

Item 121 : La polyarthrite rhumatoïde

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	5
I Définition	5
II Physiopathologie	5
III Aspects cliniques	7
III.1 Polyarthrite rhumatoïde ou débutante	7
III.1.1 L'oligo-arthrite distale	7
III.1.2 La polyarthrite aiguë fébrile (20 %)	8
III.1.3 Formes de début plus rares	8
III.1.4 Explorations complémentaires	8
III.1.4.1 Les radiographies	8
III.1.4.2 Le bilan biologique	8
III.1.4.3 Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale	9
III.2 Phase d'état ou phase déformante	9
III.2.1 Manifestations articulaires	9
III.2.1.1 Les mains (90 %)	9
III.2.1.2 Les poignets (90 %)	10
III.2.1.3 Les pieds (90 %)	10
III.2.1.4 Les genoux (60 %)	10
III.2.1.5 Les hanches (15 %)	10
III.2.1.6 Les coudes (40 %)	10
III.2.1.7 Les épaules (50 %)	11
III.2.1.8 Le rachis cervical (50 %)	11
III.2.2 Ténosynovites	11
III.2.3 Manifestations extra-articulaires	11
III.2.3.1 Nodules rhumatoïdes	11
III.2.3.2 Manifestations pleuro-pulmonaires	12
III.2.3.3 Atteintes cardiovasculaires	12

III.2.3.4	Manifestations neurologiques	12
III.2.3.5	Manifestations ophtalmologiques	12
III.2.3.6	Manifestations musculaires	13
III.2.3.7	Amylose	13
III.2.3.8	Manifestations hématologiques.....	13
III.2.4	Examens complémentaires.....	13
III.2.4.1	Signes radiographiques.....	13
III.2.4.2	Signes biologiques et immunologiques	14
III.2.5	Évolution.....	15
IV	Diagnostic différentiel	15
IV.1	Mono-arthrite	16
IV.2	Polyarthrites d'origine infectieuse	16
IV.3	Groupe des spondylarthropathies	16
IV.4	Connectivites.....	16
IV.5	Polyarthrites d'origine microcristalline	17
IV.6	Autres rhumatismes inflammatoires	17
V	Traitement.....	17
V.1	Principes généraux	17
V.2	Traitements symptomatiques.....	18
V.3	Traitements de fond	18
V.3.1	Sels d'or	19
V.3.2	Méthotrexate	19
V.3.3	Antipaludéens de synthèse	20
V.3.4	Salazopyrine.....	20
V.3.5	Dérivés thiolés	20
V.3.6	Immunodépresseurs	20
V.3.7	Traitement local et chirurgical.....	21
V.3.8	Traitement chirurgical.....	21

V.3.9	Réadaptation fonctionnelle	21
V.4	Indications du traitement	22
V.4.1	Éléments communs	22
V.4.2	Choix du traitement de fond	22
V.5	Nouveaux traitements	22
V.6	Traitements innovants	23
VI	Annexes	24
	Bibliographie	24

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un rhumatisme déformant et invalidant.

I DEFINITION

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Cette pathologie touche environ 0,5 % de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire. Cette inflammation entraîne progressivement une destruction de l'os et du cartilage, responsable de l'atteinte fonctionnelle.

La PR est aussi une maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La PR constitue un véritable problème de santé publique car :

- 50 % des malades ont arrêté leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début ;
- la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans ;
- les dépenses dues à cette maladie sont élevées, plus à cause de l'exclusion du système économique actif que des dépenses médicales et pharmaceutiques.

II PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est une affection dont l'origine précise n'est pas connue. Cependant on la classe la PR comme une maladie auto-immune à cause de la présence de signes biologiques d'auto-réactivité.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- hormonaux : nette prédominance féminine, contrôle durant la grossesse ;
- génétiques : liaison incomplète avec les gènes HLA DR 4 mais uniquement pour certains sous-types de DR 4 (DRB1 0401, 0404) et DR 1 (DRB1 0101), présents respectivement dans 60 et 38 % des cas) ;
- contribution positive ou négative du polymorphisme des gènes des cytokines. Il faut noter que la concordance pour la PR chez des sœurs jumelles homozygotes n'est que de 17,5 % ;
- environnementaux : on suspecte, sans pouvoir l'affirmer, l'intervention d'antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de mycobactéries) ou viraux (rétrovirus exogènes voire endogènes, parvovirus).

La compréhension des conséquences de l'inflammation de la membrane synoviale est plus précise. Elle a conduit à plusieurs applications thérapeutiques en cours d'extension. L'inflammation de la synoviale réalise une synovite chronique caractérisée par l'interaction entre des cellules mononucléées issues du sang qui après migration entrent en contact avec les cellules mésenchymateuses articulaires (fibroblastes / synoviocytes) et sont à l'origine de manifestations inflammatoires.

La formation de la synovite de PR réalise un pannus dont la chronicité entraîne la destruction de l'os et du cartilage. Précocement on note une hyperplasie de la membrane synoviale par prolifération des cellules bordantes c'est-à-dire proches de la cavité articulaire, une néovascularisation intense favorisant la migration des lymphocytes surtout CD 4 de phénotype mémoire dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaires.

Ces lymphocytes expriment des marqueurs d'activation et contribuent à la sécrétion de cytokines de type Th1 (Interféron γ , Interleukine 17). Secondairement, ces lymphocytes, directement et par l'intermédiaire de leurs facteurs solubles qu'ils produisent, activent les cellules résidentes, entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 : le tumor necrosis factor alpha, l'interleukine 6. Ces cytokines activent les cellules mésenchymateuses qui libèrent des enzymes de type métalloprotéases, responsables des effets de dégradation articulaire. En contraste, il existe un déficit local de production des cytokines de type Th2 qui a un effet anti-inflammatoire comme l'interleukine 4 et l'interleukine 10.

Cette activation cellulaire locale entraîne une accumulation cellulaire qui résulte d'une augmentation de la prolifération non compensée par l'élimination par mort cellulaire programmée ou apoptose.

L'inflammation locale prolongée est susceptible d'induire des modifications moléculaires assez superposables à celles qui sont mises en évidence au niveau des cellules tumorales. La présence d'activation, voire de mutations de certains oncogènes (p53, p21) permet de rendre

compte de la difficulté d'un contrôle de ces anomalies à un stade tardif. Cette approche pousse à un contrôle thérapeutique le plus précoce possible non seulement des éléments inflammatoires mais plus encore des capacités locales de prolifération cellulaire.

III ASPECTS CLINIQUES

Le diagnostic doit être fait le plus précocement possible, en particulier avant la destruction articulaire. C'est à ce stade qu'un traitement a des chances d'être efficace. Il faut totalement opposer deux tableaux :

- au début, le diagnostic est difficile à poser : les diagnostics différentiels sont nombreux, mais le traitement peut être efficace ;
- tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement est difficile.

III.1 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE OU DEBUTANTE

Le diagnostic est avant tout clinique, repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

III.1.1 L'oligo-arthrite distale

Présente dans 70 % des cas, cette oligo-arthrite est évocatrice selon :

- sa localisation : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes (surtout 2^e et 3^e), avant-pieds ;
- son caractère : fixe et relativement symétrique ;
- les douleurs qui l'accompagnent : douleurs inflammatoires, nocturnes, maximales au réveil, avec un enraidissement articulaire (raideur matinale), diminuant après un dérouillage articulaire plus ou moins long ;
- ses signes cliniques objectifs : discrets, plus nets le matin avec articulations enraidies, parfois tuméfiées ;
- l'élément le plus évocateur : la ténosynovite des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts avec souvent un syndrome du canal carpien, du cubital postérieur (localisation évocatrice), des péroniers latéraux.

III.1.2 La polyarthrite aiguë fébrile (20 %)

On l'observe dans 20 % des cas. Elle s'accompagne avec d'une altération de l'état général.

III.1.3 Formes de début plus rares

On en distingue quatre principales :

- l'atteinte rhizomélique (hanches et épaules), surtout observée après la soixantaine ;
- la mono-arthrite subaiguë ou chronique, devant laquelle il faut d'abord éliminer une arthrite infectieuse ;
- les manifestations intermittentes et migratrices du rhumatisme palindromique ;
- les manifestations extra-articulaires isolées (vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire...).

III.1.4 Explorations complémentaires

À ce stade, au début de la maladie, le bilan complémentaire n'apportent pas d'éléments spécifiques, et le diagnostic est avant tout clinique :

III.1.4.1 Les radiographies

Les radiographies sont normales ou montrent une simple ostéoporose en bande métacarpo-phalangienne.

III.1.4.2 Le bilan biologique

Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire non spécifique (Vitesse de Sédimentation (VS) accélérée, taux élevé de protéine C réactive (CRP)), avec une anémie inflammatoire. La recherche de facteur rhumatoïde est en général négative ; il existe un intérêt possible à la recherche d'autres auto-anticorps à ce stade (anti-fillagrine).

III.1.4.3 Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale

Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale peuvent être réalisées, mais plutôt pour éliminer d'autres diagnostics, notamment une arthrite infectieuse.

Le liquide synovial est inflammatoire, riche en protéines et en cellules, surtout des polynucléaires neutrophiles, avec le taux de complément synovial, notamment la fraction (C4), est abaissé.

La biopsie synoviale, étudiée en anatomopathologie, met en évidence, le plus souvent, des lésions de synovite subaiguë non spécifique. Sont évocateurs : l'hyperplasie des villosités et des couches bordantes, la néovascularisation et l'infiltrat lympho-plasmocytaire formant des nodules périvasculaires.

III.2 PHASE D'ETAT OU PHASE DEFORMANTE

Elle correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Ce n'est plus un problème diagnostique, mais thérapeutique.

III.2.1 Manifestations articulaires

Elles évoluent par poussées, et peuvent toucher toutes les articulations sauf le rachis dorsal, et lombaire et sacro-iliaques.

III.2.1.1 Les mains (90 %)

(Elles sont atteintes dans 90 % des cas).

La déformation la plus caractéristique : déviation cubitale des doigts.

On peut aussi observer des déformations des doigts en boutonnière, ou en col de cygne, des déformations du pouce en Z ou en adduction :

- il peut exister une ténosynovite, parfois crépitante, des tendons, dont la rupture est très difficile à réparer ;
- il faut noter l'absence de corrélation entre les déformations et la fonction, généralement conservée.

III.2.1.2 Les poignets (90 %)

Ils sont également atteints dans (90 % des cas, avec une arthrite radio-cubitale inférieure avec induisant une gêne à la supination, ou une luxation dorsale de la tête cubitale en touche de piano, menaçant de rupture les extenseurs.

III.2.1.3 Les pieds (90 %)

Ils sont également atteints dans 90 % des cas :

- surtout l'avant-pied et les articulations métatarso-phalangiennes avec un hallux valgus (avant-pied plat triangulaire) entraînant une gêne à la marche et pour le chaussage ;
- l'arrière-pied : peut également être atteint, avec une arthrite astragalo-scaphoïdienne ou sous-astragalienne.

III.2.1.4 Les genoux (60 %)

L'atteinte des genoux est observée dans 60 % des cas, souvent avec un kyste du creux poplité dont la rupture fait évoquer une phlébite. Il existe un risque de flessum à prévenir.

III.2.1.5 Les hanches (15 %)

L'atteinte des hanches, notée dans seulement 15 % des cas, est cependant grave du point de vue fonctionnel. Les lésions articulaires induisent des dégâts souvent importants conduisant fréquemment à une arthroplastie.

III.2.1.6 Les coudes (40 %)

Observées dans 40 % des cas, les lésions des coudes induisent une attitude en flexion et conduisant à une gêne à la pronosupination.

III.2.1.7 Les épaules (50 %)

L'atteinte des épaules, chez la moitié des patients, conduit à une limitation progressive en adduction et en rotation interne par en raison d'une synovite rhumatoïde scapulo-humérale et surtout par d'une bursite sous-deltôidienne avec atteinte de la coiffe des rotateurs.

III.2.1.8 Le rachis cervical (50 %)

Seule partie du rachis atteinte au cours de la PR, il présente des lésions dans 50 % des cas, responsables de cervicalgies avec ou sans irradiation (nerf d'Arnold). Il peut également exister une atteinte discale inflammatoire, source d'instabilité.

La charnière cervico-occipitale est fréquemment atteinte, et il faut rechercher une luxation atloïdo-axoïdienne (sur des clichés de profil en flexion) et son retentissement médullaire (en IRM).

III.2.2 Ténosynovites

Pratiquement constantes, elles exposent au risque de ruptures tendineuses. Elles touchent les extenseurs des doigts, le cubital postérieur, les fléchisseurs des doigts, avec un syndrome du canal carpien ou une ténosynovite crépitante ou nodulaire responsable de blocages.

Au niveau des membres inférieurs, on observe surtout des ténosynovites des jambiers et des péroniers latéraux.

III.2.3 Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires s'observent surtout au cours de PR sévères, anciennes, avec des facteurs rhumatoïdes à titre élevé.

III.2.3.1 Nodules rhumatoïdes

Présents chez 20 % des patients, les nodules rhumatoïdes siègent surtout aux coudes, sur le dos des mains et sur les tendons d'Achille.

III.2.3.2 Manifestations pleuro-pulmonaires

Les atteintes pulmonaires de la PR se manifestent par des pleurésies ou une fibrose interstitielle diffuse, surtout s'il existe un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

- On peut également observer des nodules rhumatoïdes pulmonaires à différencier d'une tumeur ;
- Certaines atteintes pulmonaires de la PR sont des complications dues au traitement : bronchiolite (D-pénicillamine ou tiopronine) ou pneumopathie d'hypersensibilité (Méthotrexate), mais on note aussi des infections en particulier opportunistes (pneumocystoses).

III.2.3.3 Atteintes cardiovasculaires

La péricardite la plus fréquente, exceptionnellement constrictive, est la complication la plus fréquente. On observe plus rarement des lésions valvulaires, et des troubles de la conduction, rares.

Il peut exister une vascularite rhumatoïde, qui est grave avec une multinévrite, surtout de la sciatique poplitée externe, parfois du nerf cubital et des ulcérations atones des membres inférieurs. Plus rarement, on peut observer une vascularite viscérale, touchant le tube digestif, le myocarde, ou le cerveau.

III.2.3.4 Manifestations neurologiques

Les patients atteints de PR peuvent présenter des névrites d'origine ischémique, ou des névrites sensitives distales. Il peut également exister une compression tronculaire (du nerf cubital au coude ou du nerf médian au poignet), liée aux altérations articulaires.

La luxation atloïdo-axoïdienne, déjà mentionnée, peut conduire à une compression médullaire due à une luxation atloïdo-axoïdienne (qui risque de s'aggraver lors d'une mobilisation sous anesthésie générale).

III.2.3.5 Manifestations ophtalmologiques

Le syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome sec est fréquemment associé à la PR. Il est responsable d'une kérato-conjonctivite sèche (xérophtalmie) induisant une impression de sable dans les yeux, liée à un tarissement des sécrétions lacrymales (mesurée par le test de Schirmer) et salivaires (xérostomie).

Le syndrome de Goujerot-Sjögren peut être isolé ou primaire. Il est dit secondaire lorsqu'il est associé à une autre maladie, souvent la PR. Le diagnostic repose sur la biopsie des glandes salivaires accessoires montrant un infiltrat lymphoïde.

Certaines vascularites associées à la PR peuvent être responsables de sclérite, voire de scléromalacie perforante, dans le cadre d'une vascularite.

III.2.3.6 Manifestations musculaires

Les atteintes musculaires sont de plusieurs types. Il peut se développer une amyotrophie satellite des arthropathies, ou une myosite, surtout si chez les patients présentant également un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Il peut également être observé des atteintes iatrogènes, comme médicamenteuses : la myosite ou la myasthénie induites par les dérivés thiolés.

III.2.3.7 Amylose

Le développement d'une amylose chez un patient atteint de PR induit une protéinurie souvent massive avec syndrome néphrotique conduisant à une insuffisance rénale rapide.

Le diagnostic et le typage de l'amylose sont réalisés par biopsie rectale, salivaire ou rénale.

Le pronostic est réservé mais intérêt des traitements immunosuppresseurs présentent un intérêt dans ces formes particulières.

III.2.3.8 Manifestations hématologiques

On observe des adénopathies (chez 30 à 70 % des cas), et parfois une splénomégalie.

La présence d'une splénomégalie associée à une leucopénie responsable de surinfections à répétition, constitue le syndrome de Felty.

III.2.4 Examens complémentaires

III.2.4.1 Signes radiographiques

L'observation d'anomalies radiologiques est retardée de plusieurs mois par rapport aux données cliniques. Leur sévérité est très variable d'un patient à l'autre.

Les images les plus habituelles sont des signes d'arthrite avec un pincement de l'interligne articulaire, des érosions osseuses et des géodes, une ostéoporose localisée, et, tardivement, des luxations secondaires aux lésions destructrices.

Au niveau du carpe, on peut observer une évolution de l'ostéoporose isolée jusqu'à la carpite fusionnante.

Au niveau du pied, l'érosion de la tête du 5e métatarsien est précoce et très caractéristique.

Les lésions articulaires sont quantifiées par divers indices radiographiques (Steinbrocker, Sharp, Larsen) permettant d'évaluer l'étendue des lésions et leur évolution dans le temps.

III.2.4.2 Signes biologiques et immunologiques

La PR s'accompagne d'un syndrome biologique inflammatoire avec accélération augmentation de la VS, augmentation des concentrations de CRP, d'alpha-2 globuline et de gammaglobulines. L'hémogramme révèle une hyperplaquettose et une anémie avec taux de fer bas. Il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire avec taux élevé de ferritine. Si le taux de ferritine est bas, il peut s'agir d'une anémie, ou mixte si taux de ferritine bas, par liée à des saignements le plus souvent digestifs pouvant être iatrogènes. La présence de facteurs rhumatoïdes est caractéristique de la PR. Ce sont des auto-anticorps dirigés contre le Fc des IgG. Seuls les facteurs rhumatoïdes agglutinants de classe IgM sont détectés par les réactions d'agglutination de Waaler-Rose, par le test au Latex ou par néphélémétrie Laserlaser. Les tests ELISA, plus sensibles mais aussi moins spécifiques, permettent la détection de facteurs rhumatoïdes des autres classes (IgG, IgA). La recherche de facteurs rhumatoïdes n'est en général positive que 6 mois après le début de la maladie.

La sensibilité de ce test est de 60 à 80 %, plus faible pour la réaction de Waaler-Rose. En l'absence de facteur rhumatoïde, on parle de PR séronégative. Bien qu'ils soient caractéristiques de la maladie, les facteurs rhumatoïdes ne sont pas très non spécifiques car positivité possible on peut également en détecter au cours de connectivites, surtout souvent chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, au cours de certaines maladies infectieuses (endocardite), d'affections pulmonaires, hépatiques ou, hématologiques (cryoglobulines mixtes). Certains sujets normaux, surtout âgés, présentent également des taux significatifs de facteurs rhumatoïdes. Les auto-anticorps antikératine et antipérinucléaires sont décrits dans certaines études, mais leur utilisation ne constitue pas un examen de routine car leur mise au point est délicate.

Ces anticorps sont dirigés contre une protéine de l'épiderme, la fillagrine qui est une protéine citrullinée et semblent être très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde.

Les auto-anticorps antinucléaires (sont présents dans 15 à 30 % des cas de PR, à un titre généralement faible, et rarement avec présence d'associés à des anticorps anti-ADN natif.

Les études génétiques (typage HLA, TCR, polymorphisme des gènes de cytokines) sont sans intérêt majeur pour le diagnostic. Il existerait un plus mauvais pronostic pour les porteurs des sous-types de HLA DR 4, 0401 et 0404. D'autres gènes ont été isolés (récepteur T, cytokines pro et anti-inflammatoires).

III.2.5 Évolution

La PR est une maladie très hétérogène, dont la gravité est variable d'un malade à l'autre. Il est important de noter pour la discussion du traitement que la majorité de la destruction articulaire survient au cours des deux premières années de la maladie.

Le suivi se fait :

- sur les données cliniques : à partir des indices d'activité de la maladie (Ritchie, voir annexe I), du retentissement fonctionnel (Lee) ; de la durée de la raideur matinale et du nombre d'articulations actives ;
- sur les données biologiques : notamment le syndrome inflammatoire ;
- sur les données radiographiques : en mesurant la vitesse de dégradation articulaire à l'aide des et divers indices radiologiques (Larsen) ;
- sur la réponse aux traitements.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'importance du syndrome inflammatoire, la présence de taux élevés de facteur rhumatoïde, un début polyarticulaire de la maladie, la présence d'érosions radiologiques précoces, la présence des gènes HLA DR 4, des érosions radiologiques précoces, une mauvaise réponse au premier traitement de fond.

La PR arrête souvent (60 %) son évolution pendant la grossesse et mais reprend après l'accouchement.

IV DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Difficile au début, il dépend du mode de présentation de la maladie. L'*American College of Rheumatology* (ACR) a proposé des critères de classification de la PR (voir annexe II). Ils sont souvent pris en défaut lorsqu'il s'agit de formes incomplètes ou atypiques. Souvent seule l'évolution permet de préciser le diagnostic exact. Il est important de revoir le malade et de n'utiliser à ce stade qu'un traitement symptomatique simple. L'utilisation d'une corticothérapie à dose forte d'emblée risque de masquer les symptômes, ne permettant plus de différencier une PR d'une autre maladie cortico-sensible.

IV.1 MONO-ARTHRITE

Dans ce contexte, la première urgence diagnostique est celle de mono-arthrite infectieuse, notamment tuberculeuse, par étude du liquide synovial, par biopsie de la synoviale (cytologie, culture, PCR). Les maladies inflammatoires ne seront évoquées qu'ensuite.

IV.2 POLYARTHrites D'ORIGINE INFECTIEUSE

Elles peuvent survenir dans un contexte de septicémie, en particulier à streptocoques, staphylocoques ou gonocoques, surtout si le patient présente un terrain immunodéprimé. Certaines endocardites sont associées à des signes articulaires et à la présence de facteur rhumatoïde. La maladie de Lyme, due à par *Borrelia burgdorferi*, et secondaire à une piqûre de tique peut donner des polyarthralgies. Le patient rapporte la piqûre avec des signes cutanés initiaux. Il faut rechercher les signes neurologiques (méningo-encéphalite), et cardiaques. Le diagnostic est réalisé par sérologie voire PCR. Certaines infections virales (hépatite B, hépatite C, rubéole, parvovirus B19, retrovirus HTLV1, VIH) s'accompagnent de polyarthrites. Il faut en réaliser le sérodiagnostic.

IV.3 GROUPE DES SPONDYLARTHROPATHIES

Ce groupe de pathologies comprend : les arthrites réactionnelles, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique.

Elles sont révélées par une arthrite réactionnelle, évocatrice si elle présente un caractère asymétrique, une atteinte axiale et sacro-iliaque, des talalgies. Leur prédominance est masculine. La majorité des patients sont porteurs de présence de l'antigène HLA B27. Elles sont associées à des manifestations extra-articulaires (urétrite, iritis, diarrhée, lésions muqueuses génitales ou buccales) réalisant une forme complète ou non de syndrome oculo-urétro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter. On retrouve fréquemment dans les antécédents du patient une infection à : *Chlamydia*, mycoplasme, *Yersinia*, *Shigella*, ou *Salmonella*.

IV.4 CONNECTIVITES

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif réalise, en pratique le cadre différentiel le plus fréquent, avec ses arthralgies migratrices, voire des synovites sans érosion articulaire, un taux élevé de facteur rhumatoïde. Il est caractérisé par un syndrome sec buccal (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie) mesuré par le test de Schirmer et affirmé par la biopsie des

glandes salivaires accessoires. Il existe des formes incomplètes où les signes articulaires réalisent le rhumatisme bénin intermittent. Pour le diagnostic différentiel des autres connectivites : lupus, connectivite mixte, sclérodermie. La recherche des anticorps antinucléaires, fréquemment de titre élevé dans ces pathologies, a une valeur d'orientation.

IV.5 POLYARTHrites D'ORIGINE MICROCRISTALLINE

La goutte (hyperuricémie) et surtout la chondrocalcinose (qui se caractérise par un liseré calcique sur les radiographies) se développent en particulier chez le sujet âgé et peuvent être associées à une réelle PR. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la présence de microcristaux d'urate (goutte) ou de pyrophosphate (chondrocalcinose) dans une ponction de liquide synovial.

IV.6 AUTRES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

La pseudo-polyarthrite rhizomélique survient chez des patients de plus de 60 ans, après la soixantaine, et s'accompagne d'une importante altération de l'état général avec fièvre, atteinte articulaire rhizomélique et myalgies invalidantes. Dans ce contexte, il faut chercher les signes vasculaires associés de maladie de Horton. Le diagnostic différentiel avec une PR à début rhizomélique est très difficile ; seule l'évolution tranchera, en particulier devant les difficultés de diminution de la corticothérapie et l'apparition de signes articulaires périphériques. La maladie de Still de l'adulte se caractérise par des signes articulaires inflammatoires avec des poussées fébriles et des lésions cutanées fugaces. Sur le plan biologique, on note une importante hyperleucocytose et un taux très élevé de ferritine. Les rhumatismes paranéoplasiques : souvent associée à un cancer du poumon, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie est un rhumatisme inflammatoire touchant surtout les grosses articulations, associé à un hippocratisme digital et à une périostose radiologique, souvent associé à un cancer du poumon.

V TRAITEMENT

V.1 PRINCIPES GENERAUX

Le traitement de la PR doit être institué aussitôt que possible et comporte quatre grands volets :

1. information du malade (journées d'information, brochures d'information des associations de malades, soutien psychologique, adaptation socioprofessionnelle) ;
2. traitements médicamenteux généraux et locaux ;
3. réadaptation fonctionnelle ;
4. traitement chirurgical.

Ces moyens thérapeutiques sont associés au mieux dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire.

V.2 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ils ont pour but de soulager les douleurs mais n'influencent peu ou pas l'évolution. On utilise :

- des antalgiques purs dont le paracétamol et ses dérivés ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à doses souvent élevées, qui exposent, à des degrés divers, aux risques digestifs d'intolérance ; Il faut noter l'intérêt dans ce cadre des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (seul le Celebrex® a l'AMM pour la polyarthrite en 2002) note MCB :
- la corticothérapie avec des corticoïdes à durée de vie courte (Cortancyl®, Solupred®), en une prise matinale. Il faut utiliser une posologie faible, de l'ordre de 10 à 15 mg par jour, et la réduire dès que possible ; la réduction doit être d'autant plus lente d'autant que le traitement est ancien.
- plus rarement, on peut prescrire une corticothérapie IV intraveineuse sous forme de bolus (Solumédrol®), surtout au début dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond.

V.3 TRAITEMENTS DE FOND

Ces traitements sont susceptibles d'arrêter ou de freiner l'évolution de la PR. La démonstration définitive de ces actions est difficile à obtenir car elle impose des études longues chez des malades traités à un stade précoce avant destruction. Leur utilisation s'est progressivement modifiée. Aujourd'hui le Méthotrexate est le traitement le plus utilisé.

V.3.1 Sels d'or

Sels d'or : Allochrysine® injectable IM : Posologie : traitement d'attaque : 0,10 g / semaine ; posologie totale : 3 cg/kg. Si résultat favorable, traitement d'entretien : 0,10 g tous les 21 jours ou tous les mois. Surveillance : hémogramme avec plaquettes tous les mois, protéinurie avant chaque injection. Effets secondaires (30 %) : stomatite, prurit et lésions érythémateuses pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie ; protéinurie aboutissant parfois à un syndrome néphrotique ; leucopénie, thrombopénie.

V.3.2 Méthotrexate

Méthotrexate : Posologie : 7,5 à 15 mg / semaine en une seule prise per os ou par voie intramusculaire (plus efficace et mieux tolérée). Action plus rapide que les autres traitements de fond en 1 mois au lieu de 3 mois. Contre-indications : hépatopathies chroniques (éthylisme), affections respiratoires, insuffisance rénale ; association avec le Bactrim* (agranulocytose) ; surveiller les associations médicamenteuses susceptibles de modifier les taux sanguins (diurétiques, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) surtout chez les sujets âgés. Effet tératogène, nécessitant une contraception efficace. Surveillance : hémogramme complet avec plaquettes, créatinine et transaminases une fois par mois. Effets secondaires : nausées, stomatite évitées par l'utilisation d'acide folique à faible dose (Speciafoldine®, 1 cp à 5 mg / j sauf lors de la prise du Méthotrexate) ; infections virales (zona, herpès) ou bactériennes (pneumocystoses) ; hépatite cytolytique. Si augmentation des transaminases d'au moins deux fois la normale, arrêt provisoire du Méthotrexate. Puis reprise avec acide folique à dose identique ou inférieure. Si cette augmentation persiste, discuter une biopsie hépatique (hépatite auto-immune associée) ; leucopénie, thrombopénie, voire aplasie aplasie par mécanisme toxique ou allergique ; pneumopathies d'hypersensibilité : accident rare mais pouvant être grave. Elle se manifeste par une toux après administration du produit, avec dyspnée et fièvre. On note un syndrome interstitiel clinique et radiologique avec syndrome restrictif. Les résultats sont à comparer au cliché pulmonaire et à l'exploration fonctionnelle réalisés avant traitement. Sa survenue impose l'arrêt du traitement, éventuellement l'exploration pulmonaire (lavage broncho-alvéolaire pour éliminer une pneumopathie infectieuse) et la mise en place d'un traitement symptomatique (corticoïdes). Rares lymphomes secondaires, parfois associés au virus d'Epstein-Barr, parfois résolutifs à l'arrêt du traitement. La relation n'est pas facile à affirmer et est peut-être indirecte.

V.3.3 Antipaludéens de synthèse

Antipaludéens de synthèse : Posologie : Plaquenil®, 2 cp à 200 mg par jour ; Surveillance : essentiellement ophtalmologique : électrorétinogramme tous les 6 mois. Effets secondaires : risque de dépôts cornéens réversibles et de rétinopathie irréversible, rarement prurit, troubles digestifs.

V.3.4 Salazopyrine

Salazopyrine : Posologie : progressive, atteignant 4 à 6 cp à 500 mg/j. Surveillance : hémogramme / mois. Effets secondaires : thrombopénie, leucopénie, éosinophilie, troubles digestifs, érythème. Induction d'anticorps antinucléaires.

V.3.5 Dérivés thiolés

Dérivés thiolés : Posologie : D-pénicillamine (Trolovol®) : 1 cp à 300 mg / jour pendant 1 mois, puis 2 voire 3 cp / jour ; tiopronine (Acadione®*) : 2 puis 4 cp à 250 mg / jour. Surveillance : hémogramme avec plaquettes et protéinurie tous les mois. Effets secondaires : stomatite, prurit et lésions érythémateuses ; protéinurie aboutissant parfois à un syndrome néphrotique ; leucopénie, thrombopénie. Induction possible de maladies auto-immunes : anticorps antinucléaires, exceptionnellement lupus induit, pemphigus, myasthénie ou polymyosite.

V.3.6 Immunodépresseurs

Immunodépresseurs : De nombreux produits sont disponibles dans cette classe médicamenteuse, mais leur prescription entraîne un risque accru d'induction d'hémopathies (lymphomes) et d'infections dont l'évolution est souvent rapide et très sévère. Ciclosporine (Sandimmun® et Néoral®, avec ce dernier présentant une meilleure biodisponibilité) : 2.5 à 5 mg/kg/J en deux prises à 12 heures d'intervalle. Sa prescription doit d'accompagner d'une surveillance : très rigoureuse de la tension artérielle et de la fonction rénale en raison de ses propriétés néphrotoxiques. Azathioprine (Imurel®) : 2 cp à 50 mg /j. Cyclophosphamide (Endoxan®) per os ou plutôt en perfusions mensuelles. Avec ces médicaments, risque accru d'induction d'hémopathies (lymphomes) et d'infections dont l'évolution est souvent rapide et très sévère.

V.3.7 Traitement local et chirurgical

Traitement local et chirurgical : Applicable seulement à certains patients, ce traitement a pour buts : l'évacuation des épanchements articulaires, l'infiltration de corticoïdes en nombre limité et, seulement en cas de récurrence des synovites ; la réalisation de synoviorthèses isotopiques ou chimiques (acide osmique) ; la synovectomie sous arthroscopie ou par arthrotomie.

V.3.8 Traitement chirurgical

Traitement chirurgical : Le traitement chirurgical a transformé le pronostic fonctionnel en permettant la pose de (prothèses des grosses articulations). Les indications chirurgicales sont discutées au mieux au cours de consultations médico-chirurgicales. Il faut privilégier une chirurgie plus précoce et gagnante. Chirurgie précoce : libération du canal carpien, ténosynovectomie des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (prévention des ruptures) ; synovectomie de l'épaule ; synovectomie du poignet associée à une résection de la tête cubitale. Chirurgie tardive : arthroplasties de la hanche ou du genou ; arthroplasties de l'épaule, du coude, des métacarpo-phalangiennes ; réalignement des avant-pieds avec arthrodèse ; arthrodèse métacarpo-phalangienne du pouce ou du poignet ; arthrodèse occipito-C1 C2 en cas de luxation atloïdo-axoïdienne avec risque médullaire ou douleurs chroniques.

V.3.9 Réadaptation fonctionnelle

Réadaptation fonctionnelle : La réadaptation fait partie intégrante du traitement et utilise différents types de matériels : appareillages de repos utilisés durant la nuit pour éviter les déformations des mains ; portés des deux côtés, sinon, ou en alternance, appareillages dynamiques, à surveiller de près, pour réduire l'enraidissement ; importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie pour mieux adapter l'environnement professionnel et domestique ; confection d'orthèses plantaires avec barre rétro-capitale, et chaussage spécialisé si nécessaire. Il faut souligner l'importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie et l'adaptation de l'environnement professionnel et domestique au handicap du patient.

V.4 INDICATIONS DU TRAITEMENT

V.4.1 Éléments communs

Éléments communs : traitement médicamenteux général avec antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; calcium, vitamine D, biphosphonates surtout si corticothérapie au long cours, traitement local : appareillages de repos, infiltrations, synoviorthèses, réadaptation fonctionnelle.

V.4.2 Choix du traitement de fond

Choix du traitement de fond : Il faut noter une évolution des approches. L'approche classique, qui reste valable, envisage l'utilisation progressive et successive des traitements de fond, allant des plus simples (Plaquenil, puis sels d'or, puis dérivés thiolés) aux plus lourds (Méthotrexate). C'est la classique progression en pyramide. L'approche actuelle considère qu'il faut utiliser précocement les médicaments les plus efficaces et les mieux tolérés. Ceci correspond donc à la pyramide inversée. De fait, actuellement, le Méthotrexate est le médicament le plus utilisé car ce médicament a le meilleur rapport efficacité / tolérance. Il est le pilier du traitement actuel, utilisé seul si c'est suffisant ou en association. L'approche ultime consiste à associer d'emblée plusieurs traitements de fond (Méthotrexate, Plaquenil, Salazopyrine) à une faible dose de corticoïdes. On peut cependant nuancer ces conclusions et proposer les indications suivantes : PR de sévérité habituelle : Méthotrexate seul ; Arava seul. Si réponse insuffisante : Association aux corticoïdes à faibles doses, à la ciclosporine en association au Méthotrexate ; autres associations médicamenteuses ; nouveaux traitements ; PR avec signes systémiques : corticothérapie générale per os, à une posologie d'attaque de 0,25 à 0,50 mg/kg/j, avec réduction progressive lorsque le délai d'action des traitements de fond sera atteint ; PR active et désir de grossesse : corticoïdes, ciclosporine, Imurel (référence au traitement des greffes transplantations d'organe) PR avec vascularite, neuropathie, amylose : corticoïdes et perfusions mensuelles d'Endoxan.

V.5 NOUVEAUX TRAITEMENTS

Nouveaux traitements : Remicade® : anticorps monoclonal anti-TNF, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec l'indication PR avec réponse insuffisante au Méthotrexate. Administration : Perfusion hospitalière sur 2 h, 3 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines. Effets secondaires : Intolérance immédiate pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Infections, en particulier tuberculose Signes neurologiques centraux Enbrel® : récepteur soluble du TNF p75, en cours d'AMM. Administration : 25 mg 2 fois par

semaine par voie sous-cutanée. Effets secondaires : Similaires au Remicade Arava® : le Leflunomide est un inhibiteur métabolique proche du Méthotrexate. Il inhibe la voie des bases pyrimidiques alors que le Méthotrexate inhibe la voie des purines. Administration : Comprimés Dose de charge 100 mg/j/3 jours puis 20 mg/j. Surveillance : comme le Méthotrexate. Précautions si désir ultérieur de grossesse. Effets secondaires : Troubles digestifs Signes cutanés AINS spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (Vioxx® ou rofécoxib, pas d'AMM pour la PR en 2002 ; Célébrex® ou célécoxib avec AMM pour le PR).

V.6 TRAITEMENTS INNOVANTS

Traitements innovants : Plusieurs traitements expérimentaux issus des concepts immunologiques sont en cours de développement. Ces principales approches sont les suivantes : - contrôle des cytokines inflammatoires : par d'autres anticorps monoclonaux (anti-TNF- α), des récepteurs solubles de cytokines (IL- 1, TNF, l'antagoniste du récepteur de l'IL -1 (IL -1Ra) ; par l'apport de cytokines anti-inflammatoires (IL -4, IL -10, IL -13, IFN β) ou par l'induction de leur production endogène. - contrôle de l'action des cytokines inflammatoires : par blocage des activités enzymatiques destructrices (protéases) par activation de leurs inhibiteurs naturels - contrôle des lymphocytes T : par blocage de leur migration en agissant sur les molécules d'adhésion (anti-ICAM-1) par blocage de leur interaction en agissant sur les molécules d'interaction (CD 28, CTLA-4) par contrôle plus sélectif de certaines sous-populations à rôle proinflammatoire en respectant les lymphocytes T protecteurs. - action sur des cibles spécifiques : par vaccination avec des peptides antigéniques, de récepteurs T pathogènes - action sur le métabolisme des cellules immunitaires : immunosuppresseurs, inhibiteurs métaboliques - action globale sur le système immunitaire : par greffe de moelle ou plutôt de cellules souches hématopoïétiques allo- ou surtout autologues. D'autres concepts et approches nouvelles sont en cours d'élaboration. En attendant le traitement préventif ou radicalement curatif de la polyarthrite rhumatoïde, c'est sans aucun doute la prise en charge globale par une équipe pluridisciplinaire qui constitue actuellement la meilleure approche thérapeutique de cette maladie.

Correction Octobre 2001

Annexe

Critères de l'*American College of Rheumatology* 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde.

Au moins 4 des 7 critères sont exigés. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

1. Raideur matinale durant au moins 1 heure
2. Arthrites d'au moins 3 groupes articulaires
3. Arthrites touchant les mains
4. Arthrites symétriques
5. Nodules rhumatoïdes
6. Facteur rhumatoïde sérique présent
7. Signes radiologiques

Polyarthrite rhumatoïde

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mars 1988 ; 31 (3) : 315-324.

VI ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mars 1988 ; 31 (3) : 315-324.