

Appel à observations étude PREO : Polyarthrite Rhumatoïde et hyperEosinophilie

Synopsis

L'association entre polyarthrite rhumatoïde (PR) et hyperéosinophilie a été signalée dans plusieurs publications depuis environ un demi-siècle (1), mais essentiellement sous la forme d'observations ou de petites séries de cas, sans toutefois qu'un lien formel entre les deux conditions puisse être affirmé. En effet, de par le caractère descriptif de ces publications (anciennes pour la plupart) et de la méthodologie utilisée, il n'est pas possible de se prononcer sur la nature du lien entre PR et hyperéosinophilie, et, même si l'impression générale est tout de même celle de l'existence d'une association préférentielle (et pas simplement fortuite, bien que la forte prévalence de la PR ne permette pas de l'exclure), de nombreux cas de la littérature semblent pouvoir être expliqués par une autre étiologie (majoritairement parasitaire ou iatrogène, notamment en lien avec les traitements historiques de la PR comme les sels d'or ou la D-Penicillamine) (2-5). Par ailleurs, beaucoup de ces publications datent d'une période où les techniques de biologie moléculaire n'étaient pas aussi performantes qu'aujourd'hui, rendant impossible l'établissement d'un diagnostic étiologique complet concernant l'hyperéosinophilie.

Il existe tout de même trois études prospectives, de bonne taille, qui se sont intéressées à l'hyperéosinophilie dans la PR. Dans la première (6), menée en Turquie entre 2001 et 2002, les auteurs ont inclus 1000 consultants d'une clinique de rhumatologie, 182 avaient un diagnostic de PR et parmi ceux-ci 15 (7,6%) étaient hyperéosinophiliques. Les conclusions des auteurs sont par ailleurs difficilement interprétables compte-tenu de la grande variété des pathologies représentées. La deuxième étude se déroulait en Argentine (7) et rapportait 109 cas de PR dont 8 (7,33%) étaient jugés hyperéosinophiliques (seuil fixé à $350/\text{mm}^3$). A chaque fois, des arguments pour une étiologie parasitaire étaient retrouvés. Enfin, la dernière est une étude ancillaire de la cohorte française ESPOIR (8) qui comportait un peu plus de 813 patients avec arthrites de survenue récente (entre 6 semaines et 6 mois) d'au moins 2 articulations, qui étaient vierges de traitements spécifiques à l'inclusion. Vingt-six (3,2%) des 804 patients, dont les données étaient interprétables, avaient des éosinophiles $\geq 500/\text{mm}^3$ au départ et chez 19 d'entre eux le diagnostic de PR a finalement été retenu. A l'entrée dans l'étude ces 19 patients avaient des taux de lymphocytes et d'IL17 statistiquement plus élevés que ceux sans hyperéosinophilie. Chez 17 de ces patients les données à 3 ans étaient disponibles, avec quelques éléments subjectifs en faveur d'une activité plus importante de la maladie (EVA maladie, intensité de la raideur matinale, HAQ) et une proportion plus élevée de patients sous DMARD, par rapports aux PR sans hyperéosinophilie initialement. De manière notable, à 3 ans il n'y avait plus que 8 patients (1,3%) avec hyperéosinophilie sur les 608 PR confirmées encore suivies, et seulement 2 d'entre eux présentaient aussi cette anomalie au début de l'étude.

Il est important de noter que les résultats de ces 3 études n'étaient pas en faveur d'une fréquence plus importante des manifestations extra-articulaires chez les patients avec PR et hyperéosinophilie, contrairement à ce qui peut être dit dans certains case reports, mais que l'existence d'une maladie un peu plus active est

possible (à confirmer) aux vues des résultats de la dernière étude, qui a aussi le mérite de limiter les problèmes d'hyperéosinophilie iatrogène de par son design. En revanche, par défaut de suivi longitudinal et/ou d'effectifs (seulement 2/19 patients avec éosinophiles $\geq 500/\text{mm}^3$ à l'entrée et à 3 ans dans la cohorte ESPOIR), ces études ne sont pas informatives vis-à-vis des hyperéosinophilies persistantes ou récidivantes survenant dans le cadre d'une PR et aucun bilan étiologique approfondi spécifique ne semble avoir été nécessaire.

Nous savons aujourd'hui que la classification dichotomique historique des maladies du système immunitaire basée sur la polarisation de la réponse T helper en Th1, cellulaire, d'un côté et Th2, humorale, de l'autre, est plus que simpliste (9-10). En réalité, la physiopathologie de ces maladies, et en l'occurrence de la PR (étiquetée Th1), est bien plus complexe, avec l'implication de ces 2 voies à différents niveaux, ainsi que de nombreux autres sous types de lymphocytes CD4+, ce qui est bien reflété par la diversité des traitements potentiellement efficaces (11). Ainsi, bien que les pathologies à éosinophiles soient classiquement étiquetées Th2, l'existence de mécanismes physiopathologiques communs à ces deux conditions a une certaine logique, compte tenu du rôle central joué par les lymphocytes CD4+ dans certaines hyperéosinophilies dites secondaire (avec, à l'extrémité du spectre, le variant lymphoïde du syndrome hyperéosinophilique) et dans la PR. De manière un peu plus anecdotique, il a été rapporté quelques cas de patients asthmatiques (12) et un cas de pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (maladie de Carrington) (13) chez qui il existait une corrélation entre taux d'éosinophiles et titre des facteurs rhumatoïdes, plaidant indirectement pour l'existence d'une anomalie lymphocytaire T commune (14).

Lors du 72^{ème} congrès de la SNFMI nous avons présenté un poster rapportant les observations de deux hommes, tous les deux suivis pour une polyarthrite rhumatoïde dont l'évolution a été marquée par l'apparition d'une hyperéosinophilie majeure avec clonalité T en biologie moléculaire, ainsi qu'une anomalie phénotypique sur la lignée CD8 pour l'un d'entre eux, faisant craindre la survenue d'un variant lymphoïde de syndrome hyperéosinophilique.

L'étude d'une population plus large permettrait d'estimer la fréquence de cette association, de décrire les caractéristiques de ces patients par rapport à une cohorte de PR « classiques », et éventuellement de déterminer quels sujets seraient plus à risque de développer ce genre de complication. Ces données pourraient constituer un 1^{er} pas vers l'établissement d'un lien entre PR et hyperéosinophilie et conduire à des études plus fondamentales de mécanistique.

Nous nous proposons donc, sous l'égide de la SNFMI et du CRI, et via un court cahier de recueil (à renvoyer par mail ou par fax – cf ci-dessous), de colliger le plus grand nombre possible de cas de PR associée à une hyperéosinophilie persistante pour laquelle un bilan étiologique spécifique a été réalisé et éliminait une cause parasitaire ou iatrogène.

Ce travail constituera le sujet de thèse d'exercice de Martin Killian, qui pourra se déplacer, si besoin, dans les centres signalant des cas pour compléter le recueil des données cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Les participants seront bien entendu associés à ce travail.

Bibliographie

- (1) Portner MM et al. Rheumatoid Lung Disease with Cavitory Nodules, Pneumothorax and Eosinophilia. N Engl J Med. 1966 Sep 29;275(13):697-700.
- (2) Panush RS et al. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. Ann Intern Med. 1971 Aug;75(2):199-205.
- (3) Edelman J et al. Eosinophilia in rheumatoid patients treated with D-penicillamine. J Rheumatol. 1984 Oct;11(5):624-5.
- (4) Edelman J et al. Prevalence of eosinophilia during gold therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1983 Feb;10(1):121-3.
- (5) Smith DH et al. Eosinophilia in D-penicillamine therapy. Ann Rheum Dis, 1983, 42, 408-410
- (6) Kargili A et al. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases. Rheumatol Int. 2004 Nov;24(6):321-4.
- (7) Chiardola F et al. Prevalence and clinical significance of eosinophilia in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. J Clin Rheumatol 2008 Aug;14(4):211-3.
- (8) Combe B et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. Joint Bone Spine 2007;74:440–5.
- (9) Raphael I et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. Cytokine 74 (2015) 5–17.
- (10) Ivanova EA et al. T Helper Lymphocyte Subsets and Plasticity in Autoimmunity and Cancer: An Overview. Biomed Res Int. 2015;2015:327470.
- (11) Zampeli E et al. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. J Autoimmun. 2015 Dec;65:1-18.
- (12) Szczeklik A et al. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1753–6.
- (13) Kudou M et al. Correlation between rheumatoid factor and peripheral eosinophil count in chronic eosinophilic pneumonia. Respirology (2006) 11, 830–832.
- (14) Van Esch WJ et al. Differential requirements for induction of total immunoglobulin and physiological rheumatoid factor production by human peripheral blood B cells. Clin Exp Immunol. 2001 Mar;123(3):496-504.

Martin KILLIAN

martin.killian7@yahoo.fr

Pr Pascal CATHEBRAS

pascal.cathebras@chu-st-etienne.fr

Service de Médecine Interne

Hôpital Nord – CHU de Saint-Etienne

42055 Saint-Etienne Cedex 02 – France

Tel : +33 (0)4 77 82 83 42

Fax : +33 (0)4 77 82 84 58

Dr Jean-Emmanuel KAHN

je.kahn@hopital-foch.org

Service de Médecine Interne

Hôpital Foch – 40 rue Worth

BP36 – 92151 Suresnes

Tel : + 33 (0)1 46 25 25 79

Fax : +33 (0)1 46 25 20 26