était donc faible.

L'analyse des érosions en échographie permettait d'objectiver le caractère érosif de la polyarthrite chez 42 des 114 patients (36,8%) contre seulement 30 (26,3%) par la radiographie. A l'inverse, 10 des 30 patients ayant des érosions sur les radiographies n'avaient pas d'érosions en échographie sur les 6 articulations étudiées. Parmi eux, 8 avaient des érosions sur le carpe et les métacarpo-phalangiennes 3 et 4, non étudiées en échographies.

A l'échelon articulaire, sur les 684 articulations étudiées, l'échographie objectivait 6,8 fois plus d'articulations érosives que la radiographie. Le site le plus souvent concerné était la 5<sup>ème</sup> MTP. Parmi les articulations qui avaient des érosions, une synovite était présente dans 61% des cas.

L'échographie est donc plus sensible que les radiographies standard pour détecter précocement le

caractère érosif d'une polyarthrite débutante. Elle ne remplace cependant pas les radiographies, ces 2 examens se complètent et permettent de détecter plus rapidement les malades destructeurs. De nouvelles analyses, intégrant des données longitudinales, pourront permettre de préciser le devenir de ces érosions.

Dr Fabien Etchepare

## Choix du premier traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde récente : les recommandations pour la pratique clinique sont-elles éloignées de la pratique rhumatologique ?

Le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR) récente a fait l'objet de 2 recommandations pour la pratique clinique: 1/ le groupe STPR (recommandations françaises) a établi un algorithme pour le choix du 1<sup>er</sup> traitement de fond ; 2/ l'EULAR (recommandations européennes) recommande l'introduction précoce du methotrexate. L'objectif de cette étude était de déterminer si le 1<sup>er</sup> traitement de fond prescrit de façon usuelle chez les patients de la cohorte ESPOIR était conforme avec ces 2 recommandations de pratique clinique, publiées à la fin des inclusions dans ESPOIR.

Parmi les 813 patients de la cohorte ESPOIR inclus entre 2002 et 2005, seuls ceux ayant une PR certaine ou probable ont été retenus. La conformité de la prescription du 1<sup>er</sup> traitement de fond avec celui recommandé dans les 2 recommandations de pratique clinique, et l'analyse des déterminants de cette conformité ont été étudiées. Puis une enquête auprès des rhumatologues en non conformité après la publication des recommandations a été réalisée pour connaître les raisons de leur choix.

627 patients avec une PR certaine ou probable ont été sélectionnés (femmes : 77%, âge: 49 ans, DAS28 moyen : 5,4, Facteur Rhumatoïde: 55%, érosions: 26%).

A 6 mois, 80% des patients ont reçu un traitement de fond, le methotrexate dans 67% des cas. 58% des choix de traitements étaient conformes aux recommandations pour la pratique clinique de STPR ; et 54%, conformes aux recommandations pour la pratique clinique de l'EULAR. Les

principaux déterminants d'une meilleure conformité aux recommandations étaient : être un homme, avoir des anticorps (FR ou anti CCP), avoir une PR certaine par rapport à avoir une PR probable, avoir un DAS28 plus élevé (maladie plus active) et avoir des érosions à la radiographie.

La non-conformité avec les recommandations était le plus souvent expliquée par l'incertitude diagnostique devant une PR récente.

Cependant, une évaluation à distance de la diffusion des recommandations serait intéressante.

Dr Mathilde Behnamou

## Coordination Générale

B. Combe, JP. Daurès

## Comité de Pilotage

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

## Centres Régionaux

Amiens : P. Fardellone

Brest : A. Saraux

Bordeaux : Th. Schaefferbeke

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