



Article professionnel

Article

2023

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Poussées de la polyarthrite rhumatoïde

Chaix, Edouard; Lauper, Kim

How to cite

CHAIX, Edouard, LAUPER, Kim. Poussées de la polyarthrite rhumatoïde. In: Revue médicale suisse, 2023, vol. 19, n° 818, p. 517–520. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.818.517

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:170892>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2023.19.818.517](https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.818.517)

Poussées de la polyarthrite rhumatoïde

Dr EDOUARD CHAIX^a et Dre KIM LAUPER^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 517-20 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.818.517

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune fréquente, touchant principalement les articulations, dont l'activité peut être sujette à des exacerbations appelées «poussées». Ces dernières sont liées à des complications cardiovasculaires, fonctionnelles et radiologiques. Les mécanismes à l'origine de ces poussées sont encore mal compris. Il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueur fiable permettant de diagnostiquer les poussées. Des scores à but diagnostic ont été développés pour la recherche, mais leur application en clinique n'est pas encore claire. L'attitude thérapeutique comprend un traitement aigu de la poussée par une corticothérapie ainsi qu'une évaluation systématique de l'indication à une intensification du traitement de fond.

Rheumatoid arthritis flares

Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic autoimmune inflammatory disease, primarily affecting the joints. Its activity is subject to exacerbations called flares. These RA flares are linked to cardiovascular, functional and radiological complications. The mechanisms behind these flares are still poorly understood. There is currently no reliable biomarker for the diagnosis of the flares. Diagnostic scores have been developed for research purposes but their application in clinical practice is not yet clear. The therapeutic approach includes acute treatment of the flare with corticosteroids and evaluation of the need for intensification of background therapy.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune dont l'atteinte articulaire est la manifestation principale. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, avec une prévalence proche de 0,5% en Europe du Nord et aux États-Unis.¹ Au cours des dernières décennies, des avancées dans le traitement de la PR ont transformé le visage de la maladie, passant d'une pathologie chronique et mutilante à une maladie dans laquelle une rémission prolongée et une qualité de vie conservée sont possibles. Cependant, même sous les traitements actuels, les patients souffrent fréquemment d'une augmentation temporaire des symptômes de leur maladie, que l'on qualifie communément de «poussée». Dans cet article, nous allons nous intéresser à la notion de poussée dans la PR en abordant les mécanismes physiopathologiques, leur impact pour le patient et les possibilités de traitement.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes à l'origine de l'alternance entre phases de rémission et de poussée dans la PR sont encore mal compris. Les dernières études tendent à montrer que la rémission clinique ne correspond pas à un retour en arrière à un état «prémaladie», mais plutôt qu'il s'agit d'un processus actif mettant en balance des mécanismes anti-inflammatoires et pro-inflammatoires.² On a notamment pu mettre en évidence un sous-type de cellules lymphoïdes innées, présentes en quantité plus importante de manière systématique chez les patients en rémission, et qui pourraient avoir un effet anti-inflammatoire important.³ On a également découvert plusieurs sous-types de macrophages, avec un tropisme pour les articulations et ayant un effet pro- ou anti-inflammatoire.^{4,5} La persistance de cellules pro-inflammatoires mémoires (lymphocytes T) dans les articulations en dehors des poussées pourrait expliquer la tendance de la PR à toucher de manière récurrente les mêmes articulations.⁶ Une autre étude a révélé la présence de cellules mésenchymateuses spécifiques dans le sang des patients 1 à 2 semaines avant les poussées, mais diminuant lors de ces dernières.⁷ Ces cellules mésenchymateuses ont des caractéristiques communes avec les fibroblastes de la synoviale inflammatoire, faisant supposer que les mécanismes déclenchant les poussées se situent en dehors des articulations et qu'ils sont ensuite suivis d'une migration de certaines cellules dans ces dernières. Si ces découvertes laissent entrevoir de possibles cibles de traitement dans le futur, il n'existe toujours pas à l'heure actuelle de biomarqueur permettant de prévoir ou d'identifier de manière fiable une poussée de polyarthrite.

DÉFINIR ET RECONNAÎTRE LES POUSSÉES

En l'absence de biomarqueur, il est nécessaire d'établir des critères cliniques reproductibles pouvant être utilisés en pratique clinique ou en recherche. Compte tenu du caractère intermittent des poussées, il arrive que le patient se présente devant le médecin seulement une fois que les symptômes ont disparu ou que les symptômes soient difficiles à différencier de la variabilité habituelle de la maladie. Idéalement, des outils cliniques de diagnostic adéquats seraient souhaitables. Une étude évaluant la corrélation entre l'évaluation de la présence d'une poussée par le médecin, par le patient ou encore par un cut-off basé sur le Score d'activité de la maladie-28 (DAS-28), a toutefois observé que la corrélation était bonne lorsque l'activité de base de la maladie était faible, mais qu'elle diminuait si l'activité de base était plus élevée.⁸ Dans le domaine de la recherche, les poussées de polyarthrite ont souvent été définies par l'utilisation de cut-off prédéfinis de variation des scores de suivi habituels de la PR tels que le DAS-28, le Simple Disease Activity Index (SDAI), ou encore le Clinical Disease Activity Index (CDAI), parfois couplés à

^aService de rhumatologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14 edouard.chaix@hcuge.ch | kim.lauper@hcuge.ch

TABLEAU 1 Composantes des scores d'activité courants de la PR

CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: Protéine C-réactive; DAS: Disease Activity Score; PR: polyarthrite rhumatoïde; SDAI: Simple Disease Activity Index; VS: vitesse de sédimentation.

| | Nombre d'articulations tuméfiées | Nombre d'articulations douloureuses | Activité de la maladie (évaluée par le patient) | Activité de la maladie (évaluée par le médecin) | CRP ou VS |
|---------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|---|-----------|
| DAS-28 VS/CRP | x | x | x | - | x |
| CDAI | x | x | x | x | - |
| SDAI | x | x | x | x | x |

l'avis du clinicien.⁹ Ces scores sont basés sur plusieurs variables représentant des aspects clés de la maladie, dont le nombre d'articulations douloureuses, tuméfiées, l'activité subjective de la maladie évaluée par le patient ou encore les marqueurs de l'inflammation (tableau 1). Il n'y a cependant pas de consensus concernant leur utilisation pour l'identification des poussées dans la recherche (et en pratique clinique), compliquant la comparabilité des études. Cette difficulté à atteindre une uniformisation est peut-être due à la variabilité des manifestations des poussées qui touchent de nombreux aspects du quotidien des patients, dont la douleur, la fonction physique, la fatigue, la raideur, leur capacité à participer à des activités sociales et leur autonomie. Cet ensemble de manifestations est complexe et ne peut pas être réduit à une évaluation globale de la douleur ou un nombre d'articulations touchées.¹⁰

La difficulté d'adopter des outils de mesure clinique adéquats n'est pas nouvelle dans la PR et des efforts ont été engagés depuis plusieurs années afin d'améliorer ces derniers, notamment via la fondation OMERACT. Dans ce cadre, un groupe de travail a identifié certains aspects de la maladie considérés comme pertinents pour les patients et les médecins dans la définition d'une poussée.¹¹ Afin de permettre une évaluation en l'absence d'une consultation médicale, des questionnaires basés sur une évaluation de l'activité de la maladie par les patients ont été développés comme le Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) et le Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), mais sans critères spécifiques pour évaluer une poussée. Le Rheumatoid Arthritis Flare Questionnaire (RA-FQ) et le Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) ont été conçus dans le but d'évaluer spécifiquement les poussées. Ces derniers comprennent une évaluation de certains domaines de symptômes identifiés comme étant pertinents par un groupe de travail

d'OMERACT et non explorés par le RAPID3 ou le RADAI-5, tels que la fatigue ou la capacité à participer à des activités sociales¹¹ (tableau 2). Le FLARE-RA a l'avantage d'avoir un seuil validé permettant de détecter une poussée au cours des 3 derniers mois.¹² Cependant, l'applicabilité de ces scores en clinique n'est pas claire à l'heure actuelle.

RÔLE DE L'IMAGERIE

Il a été montré qu'une activité échographique subclinique de fond prédisait mieux le risque de poussée lors du sevrage du traitement de fond que les scores d'activités cliniques lorsqu'on compare des groupes de patients. Néanmoins, l'échographie ne semble pas encore suffisante pour prédire l'évolution individuelle d'un patient.^{13,14}

QUAND ET COMMENT TRAITER

Il est nécessaire pour pouvoir orienter l'attitude thérapeutique de connaître l'impact à moyen et long terme de telles poussées. L'augmentation du risque cardiovasculaire par les rhumatismes inflammatoires est connue mais il a également été démontré dans la PR que ce risque est corrélé au temps passé avec une poussée¹⁵ (diagnostiquée uniquement lorsqu'elle était présente lors de la consultation). Une étude qui a réalisé un suivi toutes les 2 semaines a mis en évidence que les poussées (définies par le patient) étaient probablement plus fréquentes que ce que l'on pensait (avec jusqu'à 28% des patients se déclarant en poussée lors des visites), et que cela avait un impact significatif sur leur activité physique et leurs capacités fonctionnelles.¹⁶ Enfin, les poussées sont associées à la progression radiologique de la maladie et à l'atteinte fonctionnelle.¹⁷ Ces éléments laissent penser que les

TABLEAU 2 Domaines évalués par les questionnaires d'activité de la PR

Le RA-FQ et le FLARE-RA ont été développés spécifiquement pour le diagnostic des poussées. FLARE-RA: Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis; PR: polyarthrite rhumatoïde; RADAI-5: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-Five; RAPID3: Routine Assessment of Patient Index Data 3; RA-FQ: Rheumatoid Arthritis Flare Questionnaire.

| | Fonction physique | Douleur | Activité de la maladie | Tuméfactions articulaires | Raideur | Santé globale | Fatigue | Fonction sociale | Qualité du sommeil | Utilisation de la médication | Thymie | Dépendance (besoin d'aide) |
|----------|-------------------|---------|------------------------|---------------------------|---------|---------------|---------|------------------|--------------------|------------------------------|--------|----------------------------|
| RAPID3 | x | x | x | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| RADAI-5 | - | x | x | x | x | x | - | - | - | - | - | - |
| RA-FQ | x | x | x | x | x | - | x | x | - | - | - | - |
| FLARE-RA | x | x | x | x | x | - | x | - | x | x | x | x |

bénéfices d'un contrôle strict de la maladie dépassent les risques associés au traitement. Il faut toutefois noter l'hétérogénéité des définitions des poussées dans ces différentes études. La nécessité et le timing idéal de l'intensification du traitement de fond chez un patient présentant une poussée occasionnelle, notamment lorsqu'elle n'est plus objectivable lors de la consultation, restent à préciser.

En parallèle d'une éventuelle intensification du traitement de fond se pose la question du traitement aigu des poussées. Les données à ce sujet sont très maigres, probablement en partie à cause du manque de consensus concernant la poussée de la PR. Il n'existe que trois études cliniques évaluant l'efficacité des glucocorticoïdes dans les poussées de PR,¹⁸ avec des doses allant de 25 mg/jour de prednisone à 1 g/jour de méthylprednisolone, montrant dans l'ensemble l'efficacité d'un tel traitement. On ne dispose cependant pas d'information permettant de préciser le mode d'administration, la dose, et les durées optimales de traitement, ainsi que le seuil à partir duquel une intensification du traitement de fond est nécessaire.

CONCLUSION

Malgré de nettes avancées ces dernières années, la poussée de PR n'est pas encore complètement comprise sur le plan physiopathologique et reste mal définie sur le plan clinique. Il faut souligner les efforts investis afin de mieux intégrer le point de vue du patient dans la définition de cette dernière. Obtenir une définition consensuelle intégrant tous les aspects considérés comme importants de la poussée de PR sera en effet nécessaire pour permettre la réalisation d'études de bonne qualité pouvant faire progresser les connaissances sur

son traitement. En l'absence de données, le traitement actuel repose encore sur une utilisation largement empirique des glucocorticoïdes et l'intensification du traitement de fond. Les études récentes laissent cependant espérer de nouvelles possibilités de traitement, en agissant par exemple sur certaines lignées cellulaires spécifiques jouant un rôle dans l'apparition des poussées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

E. Chaix: <https://orcid.org/0000-0002-8017-323X>

K. Lauper: <https://orcid.org/0000-0002-4315-9009>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les poussées se manifestent par un ensemble de symptômes ne se limitant pas à la douleur ou aux synovites
- Des scores et questionnaires diagnostics existent afin d'aider à l'identification des poussées en recherche mais il n'existe pas encore de consensus sur leur définition clinique
- Les poussées sont associées à des complications cardiovasculaires, fonctionnelles et radiologiques à long terme
- Les glucocorticoïdes sont efficaces pour traiter les poussées de PR mais les modalités d'administration et dosages optimaux sont inconnus
- Toute poussée de polyarthrite rhumatoïde doit faire réfléchir le médecin et le patient à la nécessité d'intensifier le traitement de fond de la maladie

1 Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):591-602. DOI: 10.1038/s41584-022-00827-Y.

2 Knowlton N, Jiang K, Frank MB, et al. The meaning of clinical remission in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies distinct disease states. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):892-900. DOI: 10.1002/art.24298.

3 Rauber S, Lubner M, Weber S, et al. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Med*. 2017 Aug;23(8):938-44. DOI: 10.1038/nm.4373.

4 Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 2020 268. 2020 Aug;26(8):1295-306. DOI: 10.1038/s41591-020-0939-8.

5 Qin Y, Jin HZ, Li YJ, Chen Z. Emerging Role of Eosinophils in Resolution of Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Oct 18;12:764825. DOI: 10.3389/fimmu.2021.764825.

6 Chang MH, Levescot A, Nelson-Maney N, et al. Arthritis flares mediated by tissue-resident memory T cells in the joint. *Cell Rep*. 2021 Oct 26;37(4):109902. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109902.

7 Orange DE, Yao V, Sawicka K, et al. RNA Identification of PRIME Cells Predicting Rheumatoid Arthritis Flares. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):218-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2004114.

8 Bykerk VP, Bingham CO, Choy EH, et al. Identifying flares in rheumatoid arthritis: reliability and construct validation of the OMERACT RA Flare Core Domain Set. *RMD Open*. 2016 May 26;2(1):e000225. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000225.

9 *Bozzalla-Cassione E, Grignaschi S, Xoxi B, et al. Insights Into the Concept of Rheumatoid Arthritis Flare. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 19;9:852220. DOI: 10.3389/fmed.2022.852220.

10 Hewlett S, Sanderson T, May J, et al. « I'm hurting, I want to kill myself »: rheumatoid arthritis flare is more than a high joint count—an international patient perspective on flare where medical help is sought. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):69-76. DOI: 10.1093/rheumatology/keq455.

11 Bykerk VP, Lie E, Bartlett SJ, et al. Establishing a core domain set to measure rheumatoid arthritis flares: report of the OMERACT 11 RA flare Workshop. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):799-809. DOI: 10.3899/jrheum.131252.

12 Aouad K, Gaudin P, Vittecoq O, et al. Cut-off value to identify a flare using the Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) questionnaire: analysis of the TOSCA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):337-44. DOI: 10.1093/rheumatology/keab261.

13 Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Cate DFT, et al. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1560-5. DOI: 10.1093/rheumatology/keu184.

14 Di Matteo A, Mankia K, Azukizawa M, Wakefield RJ. The Role of Musculoskeletal Ultrasound in the Rheumatoid Arthritis Continuum. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 19;22(8):41. DOI: 10.1007/s11926-020-00911-W/FIGURES/4.

15 Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis

(RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):560-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206411.

16 Jacquemin C, Molto A, Servy H, et al. Flares assessed weekly in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis and relationship with physical activity measured using a connected activity tracker: a 3-month study. *RMD Open*. 2017 Jun 29;3(1):e000434. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000434.

17 Markuse IM, Dirven L, Gerards AH, et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 31;17(1). DOI: 10.1186/s13075-015-0730-2.

18 *Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*; 2020 Jan;6(1):e000536. DOI: 10.1136/RMDOPEN-2017-000536.

* à lire