POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET OBÉSITÉ

JOURNÉE DE DES
MARS - AVRIL 2022

MARION HERVOUET ET ALEXIA LELOIX
CHU DE RENNES

MME G.

Naissance en 1968

Métier : Agent administratif

Antécédents médicaux
- Diabète de type 2
- Cancer du col utérin traité par Laser (2007)
- G2P2 (1988 et 1994) avec prise de poids au décours

Traitements habituels
- Metformine + saxagliptine

DIAGNOSTIC INITIAL

2014 (à 46 ans)

- Arthralgies inflammatoires périphériques des mains depuis 4 mois
- Puis atteinte des coudes, épaules, genoux et cheville droite
- Obésité morbide : **IMC 51,9 kg/m2** avec poids à 145 kg pour 167 cm
- CRP à 47 mg/l

OBÉSITÉ : FACTEUR DE RISQUE DE PR ?

- Obésité en France : **15,8%** des hommes et **15,6%** des femmes (Santé Publique France)
- Obésité = facteur de risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) (1)
- Obésité fréquente chez patient PR (3)
- Risque de PR chez patient obèse augmenté de **24%** (2)

1. Feng, J. et al. Body mass index and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies (2016)
2. C. Vidal et al. Impact de l'obésité sur les rhumatismes inflammatoires : incidence, symptomatologie et réponse thérapeutique (2016)
3. Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis . Curr Rheumatol Rep. (2021)

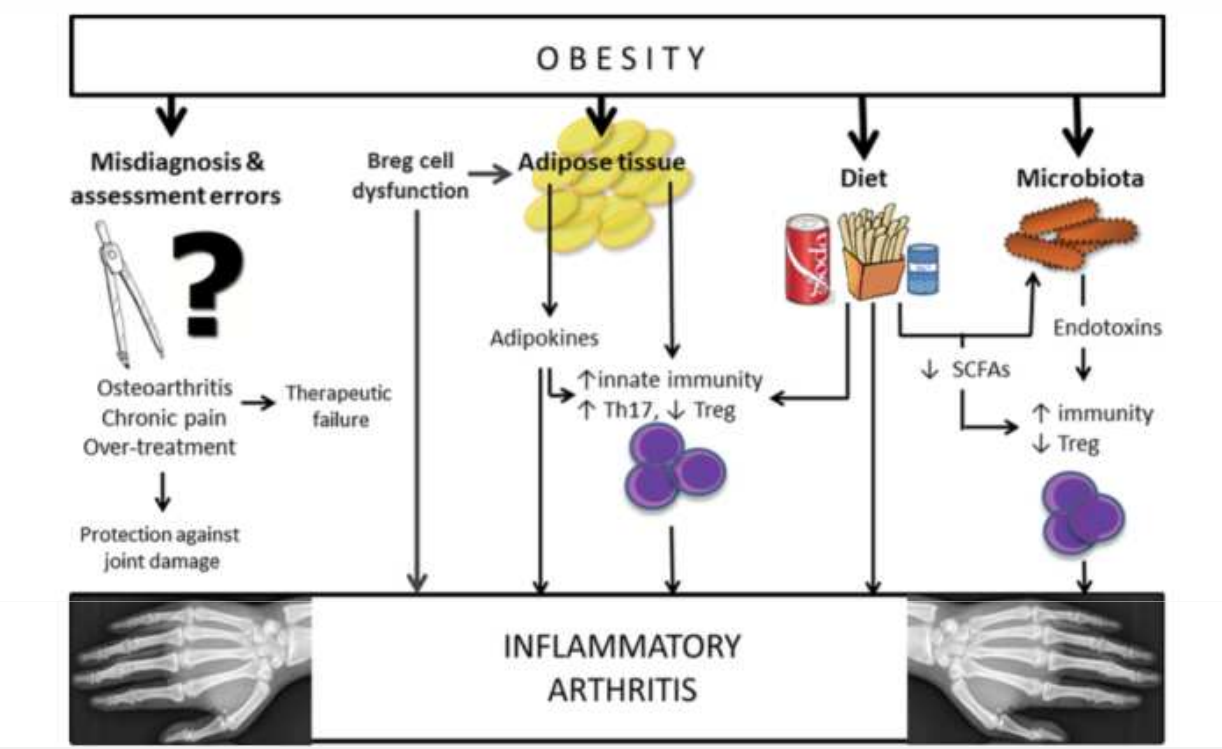
MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE ?

OBESITE

= Etat inflammatoire chronique de bas grade

= FDR de maladie immuno-médiée

Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. Ther Adv Musculoskel Dis 2018;10:157–67.



- Altération du **microbiote**
- **Régime alimentaire** avec sucres rapides et/ou sels excessifs
- **Excès du tissu adipeux** → sécrétion de facteurs pro-inflammatoires (adipokines dont leptine ; cytokine dont TNFα)
- Diagnostic par excès : arthrose et syndrome inflammatoire biologique ?

Claire I Daïen et al. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. RMD 2015

DIAGNOSTIC INITIAL

2014 (à 46 ans)

- Bilan immunologique : facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-CCP positifs
  AAN négatifs

- **Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde**

- Début de traitement par méthotrexate PO

ÉVOLUTION

2014 - 2017

- **Augmentation du méthotrexate** jusqu’à 25 mg/semaine PO
- Consommation quotidienne de naproxène et antalgiques de palier 2
- Intolérance au méthotrexate en sous-cutané
- Demande de consultation au CHU pour introduction d’une **biothérapie**

BILAN PRÉ-BIOTHÉRAPIE

- Polysynovites des mains : 6 NAG et 8 NAD ; DAS28-CRP à **5,73** = activité forte

- **CRP à 36 mg/l** ; Facteurs rhumatoïdes à 277 UI/ml et anti-CCP > 340 UI/ml

- Radiographies des mains et pieds normales

- Echographie
  Synovite radio-carpienne droite
  Synovites des MCP 2-3-4 droites et 2-3 gauches
  Synovites des IPP 2 droite et gauche

- Bilan pré-biothérapie **sans contre-indication**

INTÉRÊT DES EXAMENS PARACLINIQUES ?

Echographie doppler

- Chez patient PR non obèse : pas d'intérêt de viser une rémission échographique

- Chez patient PR obèse :
  - **Plus grande sensibilité et fiabilité** pour évaluation de synovite que l'examen clinique des articulations gonflées (1-2)
  - Etude RABODY:
    - Comparer niveau de concordance entre évaluation clinique (NAG) et échographique (synovite) chez patients obèses comparés aux non-obèses ; 121 patients PR
    - **Discordance non significative** entre l'évaluation clinique et échographique comparée au patient non obèse

1. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis. 2005;64:375–81.

2. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. Arthritis Rheum. 2012;64:67–76.

INTÉRÊTS DES EXAMENS PARACLINIQUES ?

- Etude de 2017
  - Gold standard = synovite en écho-doppler
  - Test = compte des articulations gonflées
  - **Evaluation clinique des articulations gonflées moins fiable avec augmentation de IMC**

Table 3 PDUS and Swollen Joint Agreement by BMI Group

	Overall	BMI < 25	BMI 25–30	BMI > 30	*p*
% Joints PDUS Positive	42%	54%	40%	30%	0.018
% Joints Swollen	44%	48%	37%	45%	0.611
% Agreement	66%	66%	66%	64%	0.713
Sensitivity	0.61	0.64	0.53	0.66	0.822
Specificity	0.68	0.70	0.74	0.64	0.691
PPV	0.59	0.71	0.58	0.44	0.023
NPV	0.71	0.62	0.71	0.81	0.084

PPV Positive Predictive Value, *NPV* Negative Predictive Value

Erin M. Bauer et al. Joint-specific assessment of swelling andpower Doppler in obese rheumatoid arthritis patients. 2017. BMC Musculoskeletal Disorders

INTÉRÊTS DES EXAMENS PARACLINIQUES ?

Radiographie

- Chez patient PR non obèse : corrélation prouvée entre évolution radiographique et HAQ
- Chez patient PR obèse :
  - IMC élevé parait associé à moindre atteinte radiographique : nombre érosions, pincement articulaire (1-2)
  - En particulier les patients obèses avec taux Ac anti-CCP positif (3)
  - Erreur d'évaluation de l'activité de la maladie chez les patients obèses ?

- 1. Baker, J. F. et al. Greater body mass independently predicts less radiographic progression on X-ray and MRI over 1–2 years. Ann. Rheum. Dis. 73, 1923–1928 (2014).
- 2. Hashimoto, J. et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying antirheumatic drugs. Mod. Rheumatol. 19, 273–282.
- 3. van der Helm-van Mil AHM, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67:769–74.

INTÉRÊTS DES EXAMENS PARACLINIQUES ?

IRM

- Chez patient PR non obèse : pas d'intérêt de réaliser un suivi par IRM

- Chez patient PR obèse :
  - Score IRM plus bas pour synovite et ostéite chez patient obèse avec PR
  - Alors que scores clinique et composite élevés (4)

- Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis . Curr Rheumatol Rep. (2021)

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Août 2017 – Mai 2018

Traitement par Abatacept IV (CTLA4 – Ig)

- Risque infectieux moindre
- Préférence d’une voie IV et non SC
- Surveillance hospitalière mensuelle des différentes comorbidités
- Efficacité initiale et échappement secondaire à 9 mois de traitement DAS28 à **7,10**

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Mai 2018 – Septembre 2018

Traitement par Sarilumab (anti-IL6)

- Protocole **sariPRO** = étude de l'efficacité et de la tolérance du sarilumab en injection sous-cutanée 200 mg toutes les deux semaines

- Echappement primaire avec introduction d’une corticothérapie à faible dose

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Depuis septembre 2018

Traitement par Infliximab (anti-TNF alpha)

- Evolution favorable avec DAS28-CRP à **2,8** avec **CRP à 20 mg/l**

- Douleurs mécaniques de l’épaule droite et de coude gauche avec prise en charge en kinésithérapie

- Poussée de PR en novembre 2021 :
  - Suite à suspension thérapeutique dans contexte d’ulcères des membres inférieurs
  - Nécessité d’une corticothérapie courte avec surveillance rapprochée du diabète

IMPACT SUR LA CLINIQUE ?

Examen clinique moins fiable

- Augmentation de tissu périarticulaire
- Sous ou sur estimation de l'activité clinique

PROs (patient-reported outcome) :

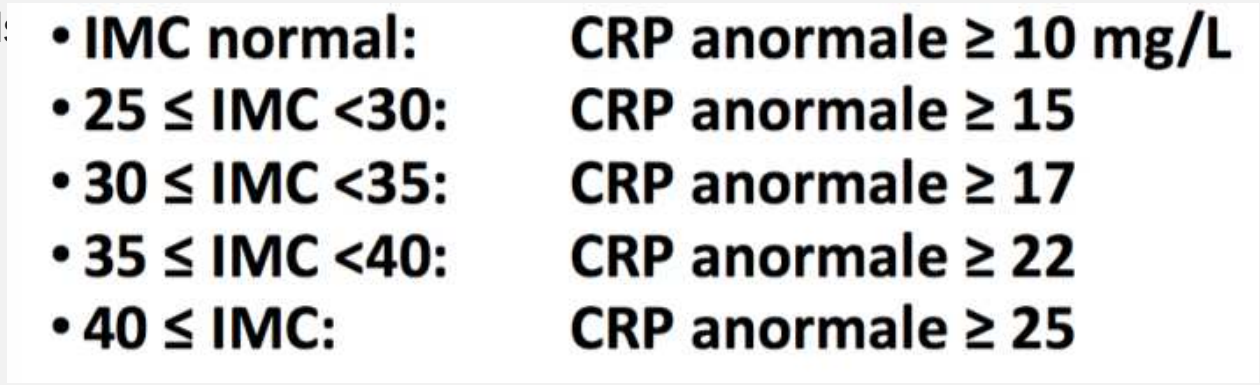
- Obésité associée avec
  - Douleur chronique (arthrose, lombalgie chronique..) et handicap
  - Dépression et Sensibilisation douloureuse centrale
  - Consommation chronique d'opioïde : risque majoré de **15%** (24% pour les opioïdes forts)
- Dans la PR : plus de douleur, moindre QDV, score HAQ plus élevé, plus de handicap

Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. 2021. Curr Rheumatol Rep.

PERTINENCE DE LA CRP ?

Thèse de TORTOLANO Marine sous la direction de Pr BOUVARD à **Angers** :

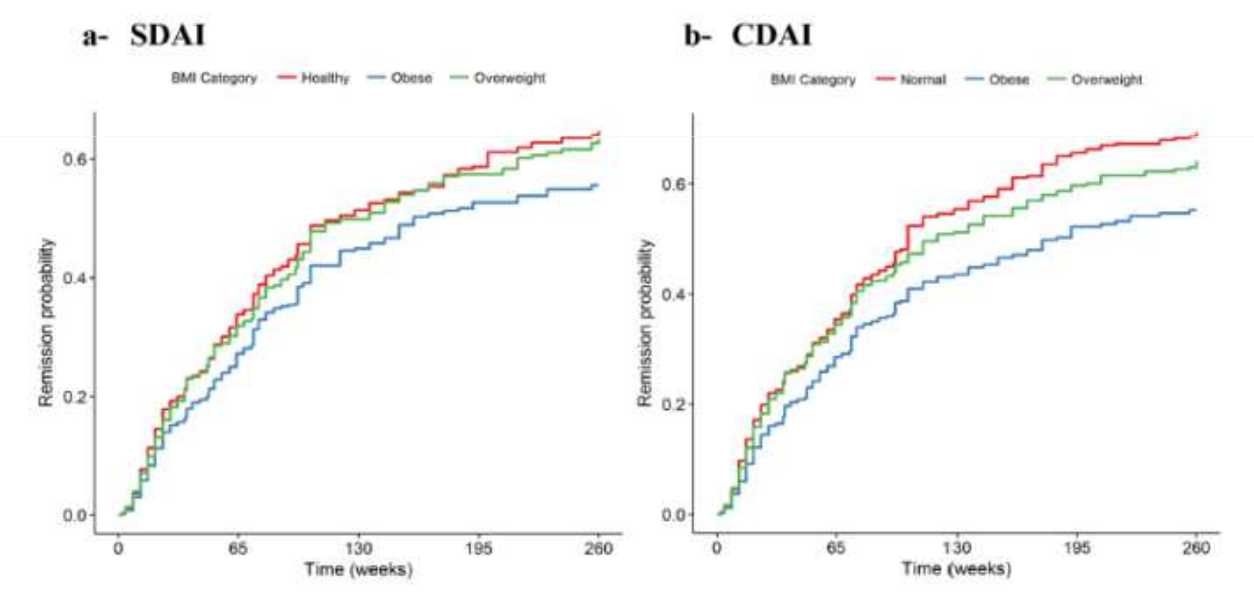
- Leptine —> Stimulation des adipocytes et macrophages du tissu adipeux —> IL-6 —> Stimulation hépatocytes —> CRP
- Etude descriptive, prospective, non-interventionnelle et monocentrique : 1199 femmes obèses et 189 femmes non obèses
- Concentration sérique de la CRP est hautement dépendante de l'IMC
- 6 mois après la chirurgie bariatrique : diminution significative de la CRP restant corrélée au poids obtenu
- Définir des seuils



eur IMC

RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ?

- Revue systématique de la littérature 2016 (1) : 17 études inclus soit 6693 patients
  - Patients en surpoids et obèses ont une plus faible probabilité d'obtenir la rémission
  - Obtention de la faible activité de la maladie significativement plus bas chez patients obèses que chez les sujets avec un poids normal : OR 0.447, 95% CI 0.346–0.577, p < 0.001.



1. Roberta Lupoli1† et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Research & Therapy (2016)

RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ?

- Résultats discordants dans plusieurs études observationnelles
- Pas encore démontré si obésité entraine des altérations de pharmacodynamie et pharmacocinétique
- Un certain nombre de traitement ne sont pas des doses poids donc potentiel sous-dosage chez obèse (1)

1. Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. 2021. Curr Rheumatol Rep.

RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ?

Méthotrexate

- Etude post-hoc de l'essai SWEFOT : obésité = facteur prédictif de non-rémission après ajustement

- Physiopathologie : patient avec IMC élevé ont un taux plus bas de MTX-PG (enzyme) (1)

1. Takahashi C et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. RMD Open. 2017

RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ?

Anti-TNF

- Méta-analyse : Risque d'échec **80%** plus élevé chez patient obèse (1)

- Après 1 an de traitement (640 patients) : 15,2% de patients obèses en rémission DAS28 (32% chez non obèse) (2)

- Réponse insuffisante chez patient obèse malgré dose-poids (3)

1- Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis . Curr Rheumatol Rep. (2021)

2 - Gremese, E. et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. Arthritis Care Res. 65, 94–100 (2013).

3 - Klaasen, R., Wijbrandts, C. A., Gerlag, D. M. & Tak, P. P. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 63, 359–364.

Tocilizumab

- Absence d’influence de l’IMC sur étude rétrospective sur réponse à 6 mois (1)

Abatacept

- Absence d’influence de l’IMC sur analyse post-hoc de l’essai US-CLARA avec 130 patients (2)
- Concentration plasmatique selon voie IV ou SC différente mais absence d’impact pharmacologique (3)

Rituximab

- Bonne efficacité chez patient obèse (4)

Anti-JAK

- Absence de données

1. Pers YM, et al. Response to tocilizumab in rheumatoid arthritis is not influenced by the body mass index of the patient. J Rheumatol 2015;42:580–4
2. Iannone F al. Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA). Clin Rheumatol 2017;36:773–9.
3. D’Agostino MA, Alten R, Mysler E, Le Bars M, Ye J, Murthy B, et al. Body mass index and clinical response to intravenous or subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2017:36:2655–65.

COMORBIDITÉS

- **Diabète de type 2** : début d’insuline lente en 03/2018
- Chirurgie de **syndrome du canal carpien**
- **Ulcères** des membres inférieurs
- **Syndrome d’apnée du sommeil** appareillé
- **Stéatose hépatique** responsable d’une cytolyse
- **Chirurgie bariatrique** en discussion

IMPACT DES COMORBIDITÉS ?

- Obésité = nombreuses comorbidités : diabète, HTA, stéatose hépatique et cancer. (1)
- Nombreuses comorbidités associé avec échappement plus rapide au MTX et aux anti TNF (2)
- Obésité et stéatose hépatique = FDR d’anomalie des transaminases chez patient PR obèse sous MTX (2)
- Diabète = FDR d’infection et associé à réduction d’utilisation de corticothérapie (2)

1. McCulley CB et al. Body mass index and persistence of conventional DMARDs and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2019;37
2. Dilli Poudel et al. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis . Curr Rheumatol Rep. (2021)

CONCLUSION

- Obésité fréquente chez patient PR
- Activité de la maladie plus élevée mais biais dans l’évaluation
- Examen clinique moins fiable
- Inflammation biologique à ajuster sur IMC
- Rémission plus difficile à obtenir
- Considération du poids dans le choix de traitement ?

MERCI POUR VOTRE ATTENTION