

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THEME :

**LA PRISE EN CHARGE DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE PAR
HUMIRA**

PRESENTE PAR :

M^d : MESSOUADI ZAHRA

Encadreur :

Dr :BELKACEMI .R

ANNEE 2017-2018

REMERCIEMENTS

Je remercie **Dieu** le tout puissant de m'avoir donnée la santé et la volonté d'entrer et déterminer ce mémoire.

Tout d'abord, je tiens tout particulièrement à remercier mon encadreur de mémoire Dr belkacemi.R pour avoir accepté d'assurer l'encadrement, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu être réalisé sans son aide et je le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa rigueur scientifique. je lui offre toutes mes profondes gratitudes.

Je tiens à remercier le médecin chef de service de médecine physique et réadaptation de Tlemcen : professeure BENMANSOUR, qui ma autorisée à travailler et a recruter des patients au sein du service. Ses qualités humaines m'ont été d'une très grande utilité pour mener à terme ce travail.

Enfin j'adresse mes vifs remerciements à nos malades qui ont accepté de coopérer a réaliser cette étude.

DÉDICACES

Je dédie cette thèse a :

Mes chers parents, vous représenter pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance jusqu'à aujourd'hui. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et ma formation.

A ma petite Ratil, a mon marié qui est toujours été a ma coté dans les monuments difficiles et n'a jamais cessé de me soutenir de me encourager au cours ce travail.

SOMMAIRE

Introduction

Intérêt de la question

Chapitre I

1 / DEFINITION

2 / EPIDEMIOLOGIE

3 / PHYSIOPATHOLOGIE :

3.1- mécanismes cellulaires.

3.2- physiopathologie des déformations.

3.3- les déformations.

4/ ETIOLOGIE :

1- Les protéines citrullinés

2- Facteurs génétiques

3- Les facteurs environnementaux

5/ DIAGNOSTIC :

A- PR débutante :

1. Clinique

2. Radiographie

3. Echographie

4. Biologie

B- Stade de polyarthrite rhumatoïde évolué :

1. Clinique

2. Radiographie

3. Autres imageries

4. Biologie

5. Biopsie synovial

C- Formes cliniques :

1. Formes de débuts

2. Formes anatomiques

3. Formes selon le terrain

4. Formes viscerales

Chapitre II

TRAITEMENT :

1. Objectifs thérapeutiques
2. Moyens
 - A- Traitement général :
 1. Les AINS
 2. Corticothérapie générale
 3. Traitement de fond conventionnel
 4. Les biothérapies
 - B- Traitement local
 - C- Traitement chirurgical
 - D- Réadaptation fonctionnelle
 - E- Aides techniques
3. stratégie thérapeutique

Approche pratique

Introduction

Objectif

Cas clinique

Conclusion

Bibliographie

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie rependue a travers le monde entier, elle pose un problème de santé publique dans pas mal de pays car reste une maladie relativement fréquente y compris en Algérie ou le chiffre totale de patients touche jusqu' aujourd'hui recensé est **plus de 3 millions**.

La PR est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. C'est une maladie chronique, auto-immune, qui a de graves conséquences physiques, psychologiques et sociales sur le patient.

Son approche thérapeutique est pluridisciplinaire. Le traitement médical est essentiel afin de limiter la progression de la maladie. Le chirurgien, l'ergothérapeute, et nombres d'autres intervenants travaillent en collaboration afin de pallier les déficiences et les handicaps qu'entraîne cette maladie sur le patient.

L'éducation thérapeutique du patient est nécessaire elle apprend au patient et son entourage à vivre avec sa maladie, et à gérer son quotidien. Le patient devient acteur de son traitement.

INTERET DE LA QUESTION

Le diagnostic d'une PR récente est souvent difficile chez un sujet jeune, chez le sujet âgé cette difficulté est accrue par l'existence fréquente de pathologies associées alors que l'actualité thérapeutique tient à :

Faire un diagnostic le plus précoce possible et la mise en œuvre d'un traitement de fond dès les premiers mois d'évolution.

La nécessité d'un suivi régulier et rapproché dont le but d'évaluer l'activité fonctionnelle et radiologique de la maladie.

L'adaptation dynamique du traitement en cas de non réponse au traitement de fond initial par l'initiation de la biothérapie (anti-TNF α : Humira) en absence de contre indication.

Le suivi des malades sous Humira doit comporte une évaluation régulière de l'état clinique et la tolérance du traitement.

Un arrêt du traitement peut être tenté si une rémission prolongée est obtenue en prévenant le patient qu'une rechute est toujours possible.

Chapitre I

1 / DEFINITION :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire du tissu conjonctif à prédominance synoviale qui fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Il s'agit d'une part d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées susceptibles d'entraîner des lésions articulaires parfois graves, d'autre part d'une maladie systémique, véritable connectivite entraînant des manifestations extra-articulaires susceptibles de compromettre le pronostic vital.

2 / EPIDEMIOLOGIE :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. On estime qu'entre 0,3 et 0,5 % de la population adulte en est affecté. L'âge moyen du début de la maladie est cinquante ans. Elle est trois à quatre fois plus fréquente chez la femme à cet âge-là mais cet écart s'atténue progressivement au-delà de 70 ans.

3 / PHYSIOPATHOLOGIE :

3.1. Mécanismes cellulaires :

Les mécanismes physiopathologiques de la PR sont complexes et en partie encore inconnus, Principalement les mécanismes d'auto-immunisation.

Au niveau de l'articulation, on constate un gonflement articulaire qui résulte de :

- La prolifération synoviale.
- Une infiltration lymphoplasmocytaire.
- La néoangiogénèse.

Il en résulte la formation du pannus rhumatoïde.

Les cellules du système immunitaire infiltrées dans la synoviale vont fabriquer des cytokines (principalement TNF α , IL1, IL6, RANKL). Celles-ci vont activer les cellules de la synoviale qui vont proliférer et fabriquer des enzymes et à leur tour des cytokines favorisant la chondrolyse, l'activité ostéoclastique et l'angiogénèse.

Les Lymphocytes B favorisent la persistance de la maladie par :

- Différenciation en plasmocytes avec sécrétion de facteurs rhumatoïdes et anticorps ACPA.
- Activation des macrophages qui vont libérer du TNF α
- Activation des Lymphocytes T par présentation d'antigènes.

La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques a permis de développer des traitements avec des molécules qui ciblent l'activité immunitaire ou inflammatoire permettant de contrôler l'inflammation et de prévenir la destruction ostéo-cartilagineuse.

3.2. Physiopathologie des déformations :

La PR touche toutes les articulations synoviales, principalement les articulations distales. La distribution est très souvent bilatérale. Il peut exister des mono-arthrites.

Elle se localise au niveau :

- Des gaines synoviales péri-tendineuses : ténosynovites.
- Des bourses synoviales juxta-articulaires : bursosynovites.
- De la membrane synoviale articulaire : arthrosynovites.

a. Les ténosynovites :

La ténosynovite se localise au niveau des tendons présentant une synoviale, soit :

- Le chef long du biceps brachial à l'épaule
- Les extenseurs des doigts et du carpe et le fléchisseur radial du carpe au poignet
- Les fléchisseurs des doigts et du pouce à la face palmaire du poignet et dans les canaux digitaux.

Elle va infiltrer les tendons et entraîner leur fragilisation. D'autres causes peuvent conduire à la rupture tendineuse :

- le frottement sur une saillie osseuse physiologique (tubercule de lister) ou pathologique (ex : friction du tendon de l'extenseur propre du 5^{ème} doigt sur la tête de l'ulna luxée et érodée par la synovite.)

- L'ischémie d'un tendon passant dans un défilé étroit (long extenseur du pouce au niveau du poignet).

- L'agression directe du liquide synovial sur l'expansion capsulaire des bandelettes sagittales (au niveau des métacarpo-phalangienne, MCP), médiane (au niveau de l'interphalangienne proximale, IPP) et terminaison (au niveau de l'interphalangienne distale, IPD) de l'appareil extenseur.

b. Les Bursosynovites :

Elles engendrent un épanchement dans les bourses séreuses naturelles. (Ex : bourse sous-acromio-deltoïdienne).

Elles peuvent entraîner des compressions nerveuses : les bourses séreuses au niveau de la fosse cubitale (interposées entre le tendon distal du biceps brachial et la tubérosité radiale ou le tendons du biceps brachial et l'ulna peuvent comprimer le nerf interosseux postérieur).

c. **Les Arthrosynovites :**

L'inflammation de la membrane synoviale articulaire se manifeste par de nombreux phénomènes :

- La prolifération pseudo-tumorale ou pannus suite à l'angiogenèse et la prolifération cellulaire dans le tissu.
- La toxicité du liquide synovial consécutive à l'infiltration plasmocytaire et à la libération des cytokines et des enzymes protéolytiques responsables des phénomènes de chondrolyse et de déminéralisation de l'os.

Remarque : lorsque l'articulation n'est pas recouverte par du cartilage hyalin ou de fibrocartilage, la membrane synoviale vient naturellement recouvrir les surfaces mises à nues. La membrane synoviale pathologique de la PR se conduit de même entraînant une aggravation des destructions.

- L'épanchement articulaire, avec parfois apparition de kystes synoviaux.
- La distension capsulo-ligamentaire qui va diminuer la stabilité des articulations et entraîner des déformations (ex : la distension du ligament radio-ulnaire distal postérieur, entraîne la subluxation dorsale de l'ulna).
- Les géodes intra -osseuses. Elles font suite à la stimulation de l'activité ostéoclastique par les cytokines libérées lors du processus inflammatoire de la PR. Elles sont principalement localisées là où la membrane synoviale s'insère sur l'os.
- La chondrolyse. Elle est liée à cytotoxicité des enzymes synoviales. Elle peut être consécutive à l'atrophie cartilagineuse qui résulte de la perte de contact articulaire. (Ex: subluxation palmaire de la base de la 1^{ère} phalange par rapport à la tête du métacarpiens au niveau de la MCP). Elle est responsable du pincement articulaire.

3. 3. **Les déformations :**

L'ensemble de ces mécanismes mène à des déformations au niveau des articulations synoviales du membre supérieur et du membre inférieur.

Déformations au niveau du poignet de la main et des doigts.

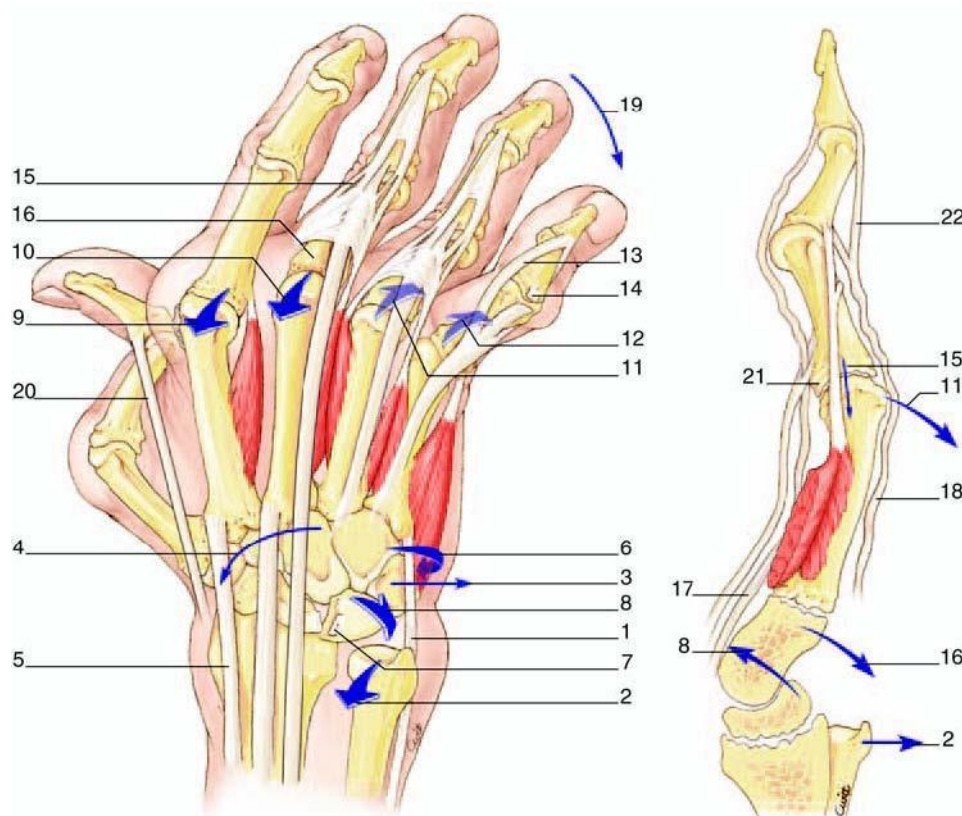


Figure 1. Mécanismes de déformation de la polyarthrite rhumatoïde. 1. Luxation latérale et palmaire du cubital postérieur ; 2. luxation postérieure de la tête cubitale ; 3. translation cubitale du carpe ; 4. inclinaison radiale du carpe et des métacarpiens sous l'action du premier et deuxième radial (5) ; 6. supination de la colonne interne du carpe ; 7. rupture du ligament scapholunaire, bascule en VISI (*volarflexed intercalated segment instability*) du semi lunaire (8) ; 9, 10. extension des deuxième et troisième métacarpiens ; 11, 12. flexion des quatrième et cinquième métacarpiens ; 13. déformation en « boutonnière » du cinquième doigt : les bandelettes latérales se luxent sur le versant palmaire et deviennent fléchisseurs de l'articulation interphalangienne proximale (IPP) après rupture de la bandelette médiane du tendon extenseur (14) ; 15. déformation en « col de cygne » du troisième doigt sous l'action de l'interosseux qui est mis sous tension par le collapsus du carpe (16) et la détente des fléchisseurs (17) et extenseurs (18) extrinsèques ; 19. « coup de vent » cubital des doigts longs sous l'action des interosseux et de l'abducteur du cinquième doigt ; 20. pouce en « boutonnière » consécutif à l'action du long extenseur du pouce luxé sur le versant palmaire ; 21. luxation palmaire de P1 sous la tête du métacarpien favorisant la déformation en « col de cygne » par la dorsalisation des bandelettes latérales (22). Avec l'aimable autorisation des Editions Masson, schémas extraits du livre Chirurgie de la Main, Michel MERLE vol. 3 – Affections rhumatismales, dégénératives. Syndromes canalaires.

a. Au niveau du poignet :

Elles sont liées aux distensions ligamentaires provoquées par la synovite articulaire.

- La subluxation de la tête de l'Ulna (caput ulnae, ou syndrome de Backdahl) : la synovite radio-ulnaire distale entraîne la luxation palmaire de l'extenseur ulnaire du carpe et la destruction du complexe ligamentaire radio ulnaire distal.

Elle s'accompagne souvent d'une supination palmaire de la colonne ulnaire du carpe.

- La dissociation scapho-lunaire : elle est provoquée par la distension du ligament scapho-lunaire interosseux. Il se crée un diastasis scapho-lunaire avec horizontalisation du scaphoïde et déplacement du lunatum en DISI (bascule dorsale).

- Glissement ulnaire du carpe : l'orientation de la glène antébrachiale, la perte du buttoir osseux représenté par la tête de l'ulna et la distension ou la rupture des ligaments radio-carpiens antérieurs ou du ligament scapho-lunaire entraîne un glissement du carpe vers l'ulna.

- Bascule radiale du carpe : à la suite de la luxation palmaire de l'extenseur ulnaire du carpe, les muscles extenseurs radiaux du carpe deviennent prédominants et entraînent une inclinaison radiale du carpe.

- La subluxation antérieure du carpe : elle est favorisée par la distension voire la rupture des ligaments radio-carpiens antérieurs.

- Le collapsus du carpe : correspond à une diminution de la hauteur du carpe qui résulte des destructions ligamentaires et osseuses, accompagné souvent d'un DISI ou plus souvent d'un VISI.

Ces déformations au niveau du poignet vont générer à distance des déformations au niveau des doigts :

- Coup de vent cubital.

- Extension du 2^{ème} métacarpien, et chute du 5^{ème} métacarpien.

b. Au niveau des chaînes digitales :

Les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) sous l'action du pannus synovial vont présenter une subluxation palmaire de la première phalange par rapport à la tête du métacarpien et une déviation cubitale des doigts avec une translation de la première phalange.

Des facteurs anatomiques favorisent cette déviation :

- l'asymétrie de la tête des métacarpiens.

- l'asymétrie des ligaments collatéraux des MCP.

- la déviation radiale du carpe.

Le développement du pannus synovial au niveau de la face dorsale de la tête du métacarpien entraîne une distension de la capsule, une élongation voire une rupture des ligaments collatéraux entraînant une instabilité articulaire.

La plaque palmaire se détache progressivement de ses attaches métacarpiennes renforçant la subluxation antérieure de la première phalange sur la tête du m

L'appareil extenseur se luxe sur le versant ulnaire de la MCP par distension de la bandelette sagittale radiale.

L'inclinaison ulnaire des MCP entraîne une translation ulnaire des plaques palmaires qui vont distendre les poulies. Elles perdent leurs rôles de recentrage des tendons fléchisseurs à l'entrée du canal digital aggravant ainsi la déviation ulnaire

Au niveau des chaînes digitales, on peut observer :

- Des déformations en col de cygne. (Hyperextension IPP, déficit extension IPD) relevant de causes multiples. Réductibles au début, elles deviennent fixées avec l'évolution par la rétraction des moyens d'union de la bandelette centrale et des bandelettes collatérales de l'extenseur.

Cette déformation va limiter ou empêcher la préhension.

- Des déformations en boutonnière (déficit d'extension de l'IPP et Hyperextension De l'IPD), consécutives à la synovite au niveau de l'IP

- Des doigts en maillet par rupture de l'extrémité de la bandelette de l'extenseur sont souvent liés à un traumatisme mineur.

Au niveau du pouce :

- Pouce en Z : le plus fréquent, assimilé à la boutonnière des doigts longs. (Flexum de la MCP avec Hyperextension de l'IP du pouce).

- Pouce adductus : assimilé au col de cygne des doigts longs. (Hyperextension de la MCP et flexum de l'IP).

Ces déformations sont responsables de douleurs, d'une perte de mobilité et d'une diminution de la force musculaire.

Ces déficiences entraînent une diminution des capacités fonctionnelles du patient atteint de la PR :

Au niveau du membre supérieur dans la fonction de préhension.

Au niveau du membre inférieur dans la fonction de locomotion.

Il en résulte de nombreuses situations de handicap dans les gestes de la vie courante, l'activité professionnelle et les activités de loisirs.

4/ ETIOLOGIES :

La PR est considéré comme une affection d'origine multifactorielle. Sa cause est encore inconnue. Elle est favorisée par la présence de facteurs génétiques et environnementaux. Les progrès médicaux ont mis en évidence l'importance de la Citrulline dans de nombreuses PR.

1. Les protéines citrullinés :

Il existe dans l'organisme une protéine : La Citrulline : elle résulte de la transformation d'un acide aminé : l'arginine sous l'effet d'une enzyme appelée peptididyl-arginine désaminase.

C'est un processus physiologique rencontré dans diverses situations : différenciation épidermique, différenciation des gaines de myéline et toute situation d'inflammation localisée.

La présence d'anticorps ACPA (anti-citrullinated peptide antibody) anti CCP (cyclic Citrullinated peptides) est hautement spécifique de la présence d'une PR.

Leur dosage sera un outil de diagnostic et de pronostic de sévérité.

2. Les Facteurs génétiques :

La présence de certains allèles chez les patients atteints de PR, notamment le HLA DRB1 codant pour les protéines du Complexe majeur d'histocompatibilité de type II prédispose à la PR. Ce complexe intervient dans la présentation antigénique.

La présence d'un épitope (ou séquence commune) partagé Pour les molécules HLADRB1

*01*04et *10 favorisera le déclenchement d'une réponse auto-immune.

L'existence de cas familiaux et les études sur des jumeaux atteints de PR confirment le rôle potentiel de facteurs génétiques.

On retrouve 15 à 30 % de PR chez les jumeaux monozygotes contre 5% chez les dizygotes.

Plus récemment les études ont découvert d'autres facteurs dont le gène PTPN22 sur le chromosome 1 favorisant la PR.

3. Les facteurs environnementaux :

Ils agissent en interaction avec les facteurs génétiques :

a. Le tabac :

Lors d'une intoxication tabagique associée à la présence d'un ou deux allèles HLA dit de susceptibilité de la maladie, le risque de développer une PR est multiplié par 40.

Cette interaction tabac – HLA majore les risques de développer une PR avec ACPA ; l'intoxication tabagique au niveau des poumons favorise le développement de phénomènes inflammatoires avec production de protéines citrullinés et synthèse d'ACPA entraînant le développement d'une réaction inflammatoire auto-immune.

b. Les infections.

Des bactéries spécifiques (*Porphyromonas gingivalis*), au niveau de la plaque parodontale disposent d'un système enzymatique capable de produire des protéines citrullinées et donc la production d'ACPA provoquant une réaction inflammatoire auto-immune.

5/ DIAGNOSTIC :

Nous prendrons pour type de description la polyarthrite rhumatoïde chez la femme de 50 ans.

A. PR débutante :

Le début est progressif, insidieux : c'est la période des hésitations diagnostiques. Il est cependant très important de porter le diagnostic dès cette période car le traitement précoce est seul à même de limiter les risques de détérioration articulaire définitive (notion de "fenêtre d'opportunité" pour la meilleure efficacité des traitements de fond). C'est surtout la clinique et la biologie qui permettent l'orientation, la radiologie étant souvent sans particularité à ce stade. L'Association des Rhumatologues Américains a proposé en 1987 une série de critères pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde (tableau1). Ils sont souvent pris en défaut à cette période précoce de l'évolution.

Tableau 1 : Critères de l'American College of Rheumatology 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde*

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (interphalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarso-phalangiennes).3. Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire (voir définition en 2) parmi poignets, IPP ou MCP.4. Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires (voir définition en 2) des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).5. Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin.6. Facteur rhumatoïde sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.7. Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas). |
|--|

* Au moins 4 des 7 critères sont exigés

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

Plus récemment des critères ACR/EULAR ont été proposés pour la classification et le diagnostic de polyarthrite nécessitant un traitement de fond par le méthotrexate, ce qui peut être assimilé aux polyarthrites rhumatoïdes. Ces critères s'appliquent aux formes sans érosion osseuse aux radiographies (tableau 2).

Tableau 2 : Nouveaux critères ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoïde (2010)

| | Sc |
|---|--------|
| Articulations atteintes | |
| 1 grosse articulation | 0 |
| 2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non) | 1 2 |
| Auto anticorps (FR et ACPA) | |
| FR- et ACPA- | 0 |
| FR+ et/ou ACPA+ à faible taux (1 à 3 x) | 2 |
| Durée d'évolution des synovites | |
| < 6 semaines | 0 |
| Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP) | 0 |

Score ≥ 6 -> Polyarthrite rhumatoïde.

1. Clinique:

a. Signes articulaires aux mains :

L'atteinte des mains inaugure les signes articulaires :

- Douleur et enraidissement matinal des poignets et des doigts constituent les signes fonctionnels d'appel ;
- Une tuméfaction (gonflement en fuseau des interphalangiennes) est notée dès l'inspection
- On note une douleur à la pression à la mobilisation des doigts qui est limitée.

Vont orienter vers une polyarthrite rhumatoïde débutante :

- La topographie des arthrites : l'atteinte porte sur les poignets, les métacarpophalangiennes, et les Interphalangiennes proximales, surtout des IIème et IIIème doigts, respectant les interphalangiennes distales.
- Les arthrites sont fixes, bilatérales et grossièrement symétriques.
- L'enraidissement douloureux est maximal le matin au réveil et cède après un temps variable de " dérouillage " grossièrement proportionnel au degré de l'inflammation ; il s'accompagne parfois d'une ténosynovite des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (gonflement des gaines tendineuses).

b. Autres atteintes articulaires :

L'atteinte des mains et des poignets s'associe souvent à des arthrites des avant-pieds : métatarsophalangienne surtout.

c. Examen général :

- L'état général est en règle conservé : tout au plus note-t-on une fébricule, un amaigrissement modéré, une asthénie
- L'examen clinique est normal. Il existe parfois des adénopathies superficielles d'aspect inflammatoire.

2. Radiographies:

a. Technique :

L'examen radiologique est toujours bilatéral et comparatif. Il comprend un cliché de face et parfois de profil selon l'article intéressé.

b. Résultats :

A ce stade, les radiographies ne montrent pas grand chose :

- Parfois on note une déminéralisation juxtaarticulaire " en bande " des métacarpophalangiennes.

- mais les interlignes articulaires sont respectés dans leur hauteur et leur forme.

La présence à ce stade de pincement de l'interligne ou d'érosions osseuses témoigne d'une forme particulièrement agressive de polyarthrite rhumatoïde.

3. Echographie :

Couplée au Doppler puissance, l'échographie articulaire est très performante pour confirmer l'existence des synovites et des ténosynovites.

4. Biologie :

a. Syndrome inflammatoire :

Certains signes témoignent du caractère inflammatoire de l'atteinte articulaire :

- La vitesse de sédimentation est augmentée
- L'hémogramme est peu modifié : discrète anémie (11 à 12 g d'hémoglobine/dl), rarement hyperleucocytose ou hyperplaquettose.
- Présence de protéine C réactive.

b. Facteurs rhumatoïdes :

Les réactions de détection des facteurs rhumatoïdes (latex et Waaler-Rose) sont parfois négatives à ce stade (40 % des cas environ des polyarthrites vues en service hospitalier), ce qui bien sûr n'élimine pas le diagnostic.

c. Anticorps anti protéines citrullinées :

Ces anticorps sont présents chez 90 % des polyarthrites avec facteurs rhumatoïdes et 15 % des polyarthrites sans facteurs rhumatoïdes. On les détecte par ELISA à partir de peptides riches

en citrulline (acide aminé résultant de la déimination de l'arginine), les anti-CCP ou ACPA, plus rarement de protéines citrullinées (vimentine, fibrine).

En règle, en quelques mois, soit d'une seule tenue, soit par des poussées successives, l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde se fait vers une diffusion des arthrites.

b. Stade de polyarthrite rhumatoïde évoluée :

Le diagnostic est facile

1. Clinique :

a. Les mains :

Les signes articulaires prédominent encore aux mains :

- Les gonflements touchent poignets et doigts
- Ils sont toujours grossièrement symétriques
- Ils s'accompagnent d'un enraidissement douloureux maximal au réveil
- Les destructions articulaires et capsuloligamentaires aboutissent à des déformations

caractéristiques :

De profil la main rhumatoïde prend un aspect en dos de chameau : gonflement dorsal du poignet et gonflement des métacarpophalangiennes sont séparés par une dépression qu'accentue l'atrophie musculaire des interosseux.

Les doigts sont déviés vers le bord cubital de la main, classique " coup de vent " initialement réductible

Les articulations interphalangiennes proximales, d'abord renflées en fuseau, s'enraidissent soit en flexion (aboutissant aux doigts en boutonnière, pouce en " Z ") soit en extension (doigts en col de cygne)

La tête cubitale est parfois le siège d'une mobilité anormale, en touche de piano, et peut se luxer en arrière, venant menacer les tendons extenseurs qui peuvent se rompre .

Aux signes articulaires peuvent s'associer un amincissement de la peau, une atrophie des muscles et parfois un érythème vermillon de la paume de la main.

b. Autres atteintes articulaires :

Pieds : les atteintes sont volontiers associées à celles de la main :

- Elles touchent les métatarsophalangiennes qui sont tuméfiées, douloureuses, limitées; les signes sont ici aussi grossièrement symétriques ; des déformations vont s'installer par effondrement de l'arche plantaire antérieure et subluxations métatarsophalangiennes (avant-pied rond, orteils rétractés en marteau ou en griffe, hallux valgus aboutissant à un avant-pied triangulaire).
- une atteinte médiotarsienne ou tibiotaliennne est plus rare.

Grosses articulations des membres : elles ne sont pas épargnées. Leur atteinte garde souvent un caractère de symétrie. Elle se traduit par un gonflement douloureux spontanément et à la

mobilisation, aboutissant à une limitation de l'amplitude articulaire. Ainsi sont habituellement touchés: les genoux, les coudes, les épaules. La hanche est rarement atteinte. Les genoux sont volontiers le siège d'un épanchement comme l'atteste l'existence d'un choc rotulien. L'examen du liquide synovial est utile au diagnostic. On palpe le creux poplité et le mollet à la recherche d'un kyste synovial dont la rupture peut en imposer pour une phlébite. Il convient de faire un bilan précis des atteintes articulaires (amplitude chiffrée des mouvements, rétractions, attitudes vicieuses, laxité)

Petites articulations : leur atteinte est beaucoup plus rare (temporomaxillaires surtout).

Rachis :

- le rachis cervical est fréquemment le siège de douleurs inflammatoires; son atteinte peut aboutir à une luxation atloïdoaxoïdienne, antéropostérieure longtemps asymptomatique, ou verticale risquant de comprimer le tronc cérébral ou la moelle.
- La polyarthrite rhumatoïde épargne le rachis dorsal et lombaire.

c. Examen général :

Il cherche :

- Un phénomène de Raynaud.
- surtout des nodules cutanés rhumatoïdes, de grande valeur diagnostique : fermes, indolores, mobiles, de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres), recouverts d'une peau normale, ils siègent électivement dans la région olécrânienne, les crêtes cubitales ou au voisinage des articulations atteintes.

2. Radiographie :

a. Signes radiographiques :

Ils associent:

- un épaissement des parties molles.
- une déminéralisation des épiphyses.
- un pincement de l'interligne articulaire traduisant l'amincissement du cartilage.
- des érosions osseuses juxta cartilagineuses au voisinage des zones de réflexion synoviale.
- des géodes sous-chondrales mais pas d'ostéophytes.

b. Topographie des lésions :

- Aux pieds, signalons la précocité des érosions de la tête du 5^e métatarsien.
- Aux mains, les interlignes carpiens se pincent précocement, des géodes apparaissent, aboutissant tardivement à une véritable fusion des os du carpe ("carpite " rhumatoïde). S'y associe une atteinte des métacarpophalangiennes et, plus tardivement, une atteinte des interphalangiennes distales.
- A la hanche, le pincement global de l'interligne aboutit parfois à une protrusion acétabulaire.

- En C1C2 une distance entre l'arc antérieur de l'Atlas et le bord antérieur de l'ondotoïde dépassant 5 mm (cliché de profil en flexion active) traduit une luxation C1-C2.

3. Autres imageries :

- l'IRM est sans doute l'examen d'imagerie le plus sensible pour dépister les géodes et l'oedème inflammatoire épiphysaire.
- l'échographie avec doppler puissance permet à moindre frais de détecter les synovites actives et les érosions débutantes.

4. Biologie :

a. Signes inflammatoires :

Selon l'évolutivité de l'atteinte rhumatismale, les signes biologiques d'inflammation sont plus ou moins accentués: vitesse de sédimentation, hyperalpha-2-globulinémie, hypergamma globulinémie, présence de protéine C réactive, hyper complémentémie.

b. Facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-peptides citrullinés :

Les recherches de facteurs rhumatoïdes par les réactions d'agglutination du latex ou d'hémagglutination de Waaler-Rose sont habituellement positives (85 p. 100 des polyarthrites rhumatoïdes). Il faut exiger un taux de 1/64 pour le Waaler-Rose et de 1/80 pour le latex. Ces réactions ne sont pas spécifiques de la maladie rhumatoïde et un résultat positif doit être interprété en fonction du contexte clinique. Les anticorps anti-peptides citrullinés sont spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde (98% de spécificité) et présents chez 85% des PR avérées. L'association des deux autoanticorps est quasipathognomonique De la PR.

c. Autres anticorps :

D'autres anticorps sont plus rarement rencontrés: anticorps antinucléaires (25 p. 100 des polyarthrites rhumatoïdes) surtout, en général à un taux faible posant parfois des problèmes de diagnostic différentiel.

5. Ponction articulaire :

L'examen du liquide synovial apporte de précieux renseignements. La ponction sera faite avec des précautions d'asepsie rigoureuse.

- Le liquide est souvent de viscosité diminuée.
 - La cellularité est variable souvent entre 5 000 et 50 000 éléments à majorité de polynucléaires. Certains polynucléaires contiennent des inclusions cytoplasmiques arrondies et prennent un aspect en grains de raisins (ragocytes). Un tel aspect n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.
 - Le liquide est riche en albumine et en immunoglobulines.

- Il existe fréquemment des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-peptides citrullinés (mais pas plus fréquemment que dans le sérum).

- Le taux de complément synovial est habituellement effondré, témoin de la consommation intra articulaire des facteurs du complément par les complexes immuns.

6. Biopsie synoviale :

- La biopsie synoviale n'est nullement nécessaire au diagnostic mais peut rendre parfois service dans les formes oligoarticulaires.

- Lorsqu'elle est pratiquée, elle peut montrer plusieurs modifications dont le groupement permet seulement d'évoquer le diagnostic car aucun n'est spécifique de l'inflammation rhumatoïde :

- multiplication des synoviocytes de surface qui s'agencent en 3 à 5 assises cellulaires ; hypertrophie des villosités synoviales ;

- infiltrats cellulaires lymphoplasmocytaires périvasculaires, soit en nappes, soit groupés en nodules lymphoïdes. Il s'agit majoritairement de lymphocytes TCD4+ de type Th1 et Th17 mais aussi de lymphocytes B CD19+ et de quelques plasmocytes CD128+.

- dépôts fibrineux à la surface ou à l'intérieur des franges synoviales.

- foyers de nécrose.

C. forme clinique :

1. forme de début :

a. Symptomatique :

Topographiques : citons les formes de début suivantes:

- début asymétrique monomélique

- début téno-synovial ou bursal: surtout aux mains

- début monoarticulaire (5 p. 100 des cas) touchant surtout le poignet, plus rarement le genou, exceptionnellement la hanche (posant le problème parfois difficile avec une tuberculose: intérêt de la biopsie synoviale)

- début par les grosses articulations des membres (15 p. 100 des cas): genoux, épaules, chevilles, rarement coudes ou hanches.

- début par atteinte isolée des avant-pieds (15 p. 100 des cas), métatarsalgies avec raideur matinale.

Selon l'intensité :

- début aigu (5 à 15 p. 100 des cas) du fait de la brusquerie des signes et l'intensité des phénomènes inflammatoires pouvant simuler un rhumatisme articulaire aigu

- début arthralgique simple, sans gonflement ni enraidissement

- début à type de rhumatisme palindromique
- début extraarticulaire.

b. Après un facteur déclenchant :

- Polyarthrites post-virales : des PR avec FR et ACPA ont été décrites après une infection à PVB19 mais aussi après infection à flavivirus (Chikungunia).
- Polyarthrites post-angineuses posant un problème diagnostique avec le RAA
- Polyarthrites débutant sur une articulation traumatisée posant un problème médico-légal
- Polyarthrites débutantes après une prise médicamenteuse (IFN alpha, anti-aromatases).

2. Formes anatomiques :

a. Destructrices :

- Articulaires, aboutissant parfois dans des formes "historiques" à la main à l'aspect classique de doigts en lorgnette.
- Tendineuses, conséquence d'une ténosynovite négligée ou d'une luxation de la tête cubitale. Un traitement préventif doit permettre d'éviter cette complication.

b. Non destructrices :

Après plusieurs années d'évolution.

3. Formes selon le terrain :

a. Polyarthrite de l'homme adulte :

Elle est rare (20 p. 100 des cas). Souvent atypique dans son début (monoarticulaire). L'atteinte de la hanche y serait plus fréquente.

b. Femme enceinte :

Au cours de la grossesse, la polyarthrite entre en rémission spontanée une fois sur deux. La rechute survient après l'accouchement.

c. Ictère :

Infectieux ou rétionnel, il est également l'occasion d'une rémission spontanée.

d. En cas d'hémiplégie :

Les signes articulaires du côté paralysé vont habituellement régresser.

e. Polyarthrites infantiles et juvéniles :

- La polyarthrite rhumatoïde avec facteurs rhumatoïdes IgM peut survenir chez l'enfant de moins de 15 ans, souvent aux alentours de la puberté, et volontiers chez la fille.
 - Mais l'enfant fait habituellement une maladie différente de celle de l'adulte parce que séronégative.
 - Cette entité est à séparer des autres rhumatismes inflammatoires de l'enfant :
- forme systémique ou maladie de Still.

- forme oligoarticulaire avec anticorps antinucléaires, extensive ou non, et risque d'uvéïte torpide à rechercher systématiquement par un examen bisannuel
- .forme oligoarticulaire avec enthésopathies HLA B27 positive qui se complique volontiers d'une spondylarthrite ankylosante.
- forme associée à un psoriasis cutané.

4. Formes viscérales :

a. Manifestations hématologiques :

Certaines sont fréquentes :

- adénopathies (30 p. 100) dans le territoire des articulations enflammées
- splénomégalie (5 à 10 p. 100), habituellement modérée ;
- anémie normochrome normocytaire, parfois hypochrome, peu régénérative avec fer sérique abaissé et coefficient de saturation de la sidérophylle peu diminué
- hyperleucocytose et hyperplaquettose inconstantes témoignant du syndrome inflammatoire.

D'autres sont plus rares :

· éosinophilie : elle doit faire rechercher une intolérance médicamenteuse ; ailleurs elle témoigne d'une forte évolutivité ;

· leuconéutropénie: exceptionnelle, elle constitue avec la splénomégalie et la polyarthrite un des trois éléments du syndrome de Felty. La polyarthrite évolue souvent depuis plus de dix ans lorsque la neutropénie est découverte; elle est souvent éteinte, laissant des séquelles mécaniques variables. Les manifestations viscérales et cutanées sont fréquentes. La biologie permet de noter une forte séropositivité, la présence presque constante d'anticorps antinucléaires. L'évolution est variable, dominée par le risque infectieux souvent mortel.

· Pseudo-syndrome de Felty consécutif à une lymphoprolifération à grands lymphocytes granuleux (LGL) parfois réversible.

b. Syndrome sec :

- Il associe xérostomie (sécheresse buccale), xérophtalmie (sécheresse des yeux) et polyarthrite.
- Sa fréquence au cours de la polyarthrite rhumatoïde varie selon les tests utilisés pour le mettre en évidence: le test de Shirmer et l'épreuve au rose bengale suffisent en pratique pour le dépister (mais la biopsie des glandes salivaires accessoires, voire la scintigraphie salivaire dynamique permettent d'aboutir à une fréquence du syndrome sec voisine de 50 p. 100 chez les PR). Contrairement au syndrome de Sjögren primitif, les anticorps anti-SSA (Ro) sont rares (5%) et les anti-SSB (La) exceptionnels.

c. Manifestations nerveuses :

Elles sont de plusieurs types :

· Centrales : compression médullaire par dislocation atloïdoaxoïdienne, exceptionnelle alors que le diastasis C1-C2 est très fréquent sur le cliché de profil en flexion. La luxation verticale C0C1C2 est plus souvent à l'origine de complications médullaires graves. Il en est de même des rares dislocations cervicales plus bas situées (C3 à C7).

· Périphériques :

- compression tronculaire dans un défilé: médian au canal carpien, tibial postérieur dans la gouttière rétromalléolaire interne

- multinévrites sensitivomotrices: le tableau est celui de mononévrites multiples, asymétriques, survenant au cours de polyarthrites rhumatoïdes sévères avec nodosités sous-cutanées, taux élevés de facteurs rhumatoïdes et de complexes immuns solubles, parfois cryoglobulinémie et hypocomplémentémie de consommation; certaines formes se rapprochent anatomiquement de la périartérite noueuse;

- polynévrites sensibles pures se traduisant par des paresthésies et une hypoesthésie symétrique en gants et en chaussettes, avec abolition des réflexes ostéotendineux mais sans déficit moteur; il s'agit inconstamment de polyarthrites sévères et l'évolution régressive est possible en quelques semaines ou mois. D'autres formes évoluent comme une multinévrite d'angéite nécrosante.

d. Manifestations cutanées :

· Nodules rhumatoïdes : 10% des PR hospitalisées (donc plus sévères)

· Lésions de vascularite (purpura nécrotique, micro-infarctus digitaux des doigts et des orteils, pulpes et sertissures des ongles): elles peuvent s'observer au cours de polyarthrites sévères, parfois accompagnant d'autres manifestations viscérales (PR maligne).

· Signalons la fréquence des ulcères de jambe.

e. Manifestations oculaires :

· Elles sont dominées par le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire : il se traduit par une xérophtalmie à l'origine d'une kératoconjonctivite fréquente (30 à 40%). Biologiquement il existe souvent des AAN (30%) rarement des anti-SSA (5%). Il est possible d'observer plus rarement des lésions de sclérite rhumatoïde: épisclérite le plus souvent, sclérite dans le cadre d'une vascularite associée, pouvant se compliquer de scléromalacie perforante (exceptionnelle).

· Les autres manifestations oculaires sont le fait de complications des anti-paludéens de synthèse : dépôts cornéens sans gravité, rétinite pigmentaire irréversible exceptionnelle si on respecte la limite de 6 mg/kg/j d'hydroxychloroquine et que le sujet se plie à une surveillance ophtalmologique annuelle.

f. Manifestations pleuropulmonaires

· Les pleurésies rhumatoïdes sont rares. Elles peuvent survenir en l'absence de poussée articulaire. Le liquide pleural est caractérisé par une formule d'exsudat, avec hypoglycopleurie et chute du complément total.

- Les nodules pulmonaires sont exceptionnels (0,4 p. 100), plus fréquents chez l'homme ; ils surviennent dans les polyarthrites sévères après plusieurs années d'évolution. Il s'agit de nodules arrondis ou ovalaires, de siège sous-pleural, de taille variable (0,5 à 3 cm de diamètre), souvent de simple découverte radiographique. Ils sont stables durant de longues années, pouvant disparaître ou confluer, voire s'excaver, posant le problème d'une surinfection.

Ils peuvent se rompre dans la plèvre et créer un pneumothorax. Leur fréquence était toute particulière chez les mineurs atteints de silicose et de polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet). Avec la fermeture des mines, cette entité est devenue exceptionnelle.

- Les alvéolites interstitielles sont plus fréquentes et peuvent se compliquer de fibrose au pronostic sévère quel que soit son type histologique. TDM et EFR avec DLCO sont utiles au dépistage.

- Une bronchiolite oblitérante est parfois constatée aux épreuves fonctionnelles respiratoires en dehors de toute toxicité médicamenteuse.

g. Manifestations cardiovasculaires :

- La péricardite serait fréquente (40%), sans traduction clinique, son dépistage est aidé par l'échocardiographie. Le liquide, rarement étudié, a les mêmes caractéristiques que le liquide de pleurésie. La péricardite clinique est rare (<5%) touchant plus souvent l'homme que la femme. L'évolution vers la constriction a été décrite.

- Le myocarde est en général respecté, parfois à l'origine d'un trouble de la conduction.

- L'endocarde est le siège d'épaississements valvulaires mitroaortiques dépistés par l'échographie car le plus souvent muets cliniquement.

h. Amylose :

- C'est une complication non exceptionnelle de la polyarthrite rhumatoïde. Sa fréquence anatomique (15 p. 100) dépasse la fréquence de son expression clinique. (1 %)

- C'est une amylose hépato-spléno-rénale de type AA

- Elle se révèle habituellement par une protéinurie, voire un syndrome néphrotique qu'il faut savoir différencier d'une complication iatrogène devenue exceptionnelle avec l'abandon des sels d'or et de la D-Pénicillamine.

- La biopsie rénale, rectale, gingivale, ou de glande salivaire accessoire, avec les colorations spécifiques (thioflavine, rouge Congo) permet son diagnostic.

Chapitre II

Traitement :

1. Objectifs thérapeutiques :

C'est pourquoi, la « **task-force** » internationale T2T a élaboré des recommandations autour du concept « **treatto target** ». Ce nouveau concept s'appuie sur 4 principes élémentaires :

1•le traitement de la PR d'un patient résulte d'une décision partagée entre le malade et son rhumatologue ;

2•l'objectif principal du traitement de la PR est d'améliorer la qualité de vie à long terme à travers le contrôle des symptômes, de prévenir les dommages structuraux, et de normaliser la fonction articulaire

3•le contrôle de l'inflammation est la meilleure façon d'atteindre cet objectif ;

4•la mesure de l'activité de la maladie et l'adaptation thérapeutique permettent d'améliorer le pronostic de la PR.À l'instar de l'hypertension artérielle ou du diabète.

Depuis ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques sont devenus plus ambitieux :

- **au tout début** de l'évolution d'une polyarthrite encore indéterminée, l'objectifs de confirmer le diagnostic de PR et instaurer rapidement un traitement de fond.

- **à court terme**, l'obtention d'une rémission précoce .la rémission se définit par une disparition des symptômes et signes d'arthrites, une restauration des capacités fonctionnelles et une régression du syndrome inflammatoire. Afin d'évaluer l'évolution sous traitement, le clinicien dispose d'outils de quantification comme le DAS-28, qui permet de mesurer l'activité de la PR à partir de quatre paramètres simples, aisément obtenus en consultation.

Au-delà de l'amélioration des manifestations articulaires, l'évaluation de la fatigue et de la qualité de vie par certains scores tels que le Health Assessment Questionnaire(HAQ)

- **à moyen terme**, la prévention des érosions et des déformations articulaires est un objectif majeur, pour lequel le rhumatologue dispose d'outils radiographiques (radiographies standard, échographie et IRM) et de scores tels que celui de Sharp modifié par Van Der Heijde, permettant d'évaluer de manière comparative la progression des lésions radiographiques.

La prévention des complications iatrogènes des traitements de fond (et notamment des biothérapies) passe par une information de qualité au patient et à son médecin traitant.

- **à plus long terme**, l'objectif est de prévenir le handicap locomoteur et de réduire la mortalité grâce à une attitude préventive vis-à-vis du risque infectieux et du risque cardiovasculaire Plusieurs études ont montré la survenue d'une progression structurale alors que les patients étaient en rémission clinique signifiant que la clinique n'est pas suffisante à elle seule pour définir la rémission.la synovite mesurée en échographie ou en IRM par la présence d'un signal

doppler ou d'un oedème osseux est hautement prédictive d'une progression radiologique .
L'échographie ou l'IRM étant supérieures à l'examen physique pour détecter une inflammation synoviale, ces 2 examens pourraient être couplés à l'examen physique des articulations pour évaluer l'activité de la maladie, dépister une inflammation infra-clinique et considérer si le patient est en rémission .

2. Moyens :

A. Traitement général :

Trois grandes classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de la PR : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les traitements de fond encore appelés *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) dont il existe deux groupes : les traitements de fond conventionnels (*synthetic*DMARD) et les biothérapies (*biologic* DMARD).

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS sont prescrits en première intention avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère gastroduodéal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à Protons. Les AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) ont une efficacité comparable aux AINS classiques et l'avantage d'une moindre toxicité gastro-intestinale. Leur emploi est cependant limité par un risque cardiovasculaire accru en utilisation prolongée et ce médicament est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accidents cardiovasculaires.

2. Corticothérapie générale :

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire, très souvent prescrit au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte.

Pour certaines aucun bénéfice structural, alors que des études plus récentes l'efficacité structurale à faible dose au cours des PR débutantes, en association avec les traitements de fond.

3. Traitements de fond conventionnels :

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir *l'évolution* de la maladie, mais leur capacité à réduire ou stopper la progression structurale reste controversée.

L'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquénil®) : a une efficacité modeste et une faible toxicité (le risque de rétinopathie impose une surveillance ophtalmologique régulière) ; ce traitement est volontiers utilisé au début de la maladie, souvent associé à d'autres traitements de fond.

La sulfasalazine (SZP)(Salazopyrine®) : utilisée à la posologie de 2 à 3g par 24heures, a une efficacité modeste et des effets indésirables potentiels hématologiques, hépatiques, et plus rarement d'hypersensibilité(possible survenue de DRESS).

Les sels d'or : ont été utilisés depuis les années 1930, mais leur mauvais rapport bénéfice/risques (toxicité cutanée, hématologique, rénale) a conduit à un quasi-abandon de leur prescription de nos jours. Pour les mêmes raisons, les molécules sulfhydrylées (d-pénicillamine, tiopronine) sont exclues des schémas thérapeutiques actuels.

La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) et l'azathioprine (Imurel®) : ne sont encore légitimes qu'en association de traitements de fond, chez des patients ne pouvant bénéficier de biothérapies.

Le méthotrexate (MTX) : à faible dose hebdomadaire est utilisé depuis plus de 30 ans dans la PR, à une posologie variant de 7,5 à 25mg par semaine. Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie, d'intoxication alcoolique chronique et d'insuffisance rénale chronique. De nombreuses études ont prouvé son efficacité au cours de la PR, sur les symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Le MTX est actuellement le premier traitement de fond recommandé devant toute PR débutante, prescrit par voie orale jusqu'à posologie maximale tolérée (20 à 25mg par semaine), associé au début à la corticothérapie. Plusieurs études ont prouvé une efficacité supérieure de la voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) à la même posologie. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : nausées, céphalées, toxicité hématologique, hépatique, pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité), justifiant une surveillance régulière clinique, hématologique et des transaminases. Le MTX est utilisé au début en monothérapie. En cas d'efficacité insuffisante, il est associé à la plupart des autres traitements de fond conventionnels et aux diverses biothérapies.

Le léflunomide (LEF) (Arava®) : est utilisé depuis 2000 à la posologie de 20mg/j per os. Il est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie et d'insuffisance rénale chronique. Les études ont confirmé qu'il avait une efficacité comparable à celle du MTX sur les symptômes et les signes de la PR. Le LEF peut être utilisé en première intention dans une PR débutante ou comme alternative au MTX. Il peut être associé aux diverses biothérapies, avec une efficacité comparable à celle du MTX. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une

contraception et des effets secondaires potentiels : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), la toxicité hépatique, l'hypertension artérielle, l'amaigrissement, la neuropathie périphérique, l'alopécie.

4. Les biothérapies :

Ces médicaments, issus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire.

Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation.

Les anti- TNF α :

Le Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor α), est une cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation.

Le TNF α est libéré par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus, en réponse à inflammation. Sa libération est également stimulée par plusieurs médiateurs, comme l'interleukine-1, l'interleukine-2, et l'interféron.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, un taux élevé en TNF dans les articulations des patients est corrélé à une activité élevée de la maladie. Les anti-TNF diminuent l'infiltration de cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Un traitement par anti-TNF diminue les taux sériques d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP), diminue la vitesse de sédimentation et augmente les taux d'hémoglobine.

D'une manière courante, il existe 2 façons de s'opposer au TNF, soit de le neutraliser après sa production par des anticorps monoclonaux chimériques (Infliximab) ou humanisés (Adalimumab), soit de mimer les cibles du TNF notamment les récepteurs solubles (Etanercept) ce qui revient en fait à une neutralisation du TNF par une molécule qui n'a pas la structure primaire d'une IgG. Les différents anti-TNF sont administrés par voie générale alors que leur efficacité thérapeutique dépend de leur capacité à neutraliser le TNF au niveau de ses zones de sécrétion paracrine.

➤ Trois médicaments sont actuellement commercialisés et disponibles :

1/Infliximab :

L'infliximab (INF) est un anticorps chimérique anti-TNF, IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF. En association au méthotrexate (MTX), l'INF est administré à la dose de 3mg/kg à S0, S2, S4 puis toutes les 8 semaines.

2 /Adalimumab :

L'adalimumab (ADA) est un anticorps monoclonal entièrement humain recombinant qui inhibe de façon spécifique le TNF α , en bloquant l'interaction entre le TNF α et ses récepteurs, et donc la cascade inflammatoire qui en découle. En association au MTX, sa posologie est de 40mg/15jours en sous-cutanée habituellement dans la face externe du haut de la cuisse ou l'abdomen. Si l'ADA est utilisé en monothérapie ou en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/ semaine.

Il peut se présenter sous forme de :

- Seringues préremplies.
- Stylos préremplis.
- Fioles (pour emploi pédiatrique)

3 / Étanercept :

L'étanercept (ETA) est une molécule recombinante fusionnant 2 récepteurs p75 du TNF humain, avec un fragment d'une IgG1 humaine. Elle imite l'action des récepteurs solubles du TNF α et inhibe l'activité du TNF α , bloquant la cascade inflammatoire. Il est administré à une dose de 25 mg x 2/semaine en sous-cutané ou de 50 mg x 1/semaine en sous-cutané.

La démonstration de l'efficacité des anti-TNF α a été faite chez les patients ayant une réponse insuffisante au MTX, situation qui correspond à leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle. Les meilleurs résultats sur les symptômes cliniques et sur la prévention des lésions structurales ont été enregistrés au cours de PR récentes (moins de trois ans), en association avec le MTX,

En l'absence d'essai contrôlé comparant l'efficacité des trois anti-TNF α , il n'y a pas de supériorité démontrée d'un produit par rapport à un autre et donc pas de hiérarchie recommandée de leur utilisation.

L'efficacité clinique d'un anti-TNF α sera évaluée après au moins trois mois d'utilisation à dose recommandée.

Le risque infectieux induit par les agents anti-TNF α doit inciter à la plus grande vigilance. Parmi ces infections sévères, il existe un risque augmenté d'infections bactériennes, principalement broncho-pulmonaires, mais aussi cutanées, urogénitales, articulaires et sur prothèses. Certaines infections virales, et notamment celles dues à VZV et à HSV, sont plus fréquentes et plus graves que dans la population générale. Le risque de tuberculose : il s'agissait de tuberculoses pulmonaires ou extra pulmonaires de présentation souvent atypique, le plus souvent par réactivation d'une tuberculose latente.

Le risque de tuberculose est plus important avec les anticorps monoclonaux (infiximab et adalimumab) qu'avec le récepteur soluble (étanercept). Les recommandations de dépistage et de

traitement prophylactique des tuberculoses latentes émises en 2004 ont considérablement réduit ce risque, mais il est nécessaire de rester très vigilant, surtout chez les sujets à risque de réactivation d'une tuberculose latente (antécédent de primo-infection, tuberculose traitée avant 1970, sujets immigrés provenant de zones endémiques, immunodéprimés, tests tuberculiniques positifs).

Les autres pathologies infectieuses observées sous traitement anti-TNF α incluent d'autres infections sévères (septicémies, légionelloses, listérioses. . .) et des infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose) heureusement très rares.

Le risque d'induction de pathologies malignes par les agents anti-TNF α : Les données les plus récentes indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque global de tumeur solide chez les patients traités, par rapport à la population générale. Une tendance à l'augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires pourrait s'expliquer par un tabagisme plus important chez les patients atteints de PR. L'augmentation du risque de carcinome cutané est diversement appréciée. Quoiqu'il en soit, une surveillance clinique stricte du revêtement cutané est indiquée chez les patients à risque de carcinome cutané, notamment en cas d'antécédents de photothérapie, et chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs (en particulier de la ciclosporine pendant plus d'un an). D'une manière générale, un cancer évolutif ou un antécédent de cancer guéri depuis moins de cinq ans est une contre-indication au traitement par anti-TNF α , d'autant plus qu'il s'agit d'un cancer ayant un potentiel élevé de récurrence ou de métastases.

Le risque d'induction par les anti-TNF α de lymphomes malins non Hodgkiniens : l'augmentation de l'incidence des lymphomes.

Les autres effets indésirables imputables aux anti-TNF α sont très rares : de maladie démyélinisante du système nerveux central (tableaux cliniques proches de la sclérose en plaques) ont été rapportées et un antécédent de sclérose en plaques est une contre-indication au traitement ;

- l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante est moins rare que la survenue d'une insuffisance cardiaque sur cœur sain.
- certains effets « paradoxaux » ont été enfin signalés : psoriasis ou lésions psoriasiformes prenant souvent la forme de lésions pustuleuses palmoplantaires, survenant volontiers dans les trois premiers mois de traitement.
- des poussées d'entérocolopathies inflammatoires ont été rapportées, ainsi que plusieurs cas de granulomateuse d'allure sarcoïdique, soulevant des problèmes diagnostiques difficiles devant des adénopathies médiastinales. Enfin, divers types de vascularites (cutanée leucocytoclasique ou plus rarement nécrosantes) ont été décrites, et des cas de myopathies inflammatoires, guérissant avec l'arrêt du traitement.

La connaissance de ces effets indésirables rappelle la nécessité de respecter les contre-indications des anti-TNF α , de réaliser un bilan préthérapeutique (Tableau) et d'informer le patient et son médecin traitant des effets indésirables potentiels.

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF α .

Interrogatoire

- Antécédents infectieux
- Antécédents néoplasiques
- Infection chronique (VHB, VHC. . .) ou récidivante (herpès)
- Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, diabète, splénectomie. . .)

Examen clinique

- Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur
- Signes d'insuffisance cardiaque

Examens complémentaires

- Systematiques
 - Anticorps antinucléaires
 - Sérologies VHB, VHC, VIH
 - IDR tuberculine (Tubertest 5 unités)
 - Radiographie pulmonaire

Éventuels

- Test QuantiFERON-TB
- Radiographie ou scanner des sinus
- Scanner thoracique
- ECBU

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires : à réaliser avant de débiter le traitement)

Suivi et surveillance des patients sous antiTNF α :

Le suivi des patients, la surveillance de l'efficacité des traitements et de l'apparition d'éventuels effets secondaires doit comprendre :

- Cliniquement : le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS28.
- Biologiquement : une VS, une CRP, un hémogramme, des transaminases, les paramètres de surveillance du traitement conventionnel associé.
- Radiologiquement : des radiographies des mains et poignets de Face, des radiographies des pieds de Face, des radiographies des articulations symptomatiques.

La surveillance clinique et biologique se fera lors des perfusions pour l'infliximab à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois pour l'etanercept et l'adalimumab. La surveillance radiographique sera annuelle, voire plus espacée si la PR est ancienne.

• En cas d'apparition de certains effets secondaires:

1. Apparition d'un syndrome fébrile : Les principales hypothèses diagnostiques à évoquer devant une fièvre sont une infection bactérienne (notamment une tuberculose ou autre) ou virale. On peut évoquer également une réaction d'intolérance au traitement ou un lymphome. Il est recommandé dans ce cas de suspendre le traitement par antiTNF, le temps de faire les explorations et les traitements nécessaires.
2. Apparition d'une dyspnée : Devant une dyspnée chez un patient sous antiTNF, il faut évoquer une réaction d'intolérance au traitement, une décompensation d'une insuffisance cardiaque, une infection bactérienne (tuberculose ou autre) ou virale des voies aérienne supérieures et du poumon. Il faut penser également au lymphome pulmonaire. Enfin, une étiologie non-infectieuse indépendante des anti-TNF, notamment une pneumopathie immuno-allergique au méthotrexate, s'il a été associé à l'anti-TNF peut être responsable sachant que même les antiTNF peuvent être responsables d'une survenue ou d'une aggravation d'une fibrose pulmonaire.
3. Apparition d'une éruption cutanée : Les principales hypothèses diagnostiques à évoquer sont une réaction d'intolérance au traitement, une vascularite ou une infection virale ou bactérienne.
4. Apparition d'une cytopénie : Les étiologies de ces cytopénies sont potentiellement virales, bactériennes, médicamenteuses ou lymphomateuses. Une atteinte centrale (agranulocytose) est possible mais exceptionnelle sous antiTNF. L'imputabilité de l'antiTNF étant souvent peu probable, une réintroduction est envisageable avec une surveillance stricte.

5. Apparition d'adénopathies : Les principaux diagnostics à évoquer dans ce cas sont l'infection bactérienne (surtout une tuberculose ganglionnaire) ou virale, un lymphome ou un néoplasie.

6. Apparition de signes neurologiques : Devant des anomalies neurologiques chez un patient sous antiTNF, on peut évoquer une pathologie démyélinisante ressemblant à une sclérose en plaque, ou une polyneuropathie médicamenteuse (liée à un médicament associé à l'antiTNF) ou une polyradiculonévrite, ou une vascularite.

Dans tous les cas, il est fortement recommandé de suspendre le traitement par antiTNF, le temps de faire les explorations et les traitements nécessaires.

Anti TNF α et chirurgie :

- **Chirurgie programmée** : Le délai d'arrêt doit être d'au moins 2 semaines pour l'étanercept et d'au moins 4 semaines pour l'infliximab et l'adalimumab. Dans tous les cas, la reprise du traitement par anti-TNF ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection, et avec une prudence toute particulière en cas de reprise de prothèse.

- **Chirurgie «en urgence»** : Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les experts recommandent l'arrêt du traitement par antiTNF, puis de discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (péritonite par exemple). Ensuite, une surveillance rigoureuse postopératoire sera de règle. Enfin, la reprise du traitement serait autorisée uniquement après cicatrisation complète (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.

Agents anti-interleukine-1 (IL-1) :

Seul l'anakinra (Kineret®) a l'AMM pour le traitement de la PR, à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée, en association avec le MTX. Amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques. cas d'échec de ceux-ci.

Effets secondaires : une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes.

. Son association à l'étanercept est contre-indiquée.

Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF α .

Le rituximab (RTX) (Mabthéra®) :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 des lymphocytes B, capable d'induire une cytopénie spécifique de cette lignée. Indiqué : PR ayant eu une réponse thérapeutique insuffisante à au moins un anti-TNF α .

L'efficacité clinique et structurale du RTX, utilisé à la posologie de 1000 mg en perfusion intraveineuse à j1 et à j15, associé au MTX. Cette efficacité est cependant retardée (deux à quatre mois) et significativement meilleure dans les PR séropositives (avec facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-CCP) que dans les PR séronégatives. Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 1000 mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois.

Ce médicament est contre indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère. Les effets indésirables du RTX sont les réactions à la perfusion (en grande partie atténuées par une prémédication par méthylprednisolone) et le risque infectieux. Le risque d'infection sévère n'apparaît pas significativement augmenté sous RTX et il n'a pas été décrit de tuberculoses ni d'infections opportunistes. Cependant, la déplétion en lymphocytes B peut exposer à des infections bactériennes parfois sévères (principalement broncho-pulmonaires), surtout chez les patients à risque (BPCO), et d'autant qu'il existe une diminution du taux sérique d'immunoglobulines IgG ou IgM.

Il est recommandé de réaliser, avant tout traitement (et retraitement) par RTX un bilan préthérapeutique comportant un examen cardiovasculaire, une évaluation du risque infectieux pleuropulmonaire, un dosage des lymphocytes B (CD 19 et CD20) et un dosage des immunoglobulines sériques.

L'abatacept (Orencia®) :

Il s'agit d'un modulateur soluble du signal de costimulation CD80/CD 86 nécessaire à l'activation des lymphocytes T.

L'efficacité clinique de l'abatacept à la posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse à j1, j15, j30, puis toutes les quatre semaines associées au MTX, chez des patients atteints de PR ayant une réponse insuffisante à un anti-TNF α , et la réponse thérapeutique clinique se maintient à deux ans de traitement.

L'abatacept est capable de ralentir la détérioration structurale chez des patients ayant une réponse insuffisante au MTX, avec un maintien à trois ans de ce résultat.

La tolérance du traitement paraît remarquable, il n'a pas été observé au cours de ces essais thérapeutiques de tuberculose, ni d'infections opportunistes. Les infections observées étaient principalement bronchopulmonaires, urinaires et cutanées, une faible augmentation du risque

infectieux sous abatacept : cependant, le dépistage des sujets à risque infectieux (antécédents de tuberculose, infection chronique ou récidivante, diabète, BPCO, prothèses, etc.) et la gestion des vaccinations restent de rigueur dans le bilan préthérapeutique.

Il n'y a donc actuellement aucune majoration démontrée du risque de cancer sous batacept.

Le tocilizumab (Ro-Actemra®) :

Ce médicament est le premier anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-6. Prescrit à la posologie de 4 à 8mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse, il a prouvé son efficacité en termes de réponse clinique et de moindre progression radiographique. Son efficacité plus marquée dans les formes récentes de la maladie. L'AMM du tocilizumab en janvier 2009 pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF α . Chez ces patients, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

B. Traitement local :

Des traitements locaux sont parfois proposés :

- Ponctions évacuatrices au niveau d'une articulation.
- Infiltration de corticoïdes.
- Synoviorthèse : Une synoviorthèse consiste à injecter dans l'articulation un produit, chimique ou radioactif, permettant de détruire l'épaississement de la membrane synoviale à l'origine des manifestations inflammatoires.
- La synoviectomie orthoscopique, technique permettant de retirer, la partie ou entièrement, de la membrane synoviale de l'articulation atteinte.

C. Traitement chirurgical :

La chirurgie peut être une aide considérable pour certaines personnes présentant une polyarthrite rhumatoïde. La chirurgie a profondément modifié la vie quotidienne des malades surtout lorsqu'elle est pratiquée précocement. La chirurgie permet par exemple de prévenir des destructions cartilagineuses ou tendineuses, de réparer des tendons ou de remplacer une articulation détruite.

La décision d'effectuer une intervention chirurgicale est prise par une équipe pluridisciplinaire comprenant un chirurgien, un rhumatologue, un radiologue ainsi qu'un médecin de rééducation fonctionnelle.

Principe des différentes interventions :

- Réparation des tendons rompus.
- Poser une prothèse afin de remplacer une articulation.
- Effectuer une arthrodèse en bloquant l'articulation dans une position qui permettra une diminution des douleurs ainsi qu'une certaine amplitude.

D. Réadaptation fonctionnelle :

La réadaptation fonctionnelle fait partie intégrante du traitement de la maladie. Elle complète le traitement médicamenteux. Le recours à la rééducation fonctionnelle doit s'effectuer tout au long de la maladie. La rééducation doit débuter le plus précocement possible. Elle permet de rester autonome et d'être bien intégré dans la vie quotidienne. Ergothérapie, kinésithérapie et appareillage permettent de diminuer les risques d'aggravation et l'apparition des déformations et participent au maintien de la force musculaire en luttant contre l'enraidissement.

La rééducation fonctionnelle protège les articulations et réduit les conséquences du rhumatisme, tout en conservant une activité aussi normale que possible.

- Limiter la survenue des déformations,
- Entretenir la mobilité des articulations.
- Empêcher la raideur.
- Diminution de l'intensité des douleurs.
- Prévention ou traitement des déformations articulaires.

Les techniques utilisées dépendent de chaque personne et de l'intensité du handicap. La rééducation fonctionnelle fait appel essentiellement à la kinésithérapie, l'ergothérapie et la podologie. Le recours aux appareillages est également fréquemment envisagé.

E. Aides techniques :

Une aide technique correspond à un aménagement, un équipement ou un à un instrument permettant de rendre les gestes de la vie quotidienne plus aisés. Elles facilitent les activités en permettant de réduire les douleurs et les contraintes articulaires.

Lors d'une polyarthrite rhumatoïde, il est nécessaire de pouvoir rendre les articulations plus souples en permettant d'effectuer plus facilement les gestes quotidiens. Les aides techniques améliorent également l'autonomie en cas de polyarthrite importante. Une aide technique permet de mieux vivre avec un handicap.

Les aides techniques sont de différents types :

- Les équipements médicaux comme les fauteuils roulant.
- Les installations spécifiques des habitations.
- Les objets de la vie quotidienne comme un ouvre boîte électrique.
- Les objets spécialement conçus pour les personnes présentant un handicap comme une canne.

F.Approche psychologique :

La découverte d'une maladie chronique représente souvent un véritable choc lors de l'annonce du diagnostic. Vivre avec une polyarthrite rhumatoïde nécessite de nombreux renoncements et l'acceptation d'un nouveau mode de vie. Une aide psychologique permet d'apprendre de mieux vivre avec la maladie.

3. Stratégie thérapeutique :

De nombreuses stratégies médicamenteuses ont été proposées: monothérapie séquentielle, escalade ou *step-up*, combinaison thérapeutique d'emblée, désescalade ou *step-down*. Aucune de ces différentes stratégies n'est dans l'absolu supérieure à une autre, car toutes les PR n'ont pas le même potentiel évolutif, ni obligatoirement un pronostic structural péjoratif.

Le choix d'une stratégie doit être individualisé, fondé sur une évaluation préthérapeutique rigoureuse, permettant de quantifier l'activité de la maladie, de prendre en compte les comorbidités, et de recueillir des facteurs de sévérité pronostique (Tableau).

Facteurs pronostiques préthérapeutiques.

Nombre d'articulations douloureuses

Nombre d'articulations gonflées

Intensité du syndrome inflammatoire (VS, CRP)

Présence de facteur rhumatoïde

Présence d'anticorps anti-CCP

Présence d'érosions radiographiques ou échographiques

Score du DAS-28 > 3,2

Score HAQ ≥ 0,5

VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; CCP : peptides cycliques citrullinés.

Pour la biothérapie : Les 2 études « face-face » et les études de comparaisons indirectes montrent qu'il est difficile aujourd'hui de privilégier une molécule par rapport aux autres, sur le seul critère de l'efficacité qui est finalement comparable d'une molécule à l'autre. Quelle que soit la stratégie initiale choisie, la surveillance rapprochée du patient est fortement recommandée, surtout au cours de la première année d'évolution. À chaque consultation, l'évaluation de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement par le recueil des symptômes, l'examen physique et l'évaluation du DAS-28 doivent conduire à adapter sans délai le traitement de fond, en gardant comme objectif la rémission ou tout au moins un faible niveau d'activité (DAS-28 < 3,2). Il faut optimiser chaque thérapeutique, en maintenant notamment la posologie maximale tolérée de MTX et utiliser les combinaisons thérapeutiques éprouvées par de nombreuses études, qui améliorent à long terme le pronostic structural.

3.1. Prise en charge initiale :

Débuter un traitement de fond le plus tôt possible où le traitement a le plus de chances de permettre une rémission rapide et plus durable.

Si la PR débutante est active, sans signes de sévérité, le MTX par voie orale est choisi en première intention, en commençant par 10 mg par semaine, progressivement augmenté si nécessaire jusqu'à 20–25 mg par semaine. En cas de contre-indication au MTX, on peut utiliser le LEF (20 mg/j) ou la Salazopyrine (2 à 3 g/j).

Si la PR est active et comporte des signes de sévérité (signes généraux, manifestations extra-articulaires, lésions structurales radiographiques), une association de traitements de fond doit être prescrite d'emblée : Soit une association de DMARD (par exemple, MTX plus SZP plus HCQ), soit l'association de MTX et d'un anti-TNF α .

La corticothérapie est généralement prescrite au début à dose minimale suffisante pour contrôler les symptômes, en attendant l'efficacité du traitement de fond. Un sevrage de corticoïdes sera proposé dès que cette efficacité sera obtenue. La nécessité de maintenir une dose de corticoïdes égale ou supérieure à 0,10–0,15 mg/kg (corticodépendance) doit inciter à modifier la thérapeutique de fond.

3.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état :

Les prescriptions ultérieures sont fondées sur l'évaluation de l'efficacité du traitement initial (à dose maximale tolérée pendant au moins trois mois), le niveau d'activité de la maladie, l'âge, les comorbidités et les choix du patient.

3.2.1. Si la PR reste modérément active :

Si la PR reste modérément active (3,2 < DAS-28 < 5,1), sans corticodépendance, ni progression radiographique, il est possible de changer le traitement de fond en monothérapie (par exemple remplacement du MTX par le LEF), ou d'associer deux traitements de fond (par exemple MTX

plus SZP ou MTX plus ciclosporine), ou d'utiliser un anti-TNF α en monothérapie ou en association au MTX.

3.2.2. Si la PR reste évolutive :

Si la PR reste évolutive (DAS > 5,1) ou avec une corticodépendance ou une progression radiographique, la meilleure option est l'association MTX plus anti-TNF α . En cas de contre-indication au MTX, il peut être remplacé par autre DMARD (LEF, SZP, HCQ). En cas de contre-indication aux anti-TNF α , le choix peut porter soit sur l'association de deux ou plusieurs DMARD, soit sur un traitement par rituximab ou abatacept, associé au MTX.

En cas d'échec thérapeutique à un anti-TNF α associé à un traitement de fond, différentes options sont possibles :

- augmenter au maximum la posologie de l'anti-TNF α (par exemple infliximab 7,5 mg/kg par perfusion ou adalimumab 40 mg par semaine). Il n'y a pas d'indication à augmenter la posologie de l'étanercept au-delà de 50 mg/semaine.
- proposer une rotation d'anti-TNF α , en changeant son mode d'action (anticorps monoclonal pour récepteur soluble ou inversement) en conservant l'association avec un DMARD. Une seconde rotation (c'est-à-dire l'utilisation d'un troisième anti-TNF α) peut être tentée, mais a cependant peu de chances d'être efficace.
- prescrire un traitement avec rituximab ou abatacept associé au MTX. Le choix entre ces deux molécules, dont l'efficacité a été démontrée pour les PR résistantes aux anti-TNF α , est guidé par les modalités d'administration, les contre-indications, les comorbidités du patient et l'évaluation du risque infectieux.
- le tocilizumab une alternative efficace avec un bon rapport efficacité/tolérance, lors des échecs ou des contre-indications aux anti-TNF α .

3.2.3. La corticothérapie par voie générale :

La corticothérapie par voie générale reste efficace sur les symptômes et signes en phase d'état de la PR, mais son efficacité structurale n'a pas été démontrée. Les recommandations de prescription de la corticothérapie en phase d'état sont :

- soit à posologie faible (0,2 mg/kg par jour) et de manière transitoire pour contrôler les symptômes, en période de poussée et en attendant l'efficacité d'un traitement de fond.
- soit à posologie faible (0,15 mg/kg par jour) et de manière continue, en cas de contre-indication (ou après échec) des traitements de fond et des biothérapies.
- soit à posologie moyenne ou forte (0,5 à 1 mg/kg par jour) en cas de complications extra-articulaire (séríte, vascularite...).

Dans tous les cas, la posologie minimale efficace doit être choisie, en dose unique matinale ou en deux prises quotidiennes.

La durée doit être la plus courte possible et le sevrage complet (après réduction progressive de la dose) doit être l'objectif constant. Toute corticodépendance (impossibilité de diminuer la Posologie de prednisonne à moins de 0,1 à 0,15 mg/kg par jour) doit faire envisager une modification du traitement de fond qui devra permettre la réduction ou le sevrage complet. La prévention des complications cardiovasculaires, métaboliques et osseuses doit être systématiquement envisagée dès que la durée de la corticothérapie dépasse trois mois.

3.2.4. Lorsque la PR atteint un faible niveau d'activité :

Lorsque la PR atteint un faible niveau d'activité (DAS-28 < 3,2), une désescalade est possible, en commençant par réduire, puis interrompre les AINS et la corticothérapie, puis en diminuant progressivement la posologie de la biothérapie (plutôt que les autres DMARD) avec une surveillance semestrielle du patient. Si la rémission se maintient, un arrêt total du (ou des) traitement de fond peut être tenté, en prévenant le patient qu'une rechute est toujours possible.

3.3. Surveillance du patient traité :

Le suivi de tout patient traité pour une PR doit comporter l'évaluation régulière de l'état clinique, du DAS-28, et de la tolérance des traitements. Le contrôle « serré » recommandé pendant les premières années d'évolution pourra être progressivement relâché si un faible niveau d'activité ou une rémission ont pu être obtenus.

Des radiographies des mains, des poignets et des pieds seront demandées tous les six mois la première année, puis tous les ans pendant trois à cinq ans, permettant d'évaluer la progression radiographique. Il faut également dépister les éventuelles manifestations extra-articulaires muqueuses (syndrome de Gougerot-Sjögren), cutanées (nodules, purpura. . .), viscérales (pleuropulmonaires, cardiaques, neurologiques, rénales) et évaluer périodiquement le retentissement fonctionnel global de la maladie par l'interrogatoire ou le score HAQ.

3.3.1 La prise en compte du risque infectieux :

Elle est fondamentale au cours de la PR car il s'agit d'une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les traitements de fond par HCQ et SZP ne sont pas associés à une augmentation significative du risque infectieux. Ce risque apparaît faible avec le LEF. Le MTX peut être à l'origine de pneumopathies aiguës ou subaiguës, dont la nature infectieuse ou immunoallergique peut être difficile à prouver. Le risque infectieux est en revanche bien établi pour la corticothérapie et les anti-TNF α , et plutôt moindre avec le RTX, l'abatcept et le tocilizumab, à condition d'avoir exclu les patients à risque infectieux élevé.

Il est donc recommandé de proposer avant de débiter le traitement de fond la mise à jour des vaccinations pour les vaccins vivants (varicelle, fièvre jaune si nécessaire, rougeole, oreillons, rubéole [ROR]). Le vaccin antigrippal est à proposer annuellement.

Le vaccin antipneumococcique (Pneumo-23) est actuellement recommandé chez tous les patients sous corticoïdes, MTX, LEF et toutes biothérapies, a fortiori s'il s'agit de patients à risque (insuffisance respiratoire, BPCO, diabète, insuffisance cardiaque, splénectomisés), et doit être renouvelé tous les cinq ans. Par ailleurs, il est indispensable de bien informer les patients et leurs médecins traitants de la vigilance nécessaire devant tout symptôme suggestif d'un évènement infectieux, survenant chez un patient traité par biothérapie, qui doit conduire à interrompre transitoirement le traitement (ou à différer la prochaine administration), à traiter activement ce processus infectieux, et à ne reprendre la biothérapie qu'après la guérison de l'infection.

3.3.2. Le risque d'ostéoporose :

Il est globalement doublé chez les patientes souffrant de PR et l'ostéoporose aggrave les destructions articulaires. Le mécanisme de l'ostéoporose est multifactoriel, la perte osseuse résultant de la réduction de la mobilité, de l'activité inflammatoire de la maladie et de la dose cumulée de corticoïdes

Toutes les patientes devraient bénéficier d'une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose (antécédent maternel ou personnel de fracture, ménopause précoce, corticothérapie, faible poids, tabagisme, alcoolisme), d'un dosage la 25(OH) vitamine D, et d'une ostéodensitométrie de référence. De manière consensuelle, le traitement de l'ostéoporose doit associer une activité physique régulière, un apport minimum de calcium (1 g/j) et de vitamine D et la prescription d'un bisphosphonate hebdomadaire (risédronate, alendronate), mensuel (ibandronate), voire annuel (zolédrone). En cas d'intolérance ou d'inefficacité, les médicaments ostéoformateurs (tériparatide, ranélate de strontium) sont une alternative logique et efficace pour réduire le risque fracturaire.

3.3.3. La morbidité cardiovasculaire :

L'inflammation systémique chronique et la corticothérapie au long cours sont deux facteurs identifiés de lésion endothéliale et d'athéromateuse précoce. Il a même été établi que la PR représente par elle-même un facteur de risque cardiovasculaire, équivalent à celui du diabète de type 2. De plus, il semble exister une corrélation entre le risque d'évènements cardiovasculaires et les manifestations extra-articulaires de la PR.

Il est donc nécessaire, chez tous les patients, de dépister les facteurs de risque cardiovasculaires, d'en mesurer l'importance par certains outils d'évaluation comme le QRISK2 et tenter de les supprimer, ou de les contrôler. La prescription de statines peut trouver ici une double légitimité, en raison de leurs effets hypolipémiant et anti-inflammatoire. Enfin, l'arrêt du tabac doit être fortement recommandé chez le patient atteint de PR, car il permet de supprimer un facteur de risque cardiovasculaire majeur et s'accompagne d'une diminution de l'activité de la maladie.

Approche pratique

Introduction

- L'avènement de la biothérapie a révolutionné le traitement de la PR, et change radicalement le devenir de cette maladie.
- Ce médicament issu d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR. dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire.
- Actuellement il est nécessaire d'identifier précocement les patients à risque d'évolution vers une PR sévère. Pour une prise en charge adéquate et précoce (une biothérapie).

Objectif

Recenser dans le service de rééducation CHU TLEMCEM les patients atteints de PR mis sous adalimumab, suivre leur évolution dans le temps et évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

Cas clinique :

Patiente G-A âgée de 36 ans originaire est demeurant a sabra, mariée et maire de deux enfants, comptable de profession, droitrière, assure habitant au rez de chausser, admise a notre service pour la prise en charge d une polyarthrite rhumatoïde.

Antécédents :

✓ Personnel :

- **Médicaux** : PR depuis 06 ans.
- **Chirurgicaux** : 02 césariennes.

✓ Familiaux :

- **Médicaux** : _ mère : PR+HTA+diabète.
_ Frère : asthmatique.
- **Chirurgicaux** : _ mère : cholécystectomie.
_ Frère : hernie diaphragmatique.

Histoire de la maladie :

Le début remonte à 06 ans marqué par l'apparition des douleurs en fin de nuit (a partir de 4h du matin),suivie d'une raideur (tous les matin pendant une heure), siégeant principalement aux articulations métatarsophalangiennes , métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales des deux pieds et des deux mains ce qui a motivé la patiente à consulter chez un médecin interniste ou le diagnostic du PR a été posé .La maladie a coïncidée avec la grossesse et donc l'abstention thérapeutique,(traitement du fond).

Après l'accouchement la patiente mise sous corticothérapie pendant 04 ans au moment des poussés.

La corticothérapie seule ne suffit pas, donc un traitement de fond est rajouté : MTX 06 CP (+ CTC 15 mg) pendant 02 ans sans arrêt.

Mais la maladie reste active et sévère d'où l'indication d'un anti TNF α est nécessaire : patiente admise a notre service pour des cures d' humira.

Bilan biologique :

VS : accélérée

CRP : (+)

Facteur rhumatoïde : (+)

Anti CCP : (+)

Bilan fonctionnel :

DAS28 :6.79

HAQ : 1.625

Critère d'évaluation :

| | DAS28 | HAQ | NAD | NAG | EVA DLR | EVA FATIGUE |
|---------|-------|-----|-----|-----|------------|----------------|
| 03 mois | 5.34 | 1.5 | 01 | 10 | 08 | 06 |
| 06 mois | 4.68 | 01 | 02 | 08 | 05 | 03 |
| 12 mois | 2.13 | 0 | 00 | 00 | 00 | 00 |

- ❖ les événements indésirables : anémie a 9.6 g/l.
- ❖ on note une dégression des CTC jusqu' a 5 mg puis un arrêt progressif.

Discussion :

L'étude démontre une réponse clinique aux agents biologiques chez la patiente qui a une réponse insuffisante au traitement de fond conventionnel (synthetic DMARD).

Conclusion :

Notre courte expérience dans la pris en charge de la PR par la biothérapie (anti TNF), nous a permis d'observer une bonne réponse : faible niveau d'activité de la maladie.

La persistance de la rémission sera jugée dans le temps.