

Prise en charge des comorbidités chez les patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire

Dre ROXANA ALEXE^a, Dre EVA BENILLOUCHE^a et Dre DIANA DAN^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 471-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.773.471

Les maladies rhumatismales inflammatoires (MRI) sont plus fréquemment associées à certaines comorbidités par rapport à la population générale. Ces pathologies doivent être activement recherchées en raison de leur impact sur la qualité de vie des patients, et car elles peuvent influencer nos choix thérapeutiques. Nous présentons ici cinq comorbidités importantes et leur prise en charge spécifique, à savoir les maladies cardiovasculaires, les néoplasies, les infections, les maladies interstitielles pulmonaires et l'ostéoporose.

Management of comorbidities in patients suffering from inflammatory rheumatic diseases

In comparison to the general population, chronic inflammatory rheumatic diseases are more often associated with various comorbidities. Due to the important impact of these pathologies on the quality of life, on the choice of treatment and on the response to the latest, they need to be searched for actively. In this article, we present some of these comorbidities, as well as propositions for their management. We discuss the cardiovascular diseases, neoplasia, infections, interstitial lung disease and osteoporosis.

INTRODUCTION

Les patients avec des maladies rhumatismales inflammatoires (MRI), dont font partie entre autres la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondylarthrites et les connectivites, présentent plus fréquemment que la population générale certaines comorbidités, comme les maladies cardiovasculaires (CV), les infections et l'ostéoporose.¹ Dans plusieurs rhumatismes inflammatoires, il existe aussi une prévalence augmentée des pathologies pulmonaires et digestives, de la dépression et des néoplasies. Ces comorbidités ont un impact sur la qualité de vie des patients, sur la réponse au traitement, ainsi que sur le choix de ce dernier, mais leurs prévention, dépistage et prise en charge semblent sous-optimales. Nous aborderons cinq comorbidités importantes des MRI et leur prise en charge. La PR étant le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et documenté, l'essentiel des données citées dans l'article se réfère à cette pathologie.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les maladies CV sont la principale cause d'hospitalisation, d'invalidité et de décès dans le monde. Un moyen de diminuer l'impact sur la société des maladies CV implique l'estimation du facteur de risque CV global et l'implémentation des mesures préventives précoces. Pour cela, un panel de base des facteurs de risque est utilisé, comme l'âge, le sexe, la tension artérielle, le cholestérol, la consommation de tabac, le diabète et l'activité physique, mais ces dernières années plusieurs nouvelles variables doivent être prises en compte, dont l'inflammation systémique chronique.

La PR est le rhumatisme inflammatoire dont la prévalence est la plus élevée, estimée à 1% de la population générale. C'est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation systémique chronique, processus qui est aussi à la base de la pathogenèse de l'athérosclérose. Après 10 ans d'évolution, les patients atteints de PR ont un risque multiplié par 1,5 de développer une maladie CV, telle qu'un infarctus du myocarde, une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Le mécanisme physiopathologique est complexe et suppose, entre autres, une augmentation du stress oxydatif suite à un déséquilibre entre les dérivés réactifs de l'oxygène et les antioxydants dans le contexte de l'inflammation chronique, qui va induire des lésions endothéliales microvasculaires et de l'athérosclérose.²

La dyslipidémie, notamment les taux élevés de cholestérol total, cholestérol LDL (lipoprotéine de basse densité) et triglycérides, ainsi que le taux bas de cholestérol HDL (lipoprotéine de haute densité), fait partie des éléments augmentant le risque CV. En revanche, dans la PR, on note un phénomène nommé de paradoxe lipidique, en raison d'un taux bas de LDL circulant observé, et malgré tout un risque CV haut. Pour cette raison, la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) recommande un dosage du cholestérol et ses dérivés durant les périodes de rémission de la PR.

La survenue d'événements CV majeurs (MACE, Major Cardiovascular Events) peut aussi être influencée par les traitements administrés pour la PR. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmentent le risque d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et d'événement thromboembolique. Les glucocorticoïdes (GC), malgré leurs effets bénéfiques rapides, augmentent fortement le risque CV.

^aService de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
roxana.alexe@chuv.ch | eva.benillouche@chuv.ch | diana.dan@chuv.ch

Parmi les traitements antirhumatismaux conventionnels (cDMARD, Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs), le méthotrexate diminue significativement ce risque. Le mécanisme incriminé est la diminution de l'inflammation par l'inhibition de plusieurs voies auto-immunes. Si l'introduction des DMARD biologiques (bDMARD) ou synthétiques ciblés a considérablement amélioré la prise en charge et le pronostic global des patients atteints de PR, il existe encore des controverses concernant les effets sur le profil lipidique de certaines classes des DMARD, comme les inhibiteurs de l'interleukine-6 et les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK)^{3,4} et même d'un potentiel risque CV avec les inhibiteurs de JAK, en tout cas pour certaines populations de patients.⁵

À noter également que la diminution de l'activité de la maladie inflammatoire permet une réduction du risque CV.

Prise en charge

Les scores classiques permettant d'évaluer le risque CV dans la population générale sous-estiment celui-ci chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire. Des scores adaptés à cette population ont été proposés, mais restent peu utilisés dans la pratique clinique actuelle. L'EULAR recommande de multiplier par un facteur 1,5 le risque estimé par les scores classiques chez les patients souffrant d'une PR. L'évaluation du risque CV est conseillée au moins tous les 5 ans, ainsi qu'à chaque changement important de traitement.⁶ La prise en charge CV s'appuie sur les recommandations nationales et internationales.⁷

NÉOPLASIE

Bien que plusieurs études aient établi un lien bidirectionnel entre l'incidence des cancers et les rhumatismes inflammatoires, le mécanisme physiopathologique exact n'est pas encore bien défini.

Comparativement à la population générale, il existe une incidence plus élevée de cancer de la peau de type non mélanome, de cancer pulmonaire et de lymphome chez les patients atteints de PR. Parmi les connectivites, le lupus érythémateux systémique prédispose à des tumeurs du sein, du système reproducteur et de la thyroïde, le syndrome de Sjögren aux lymphomes, certaines myosites au cancer du sein et du poumon, et la sclérodermie principalement au cancer du sein.

Même s'il existe toujours une crainte associée à la prescription d'immunosuppresseurs, le seul risque modeste avéré est une augmentation discrète des carcinomes cutanés non mélanomes.⁸⁻¹⁰

Prise en charge

Pour l'heure, il n'existe pas de recommandations formelles de dépistage chez les patients souffrant d'une pathologie rhumatismale, mais une évaluation dermatologique régulière nous paraît raisonnable chez ceux qui reçoivent de manière prolongée un traitement immunosuppresseur, et de s'assurer que le dépistage des néoplasies recommandé pour la population générale en lien avec l'âge soit à jour.

En l'absence de consensus de prise en charge chez les patients avec des MRI et un risque de cancer élevé ou avec une anamnèse personnelle de néoplasie, la prescription de DMARD doit être précautionneuse et discutée avec l'oncologue traitant, le cas échéant.

MALADIE INTERSTITIELLE PULMONAIRE

Parmi les MRI, ce sont la PR et les autres connectivites qui sont plus particulièrement liées à l'atteinte interstitielle pulmonaire (Interstitial Lung Disease, ILD, pneumopathie interstitielle). Les formes les plus fréquentes sont la NSIP (Nonspecific Interstitial Pneumonia, pneumopathie interstitielle non spécifique) et l'UIP (Usual Interstitial Pneumonia, pneumopathie interstitielle commune), la NSIP étant associée à un meilleur pronostic.¹¹ La survie des patients avec une PR présentant une UIP s'élève à 3 ans en moyenne suite au diagnostic d'ILD.

Le **tableau 1** montre la prévalence de l'ILD dans les différentes connectivites. Les facteurs de risque de survenue d'ILD associée à la PR sont le tabagisme, l'âge avancé, le sexe masculin, l'élévation de la CRP, la présence d'anticorps antiprotéines citrullinées (anti-CCP) ou d'un titre élevé de facteur rhumatoïde, ainsi que la mutation gain de fonction de MUC5B (mucine 5B). Dans la sclérodermie systémique (SSc), il existe de nombreux anticorps associés à une atteinte interstitielle, les plus connus étant les anti-Scl70, anti-Ro52, et anti-ARN (antiacides ribonucléiques) polymérase III.

Dans l'UIP, le scanner thoracique à haute résolution (HRCT) montre une atteinte du parenchyme de type fibrotique, pouvant entraîner l'apparition d'images en rayons de miel ainsi que des bronchiectasies de traction, tandis que l'aspect

TABLEAU 1 Prévalence et types principaux d'ILD dans les connectivites

ILD: pneumopathie interstitielle; LES: lupus érythémateux systémique; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease; NSIP: pneumopathie interstitielle non spécifique; UIP: pneumopathie interstitielle commune.

	Sclérodermie systémique	Myosites inflammatoires	MTCD	Polyarthrite rhumatoïde	Syndrome de Sjögren	LES
Prévalence de l'ILD	Jusqu'à 91 %	<ul style="list-style-type: none"> Dermatomyosite: jusqu'à 80% Dermatomyosite amyopathique: 100% Syndrome des antisynthétases: 86% 	Jusqu'à 67%	Jusqu'à 58%	Jusqu'à 27%	Jusqu'à 13%
Type d'ILD le plus fréquent	NSIP	NSIP	NSIP	UIP, NSIP	NSIP	NSIP

(Adapté de réf.¹², avec permission).

caractéristique de la NSIP est celui d'infiltrats en verre dépoli. La **figure 1** exemplifie l'ILD chez un patient souffrant d'une scléromyosite se plaignant d'une légère dyspnée d'installation progressive.

Prise en charge

L'ILD doit être recherchée systématiquement chez tout patient souffrant d'une connectivite ou d'une PR. Au début de la maladie, les patients peuvent être asymptomatiques, et pendant l'évolution, ils peuvent toutefois développer une dyspnée et une toux sèche. L'examen clinique trouve des râles crépitants fins aux bases pulmonaires (de type velcro).

Il n'y a pas de recommandation claire de screening en dehors de la SSc, mais on recommande la réalisation d'un dépistage par HRCT dans les syndromes antisynthétases au moment du diagnostic.

Les épreuves fonctionnelles pulmonaires peuvent suggérer la présence d'une ILD par une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) abaissée, mais le HRCT reste plus sensible et donc plus utile pour le dépistage. Pour la PR, une radiographie de thorax est habituellement effectuée avant le début d'un traitement immunosuppresseur. Par la suite, la recherche d'une ILD doit se faire régulièrement pour la SSc, mais uniquement en cas de symptômes pour les autres connectivites et la PR.

L'algorithme de prise en charge de l'ILD étant le mieux défini pour la SSc, on s'en inspirera pour guider le traitement concernant les autres connectivites et la PR. La prise en charge du patient se fait en étroite collaboration avec le pneumologue. Le traitement médicamenteux inclut des GC et des immunosuppresseurs. Un article de revue traitant de manière plus détaillée la prise en charge de l'ILD dans les connectivites est paru en 2021 dans la *Revue Médicale Suisse*.¹²

INFECTIONS

Le risque d'infections sévères est élevé chez les patients souffrant d'une PR. Les facteurs prédisposants sont multi-

factoriels et incluent une activité élevée de la maladie, le traitement immunosuppresseur, les comorbidités (diabète, BPCO, etc.), une dysfonction immunologique,¹³ ainsi qu'une lymphopénie significative ($< 1,0 \times 10^9/l$). La lymphopénie semble également augmenter le risque d'infections sévères dans le lupus.

Une revue systématique publiée en 2017 avait montré que les patients avec une PR présentent un risque plus important d'infection sous traitement biologique que sous traitement de fond conventionnel.² On remarque que la majorité des études examinées ont principalement investigué les anti-TNF. Une étude plus récente,¹⁴ qui examine 3 biologiques non-anti-TNF, démontre une augmentation du risque infectieux de 10% sous rituximab en comparaison avec l'abatacept et le tocilizumab chez des patients danois souffrant d'une PR. Un biais de sélection ne peut pas être écarté, ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Dans cette population, les facteurs de risque pour une infection étaient l'âge avancé, le tabagisme et un traitement biologique préalable.

Les patients sous traitement d'anti-TNF semblent aussi être particulièrement à risque de développer ou réactiver une tuberculose latente, raison pour laquelle la recherche d'une telle pathologie est impérative avant le début du traitement. En règle générale, l'anti-TNF peut être débuté après une durée minimale d'un mois de thérapie antituberculeuse en cas de tuberculose latente.

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent conduire à une réactivation d'une hépatite B (entre autres les anti-TNF, l'abatacept, le rituximab et les hautes doses de GC), raison pour laquelle une surveillance régulière (contrôle de la virémie et des transaminases) ou, selon le traitement, une prophylaxie antivirale sont indiquées.

Les GC sont utilisés à large échelle depuis leur découverte dans les années 50 et sont prescrits régulièrement chez les patients rhumatisants. Un patient sur 2 souffrant de PR reçoit des GC. De nombreuses études montrent un risque élevé d'infection sous GC, et cela même en cas de doses considérées comme faibles (≤ 5 mg/jour d'équivalent prednisone).¹⁵

Prise en charge

En cas de signe d'infection sévère, le traitement immunosuppresseur doit être interrompu temporairement et les patients doivent être informés de consulter leur médecin sans tarder. On rappelle qu'il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement d'hydroxychloroquine, ni de sulfasalazine, qui n'ont pas d'effet immunosuppresseur.

OSTÉOPOROSE

En Suisse, 50% des femmes et 20% des hommes auront une fracture due à la fragilité osseuse après l'âge de 50 ans, avec des conséquences importantes pour les patients et la société, comme des hospitalisations, la perte de la mobilité et de l'indépendance. Toutefois, uniquement une minorité des patients à risque ou ayant déjà souffert d'une fracture recevront un traitement adéquat. L'identification et le traitement de ces

FIG 1	Atteinte de type NSIP lors d'une scléromyosite
--------------	-------------------------------------------------------

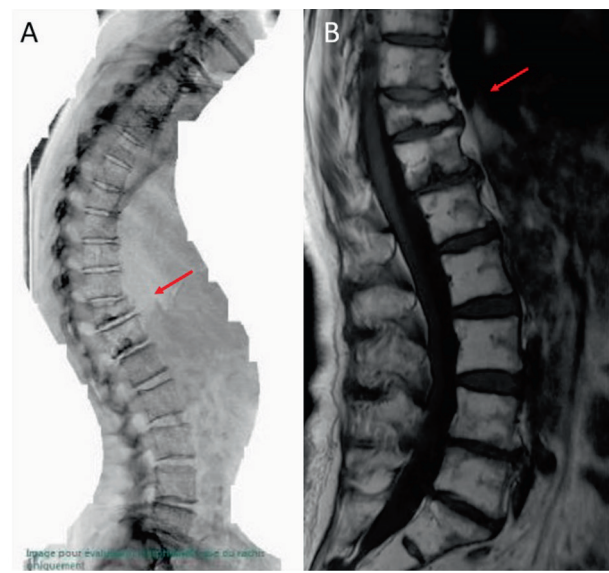
CT-scan thoracique à coupes fines chez un patient souffrant d'une scléromyosite, montrant une atteinte de type NSIP (pneumopathie interstitielle non spécifique) et pneumonie organisée.



FIG 2 Fracture vertébrale de D11

Patiente souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde et précédemment traitée par des glucocorticoïdes.

A: VFA (Vertebral Fracture Assessment) réalisé dans le cadre de l'ostéodensitométrie. B: IRM (séquence T1) de la colonne lombaire et dorsale inférieure.



personnes constituent donc une priorité. Les patients avec un rhumatisme inflammatoire chronique font partie des patients prédisposés à une ostéoporose précoce. Dans la SCQM (Swiss Clinical Quality Management), la cohorte suisse de patients rhumatisants, la prévalence de l'ostéoporose s'élève à 27,2% parmi les patients avec une PR ayant bénéficié d'un dépistage par densitométrie osseuse, et à 16,5% parmi les patients avec une arthrite psoriasique.

Pour la PR, qui est le modèle des rhumatismes inflammatoires chroniques, l'activité de la maladie, une capacité fonctionnelle diminuée et le traitement par corticostéroïdes sont les facteurs causaux les plus importants de l'ostéoporose. La **figure 2** montre une fracture vertébrale de D11 chez une patiente souffrant de PR.

Prise en charge

En règle générale, un dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie est indiqué face à des facteurs de risque classiques (par exemple, présence d'une fracture du col fémoral chez un parent, IMC < 19, causes secondaires d'ostéoporose, etc.), en cas de fracture vertébrale spontanée ou après un traumatisme de faible cinétique, ainsi que de fracture périphérique de faible cinétique. Typiquement, chez les patients rhumatisants, l'indication la plus fréquente pour la réalisation d'une ostéodensitométrie est la corticothérapie prolongée (< 3 mois).

Pour une meilleure évaluation du risque fracturaire, on recommande l'utilisation du score FRAX, qui tient compte de plusieurs facteurs favorisants, en plus de la valeur de la densité minérale osseuse. Le TBS (Trabecular Bone Score), qui évalue la microarchitecture osseuse, permet d'affiner le risque obtenu par le score FRAX.

Des mesures préventives générales, comme un apport suffisant de calcium, vitamine D et protéines, une activité physique régulière et la prévention des chutes, sont indiquées chez les patients à risque même en l'absence de diagnostic de fragilité osseuse. On recommande également l'arrêt du tabagisme et de la consommation excessive d'alcool. Le traitement spécifique et le suivi sont choisis selon les recommandations actuelles de la Société suisse contre l'ostéoporose.¹⁶

CONCLUSION

D'un côté, les MRI sont responsables en elles-mêmes d'une augmentation du risque CV, de certaines néoplasies, de maladie interstitielle pulmonaire et de l'ostéoporose selon le type de rhumatisme. De l'autre côté, les traitements sont également associés à une augmentation du risque infectieux et néoplasique, avec une prévalence légèrement augmentée des cancers cutanés de type non mélanome, avec en revanche une diminution du risque CV. Par ailleurs, en plus d'un effet bénéfique rapide, les GC augmentent le risque CV, infectieux et celui d'ostéoporose secondaire, même à des doses considérées comme faibles (5 mg/jour d'équivalent prednisone).

En conclusion, les comorbidités sont fréquentes dans les MRI et il convient de les rechercher activement, en tenant compte des risques spécifiques au type de rhumatisme et aux traitements.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le score du risque cardiovasculaire doit être multiplié par un facteur 1,5 chez les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde
- Une évaluation dermatologique régulière est indiquée chez les patients recevant de manière prolongée un traitement immunosuppresseur
- L'atteinte interstitielle pulmonaire doit être recherchée systématiquement chez tout patient souffrant d'une connectivite
- En cas de signe d'infection sévère, le traitement immunosuppresseur doit être interrompu temporairement
- En cas de corticothérapie prolongée (< 3 mois), la réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée

- 1 **Baillet A, et al. Points to Consider for Reporting, Screening for and Preventing Selected Comorbidities in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Daily Practice: A EULAR Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:965-73.
- 2 Hansildaar R, et al. Cardiovascular Risk in Inflammatory Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Gout. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e58-70.
- 3 Giles JT, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:31-40.
- 4 Charles-Schoeman C, et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1450-9.
- 5 Ytterberg ST, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.
- 6 *Agca R, et al. EULAR Recommendations for Cardiovascular Disease Risk Management in Patients with Rheumatoid Arthritis and Other Forms of Inflammatory Joint Disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.
- 7 Roger VL, et al. Recommendations for Cardiovascular Health and Disease Surveillance for 2030 and Beyond: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e104-19.
- 8 Scott FI, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol* 2016;152:164-72.
- 9 Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin Cancer, Rheumatoid Arthritis, and Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-5.
- 10 Montastruc F, et al. Abatacept Initiation in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cancer: A Population-Based Comparative Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:683-91.
- 11 Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung* 2020;198:735-59.
- 12 Lefeuvre L, Dan D. Pneumopathie interstielle secondaire aux connectivites. *Rev Med Suisse* 2021;17:492-6. Disponible sur : www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-729/pneumopathie-interstielle-secondaire-aux-connectivites
- 13 Nikiphorou E, et al. Prognostic Value of Comorbidity Indices and Lung Diseases in Early Rheumatoid Arthritis: A UK Population-Based Study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1296-305.
- 14 Grøn KL, et al. Overall Infection Risk in Rheumatoid Arthritis During Treatment with Abatacept, Rituximab and Tocilizumab; an Observational Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1949-56.
- 15 George MD, et al. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:870-8.
- 16 Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 Recommendations for Osteoporosis Treatment According to Fracture Risk from the Swiss Association Against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352.

* à lire

** à lire absolument