

# Spondyloarthrites et rhumatisme psoriasique

## LES COHORTES DESIR ET APACHE



L'an dernier dans votre numéro recherche de PolyArthrite *infos*, nous vous présentions la cohorte ESPOIR sur la polyarthrite rhumatoïde et les enseignements majeurs qu'elle a permis d'apporter à la communauté rhumatologique du monde entier.

La recherche sur les rhumatismes inflammatoires chroniques est très active en France et notre Comité de rédaction a décidé de vous présenter cette année les cohortes DESIR et APACHE, respectivement sur les spondyloarthrites et le rhumatisme psoriasique.

**Nous avons sollicité le Professeur Pascal Claudepierre, rhumatologue à l'hôpital Henri Mondor à Créteil, très impliqué dans ces deux cohortes, pour répondre à nos questions.**

### DESIR

**Professeur Claudepierre, vous êtes membre du Comité de pilotage de DESIR, membre du Comité scientifique et investigateur principal du centre Créteil Mondor. Pouvez-vous nous présenter la cohorte DESIR ?**

La cohorte DESIR (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes) est une cohorte prospective française de spondyloarthrites axiales débutantes.

Un groupe de 708 patients a été constitué entre 2007 et 2010 pour un suivi standardisé, initialement sur une période de 10 ans. Pour intégrer cette cohorte, les patients devaient avoir moins de 50 ans et souffrir depuis moins de 3 ans de rachialgies inflammatoires, c'est-à-dire de douleurs d'horaires inflammatoires dans le dos ou dans les fesses (douleurs axiales), diagnostiquées comme une spondyloarthrite axiale débutante par leur rhumatologue.

**Une telle cohorte n'avait jamais été créée dans le monde, DESIR a été très novateur.**

### Quel était l'objectif initial de cette cohorte ?

L'objectif principal de DESIR était de connaître la proportion de patients qui n'ont pas d'anomalies radiographiques des sacro-iliaques au départ (ce qu'on appelle des spondyloarthrites axiales non radiographiques) et qui vont en développer au bout de 5 ou 10 ans par exemple pour devenir des spondyloarthrites axiales radiographiques (appelées aussi spondylarthrites ankylosantes). C'est cet objectif qui a permis de faire une estimation du nombre de patients à inclure, soit 700.

Mais en réalité, comme dans toute cohorte, les objectifs sont multiples et vont bien au-delà de l'objectif principal. Il peut s'agir de définir des critères diagnostiques des spondyloarthrites de façon à pouvoir poser le diagnostic de façon formelle et précoce (ces critères n'existent toujours pas à l'heure actuelle, nous disposons uniquement de critères de classification), de définir le profil (clinique, génétique...) des patients qui vont développer des atteintes

radiographiques, des arthrites périphériques, des manifestations extra-articulaires telles que du psoriasis, des uvéites ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), d'évaluer l'impact de la maladie sur le travail, d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements... Les possibilités de recherches sont vastes tant les questions sont nombreuses, d'où l'intérêt d'une telle cohorte.

### Quelles informations ont été recueillies dans DESIR ?

Différents interrogatoires et examens ont été réalisés à l'inclusion puis renouvelés chacun à des moments prédéfinis (tous les ans, au bout de 2 ans, 5 ans...). Cela a permis de constituer une base de données standardisée considérable qui s'est étoffée au cours du temps, comprenant de l'imagerie (radios, IRM, échographies, densitométries osseuses), de la biologie (analyses de sang et d'urines), du matériel génétique (ADN et ARN), le ressenti des patients au niveau de l'activité de leur maladie, de leur fatigue, de leur qualité de vie (ce qu'on appelle les PROs : *Patient Reported Outcomes*)... Cette base de données de grande qualité est reconnue au niveau international depuis de nombreuses années. Elle a abouti à ce jour à plus de 100 publications scientifiques de très bon niveau et de nombreuses recherches sont encore en cours.

### Comment le recueil de toutes ces données permet-il d'obtenir des résultats scientifiques ?

Toutes "nos" cohortes fonctionnent de la même façon : une fois le dernier patient inclus dans la cohorte, il est procédé à ce qu'on appelle un "nettoyage de la base" (vérification des données) puis à un "gel de la base" : on obtient les données à un temps zéro, appelé le M0. À partir du gel de la base, un appel à projets est lancé et les équipes de recherche - françaises mais également internationales - peuvent soumettre un projet de recherche sur le M0, c'est-à-dire sur les données à l'inclusion (puis sur le M6 :

les données à 6 mois, etc.). Dans la cohorte DESIR, des appels à projets sont lancés tous les 6 mois. Les équipes de recherche intéressées soumettent leur projet au Comité scientifique de DESIR qui l'évalue et l'accepte ou non (il peut également proposer des modifications). Une fois le projet accepté, les données demandées sont envoyées à l'équipe de recherche. Le Comité scientifique suit ensuite les projets qui ont été acceptés et les publications qui en ont découlé. À la dernière visite au bout de 10 ans, il restait 360 patients au diagnostic inchangé dans la cohorte. Des études sont toujours en cours sur ces données de suivi à 10 ans.

## Qu'a-t-on appris grâce à DESIR ?

Les informations sont multiples.

On peut retenir par exemple ce que l'on a appris récemment sur le devenir à 10 ans de ces spondyloarthrites axiales des années 2000 : globalement, la maladie est nettement moins sévère qu'auparavant en termes d'ankylose, de lésions radiographiques et d'atteinte des hanches (cette dernière étant un signe de sévérité importante). Il y a eu plusieurs communications sur ce thème dans les congrès de rhumatologie en 2023. C'est un bouleversement complet de la vision de la maladie.

En effet, DESIR a permis de montrer que seulement moins de 10 % des patients n'ayant pas d'anomalies radiographiques à l'inclusion vont finalement en développer au cours des 10 premières années. Personne n'avait pu démontrer cela auparavant. Il y a 15 ans, il y avait un grand débat autour de ces formes non radiographiques : certains disaient qu'il s'agissait en fait d'un stade pré-radiographique, que tous les patients allaient développer des lésions radiographiques ; d'autres pensaient qu'il s'agissait d'une autre forme de la maladie, avec des facteurs génétiques différents, sans anomalie radiographique du tout, etc. Nous savons aujourd'hui que l'immense majorité des formes non radiographiques le restent au bout de 10 ans d'évolution, tout en étant d'authentiques spondyloarthrites.

En revanche, on a pu constater dans cette cohorte que la fréquence des manifestations extra-articulaires augmente au cours du temps, ce qui signifie qu'un psoriasis ou une uvéite par exemple peut se développer chez un patient atteint de spondyloarthrite au bout de 5 ou 10 ans d'évolution de la maladie.

Enfin, on constate au travers des questionnaires de qualité de vie remplis par les patients que, même si la sévérité de la maladie est moindre qu'auparavant, le "fardeau" de la maladie reste important pour bon nombre d'entre eux, ce qui est également reflété par le pourcentage de plus de 15 % de patients en invalidité.

## Qu'est-ce qui explique la moindre sévérité de la maladie ?

L'évolution des traitements et de la prise en charge participe en grande partie à cette modification du cours de la maladie, mais pas uniquement. Des facteurs environnementaux, notamment d'hygiène alimentaire ou de qualité de l'eau par exemple, ont probablement joué un rôle.

Une autre explication est le diagnostic (et donc la prise en charge) beaucoup plus large et précoce qu'auparavant. Aujourd'hui, on reconnaît des formes de spondyloarthrites

## DESIR EN CHIFFRES

- **708** patients atteints de spondyloarthrite axiale débutante inclus entre 2007 et 2010
- **331** patients toujours suivis dans DESIR 10-20 ans
- **25** services de rhumatologie impliqués en France
- **20** ans de suivi des patients
- **106** articles scientifiques publiés à ce jour
- **150** projets de recherche

que l'on ne reconnaissait pas dans les années 1970. À cette époque, la spondyloarthrite était réputée être une maladie d'homme, c'est ce qui était enseigné en école de médecine. Une femme qui présentait tous les symptômes de spondyloarthrite n'était alors pas souvent diagnostiquée... Par ailleurs, le diagnostic était tardif, il n'était posé qu'en présence de lésions radiographiques, d'une sacro-illite. Nous avons appris avec les années à poser le diagnostic de spondyloarthrite sans sacro-illite. Le spectre des formes de spondyloarthrites s'est très nettement élargi.

## Où en est DESIR aujourd'hui ?

La cohorte a été prolongée en 2020 : DESIR 10-20 ans a été créée, permettant de suivre pour dix ans de plus tous les patients de DESIR qui l'ont accepté, soit 331 patients.

DESIR a été prolongé pour plusieurs raisons : d'abord d'un point de vue scientifique, il est intéressant de suivre les patients sur du plus long terme. La maladie continue d'évoluer au bout de 10 ans, une ankylose rachidienne peut se développer, une manifestation extra-articulaire apparaître...

Ensuite, il y a eu un engouement pour cette cohorte au niveau de la communauté scientifique - le nombre de projets de recherche et le nombre de publications en témoignent - mais également au niveau des patients participant qui sont globalement très motivés pour faire avancer la recherche sur leur maladie.

Les projets de recherche sur DESIR 10-20 ans vont probablement se poursuivre jusqu'en 2040, voire plus, notamment sur les données au bout de 20 ans de suivi.

Enfin, un troisième "bras" de DESIR est en cours de constitution : DESIR SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), une base de données du SNDS (Système National des Données de Santé). L'objectif est de "chaîner" (croiser) les données des patients de la cohorte DESIR avec celles de l'Assurance maladie. Le SNIIRAM contient, pour 99 % des assurés sociaux, l'ensemble des données de soins grâce aux remboursements effectués par l'Assurance maladie, ainsi que le codage détaillé des médicaments délivrés, des actes effectués, des prélèvements biologiques... Cela permettra d'obtenir, de façon systématique, beaucoup plus de données de santé des patients inclus dans DESIR. ▶



## APACHE EN CHIFFRES

- Objectif : **425** patients atteints de rhumatisme psoriasique de moins d'un an
- **180** patients inclus à ce jour
- **30** services de rhumatologie impliqués en France
- Objectif : **10 ans** de suivi des patients

Un "groupe contrôle" va être constitué dans la population générale (à partir du SNIIRAM) pour pouvoir comparer les données de santé des personnes atteintes de spondyloarthrite incluses dans DESIR et celles de personnes non atteintes. DESIR SNIIRAM va permettre une nouvelle vague de travaux de recherche.

## APACHE

**Vous êtes l'investigateur principal de la cohorte APACHE. De quoi s'agit-il ?**

La cohorte APACHE (*A Psoriatic Arthritis CoHort*) est une cohorte prospective française de rhumatismes psoriasiques débutants, créée à l'initiative de la Société Française de Rhumatologie (SFR) qui m'a confié le rôle de coordonnateur national.

Cette cohorte regroupe des patients âgés de 18 à 65 ans, ayant eu il y a moins d'un an, pour la première fois de leur vie, une arthrite (inflammation d'une articulation) et ayant eux-mêmes ou dans leur famille du psoriasis. Les patients peuvent présenter d'autres manifestations rhumatologiques (mal au dos, aux talons, etc.) mais il faut au moins une première arthrite périphérique dans l'année et du psoriasis personnel ou familial. Pour pouvoir être inclus dans APACHE, il faut que le rhumatologue ait une confiance d'au moins 70 % dans un diagnostic de rhumatisme psoriasique. C'est donc une population très restreinte et très homogène, très "pure", de patients atteints de rhumatisme psoriasique articulaire périphérique très récent.

Une telle cohorte n'existe nulle part ailleurs dans le monde. **Là encore, APACHE est très novateur et sera très riche en enseignements car actuellement, nous ne disposons pas de critères diagnostiques validés et nous manquons de données dans la littérature scientifique sur l'évolution de cette pathologie.**

## À quel stade en est actuellement la cohorte APACHE ?

Nous en sommes au stade du recrutement. Sur un objectif de 425, nous avons inclus à ce jour 180 patients. Nous rencontrons principalement deux difficultés :

- Le fait de n'inclure que des patients ayant un rhumatisme psoriasique très récent, de moins d'un an, nous permettra de recueillir des informations très précieuses, mais cela rend aussi le recrutement très difficile ! Plus les formes sont pures, plus elles sont rares. D'autant plus que les 30 centres investigateurs d'APACHE sont pour la plupart des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), où l'on ne voit quasiment jamais de patients au tout début de leur maladie. Ces

patients sont suivis dans la très grande majorité par les rhumatologues libéraux, qui doivent les orienter vers un centre investigateur pour intégrer APACHE. Le suivi reste bien entendu entre les mains du rhumatologue libéral, les patients viennent uniquement à l'hôpital pour la visite d'inclusion puis pour les visites de suivi prévues dans la cohorte.

- La cohorte a été lancée début 2020, deux mois avant le premier confinement en raison de l'épidémie de Covid-19, ce qui a évidemment stoppé net les recrutements pour une longue période...

## Quels sont les objectifs d'APACHE ?

L'objectif principal est de savoir la proportion de patients qui vont développer des lésions radiographiques articulaires périphériques à 5 ans. Comme je l'ai indiqué pour DESIR, les objectifs sont en réalité bien plus larges. Le type de psoriasis influence-t-il le développement de l'arthrite ? Les patients inclus ont-ils déjà eu ou vont-ils avoir, en plus de leur arthrite périphérique, des douleurs inflammatoires au niveau du dos (rhumatisme psoriasique axial) à 2 ans ? À 5 ans ? À 10 ans ? Combien de patients vont développer une uvéite et quel est leur profil ? Quelle est l'efficacité et la tolérance des différents traitements ? Là encore, les équipes de recherche pourront soulever de nombreuses questions.

## Rendez-vous dans 5 ans pour les premiers résultats ?

Nous aurons des premiers résultats dès 2024 ! En effet, nous avons décidé en Comité de pilotage de "nettoyer" la base en mars 2024, pour pouvoir faire une analyse intermédiaire (avant la constitution complète de la cohorte) et une publication dans une revue scientifique sur les données descriptives à l'inclusion pour les patients déjà inclus.

Nous rencontrons un enthousiasme croissant de la part de la communauté rhumatologique. Nous avons d'ailleurs eu depuis 2 mois les plus forts taux d'inclusion mensuels depuis 2020. De leur côté, les patients inclus nous font part de leur satisfaction de se rendre utiles pour une meilleure connaissance, une meilleure reconnaissance et une meilleure prise en charge de leur maladie. ■ 

→ Pour aller plus loin :

[www.lacohortedesir.fr](http://www.lacohortedesir.fr)

<https://sfr.larhumatologie.fr/cohortes-registres-etudes/cohorte-apache-psoriatic-arthritis-cohort>