



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA POPULATION
CHU DE TLEMCEM TIDJANI DAMERDJI
SERVICE DE MEDECINE INTERNE
CHEF DE SERVICE : PR. KENDOUCI.



Rapport de stage pour l'obtention du doctorat en médecine

THÈME :

la poly arthrite rhumatoïde

Présenté par :

BARDI RACHIDA

Année universitaire 2009-2010

Boit: 524/616-42/01

sommaire

-Introduction.

-Historique.

-Épidémiologie.

-Physiopathologie : Phase de déclenchement de la maladie
Phase de l'inflammation de la synoviale

-Clinique :

La PR au debut : 1) Mode de début

2) Examen complémentaire

3) Diagnostic de la PR au début

4) Diagnostic différentiel

PR en phase d'état : 1) Aspect clinique

2) Aspect radiologique

3) Manifestation extra-articulaires

4) Mortalité et PR

-Evaluation de la PR : Evaluation de l'activité de la maladie :critère ACR
ADS

Evaluation de la capacité fonctionnelle et la qualité de
vie:HAQ

-Traitement : Règle d'hygiène de vie

Ergothérapie

Chirurgie

Medicamenteux : symptomatique

De fond : classique

Nouveaux traitement :anti TNF

antilymphocyte :Mabthera

-Cas clinique

-Conclusion

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR): est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chronique comme beaucoup des maladies auto immunes.

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant

C'est une affection polyfactorielle relevant de facteurs psychologiques; endocriniens ; environnementaux ; génétique et immunologique.

Les facteurs génétiques ne représentent que 30%des facteurs favorisant la PR. C'est l'importance des facteurs environnementaux qui explique peut-être les différences de prévalence de la PR selon les pays.

HISTORIQUE

La PR était au paravent appelé polyarthrite chronique évolutive ou polyarthrite chronique rhumatismal.

La polyarthrite rhumatoïde a été adoptée par les rhumatologues français parce qu'elle ressemble à la dénomination anglaise arthrite rhumatoïde (rhumatoïde arthritis).

Des premières descriptions de la maladie se trouvent dans la thèse de LANDRE -BEAUVAIS en 1799 et dans celle de CHARCOT (1853) celui-ci ma distingue nettement de la goutte mais mal des arthroses dont elle sera séparée au début de XX siècle notamment grâce aux travaux anatomique des allemand -HAFFA ET WOLLENBERY(1908) et des américaines NICOLAS ET RICHARDSON (1909).

La dénomination de PR ne s'applique qu'aux sujets le plus de 15 ans.

Avant cet âge; l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de Still).

EPIDEMOLOGIE

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables pour de nombreuses raisons: la PR est une affection hétérogène ; il n'ya pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de la PR à sa phase de début.

Des critères de classification ont varié dans le temps (critère de l'ARA en 1958 ; critère de Rome ; critère de New York puis critère de l'American collage of Rhumatology (ACR) révisé en 1987).

Les critères de ACR 1987 sont assez satisfaisants (tableau I).

Tableau I: Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'American College of Rheumatology en 1987.

1. Raideur articulaire matinale de durée > 1 heure
2. Gonflement des parties molles, touchant au moins 3 articulations simultanément.
3. Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignet, MCP ou IPP*), observé par un médecin.
4. Atteinte articulaire simultanée symétrique
5. Nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses faces d'extension, régions juxta-articulaires).
6. Sérologie rhumatoïde positive
7. signe radiologique : des mains (IPP*, MCP*) et poignets a type d'érosions ou de déminéralisation touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante.

Quatre critères sur 7 présents permettent un diagnostic de PR. Pour les critères 1 à 4 une durée *minimum de 6 semaines est exigée.*

***MCP** : articulations métacarpo-phalangiennes ;

***IPP** : articulations inter phalangiennes proximales ;

***MTP** : articulations métatarso-phalangiennes.

La PR est présent dans le monde entier :

EN AFRIQUE: dans certains ethnies sud –africaines la PR est particulièrement fréquente (3.3%) mais ceci uniquement en milieu urbain; alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale.

Sa prévalence est particulièrement élevée dans certain population ou le taux de consanguinité est important comme les Indiens, Chippewa (55.3%), YAKIMA(6 %),PIMA(5.3%).la PR est rare en chine à la fois en milieu rurale et urbain.

EN France: une étude récente estime que la prévalence générale de la PR oxille, selon les pays, entre 0.3 et 0.8 % de la population adultée tous sexe confondu.

La PR peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 à 60 ans elle est à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au de 70 ans.

La PR est 2 à 3 fois plus fréquente chez les parents du sujets atteints, sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 % et chez jumeaux di zygotés de 5 à 10 %.

L'incidence de la PR a fait l'objet de diverses études qui donnent pour des raisons méthodologique, des résultats extrêmement variables. Ils témoignent d'une diminution récente de l'incidence de la PR, aussi bien aux Etat unis qu'en Europe ce qui est pourrait être lié au développement de la contraception orale ou à une amélioration des conditions d'hygiène de vie avec diminution de nombreuses maladies infectieuses mais cet te baisse pourrait aussi n'être qu'un artéfact lié aux difficultés méthodologiques des études épidémiologiques.

Ces maladies posent un véritable problème de santé publique. Plus de la moities des malades se voient obliger d'arrêter toute l'activité professionnelle au moins de 5 ans après le début de la maladie, et dans 10%des cas, la PR engendre une invalidité grave au moins de 2 ans.

La durée de vie des malades atteints est à la moyenne réduite de 5 ans.

PHYSIOPATOLOGIE

La PR est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle parfois majeure. Malgré le progrès considérable ont été faits dans la compréhension physiopathologique de cette maladie, son origine reste toujours inconnue

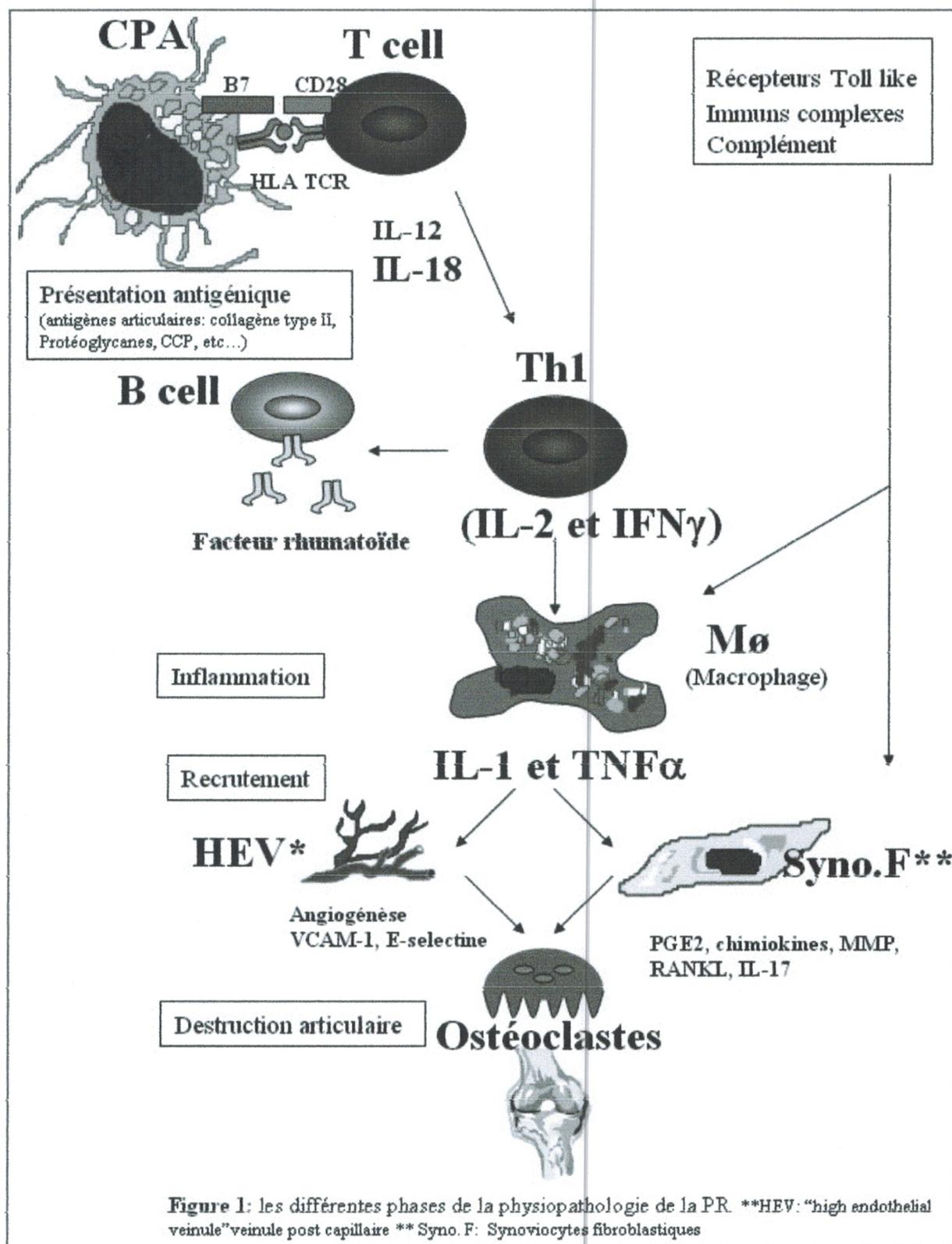
Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de cette maladie entraînant une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée en particulier de la membrane synoviale.

Cette synoviale est une structure mince habituellement pauci cellulaire avec une couche bourdante c.à.d. proche de la cavité articulaire.

La synoviale rhumatoïde est par contre infiltré par des cellules comprenant principalement les lymphocytes Tcd4, lymphocyte B et des macrophages qui s'organise en agrégat lymphoïde avec parfois des centres germinaux dont la structure rappelle celle d'un ganglion. Elle se caractérise par une prolifération de la couche bourdante qui est composé des synoviocytes et des macrophages mais aussi par une prolifération importante de neovaisseau.

La PR est classé parmi les maladies auto-immunes en raison de la présence d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde mais aussi l'anticorps antifillagrine.

Figure 1 : le déclenchement de la PR pourrait faire intervenir l'immunité innée et/ou l'immunité acquise. L'activation des Toll Like receptors stimule les cellules dendritique, les synoviocytes, les macrophages. L'activation des lymphocytes T dépendrait de la reconnaissance d'un antigène présenté par les CPA. dans les deux cas, ceci aboutirait a l'activation des lymphocytes T en lymphocytes Th1.ces lymphocytes stimulerait par l'intermédiaire de cytokines les synoviocytes et les macrophges.les molécules (cytokines, enzymes) produites par ces cellules activerait les osteoclastes.ces ostéoclastes sous l'effet de RANKEL serait active et interviendrait dans la destruction osteoarticulaire



Schématiquement on distingue 3 phases.

1 - La phase de déclenchement de la maladie:

‣ *Les facteurs hormonaux:*

La plus grande incidence de la PR chez la femme avec sex ratio d'un homme pour 4 femmes suggérant l'implication des facteurs hormonaux.

Les études épidémiologiques sont intéressés par l'influence d'une part des facteurs hormonaux:

- Endogènes: par une hypo -androgénie relative chez la femme mais aussi chez l'homme atteint de la PR avec un taux de testostérone et dehydro-pianoandrosterone plus bas.
- Et exogènes: que se soit la pilule contraceptive ou le traitement hormone substituf ne modifie pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité.
- Et d'autre :

La grossesse: au cours duquel le risque de développer une PR est faible tandis que dans l'année qui suit le post partum, le risque est nettement élevé

L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque responsable de l'incidence plus élevée dans le post partum.

‣ *Les facteurs génétiques:*

Dans nos population la PR est associée aux allèles HLA-DRB1 (0401, 0404, 0101).

Les molécules HLA ont une structure dimérique composé de chaîne peptidiques alpha et beta, avec un site de liaison pour les peptides antigéniques, elles se caractérisent par une séquence commune d'acide aminée situé entre les position 70 et 74 de la chaîne et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique, cette séquence commune appelée aussi epitope partagé pourrait être au cour de la réaction auto-immune médie par les lymphocyte T.

Trois modèles ont été proposées:

✚ Epitope partagée : pourrait reconnaître un peptide de soi et favoriser dans le thymus : la persistance d'un clone de lymphocyte T auto réactif par sélection clonale positive ce clone

T auto-réactif pourrait dans certain condition être activé et déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide de soi.

✚ L'épitope partagé: se lierait spécifiquement avec l'antigène responsable de la PR.

✚ L'épitope partagé: interagit avec un peptide antigénique exogène mais ayant une structure voisine a un peptide de soi cette théorie est dite de mimétisme moléculaire. Exemple: Virus EB.

L'allèle HLA DRB104 est pratiquement constamment retrouvée ds la PR agressives, avec dégradation ostéoarticulaire plus précoce et plus importantes.

L'allèle HLADRB101 semble également associe aux PR sévères mais plus faiblement

D'autre polymorphisme génétique ont été décrit pour des gènes dans la présentation antigénique comme HLA-DM les récepteurs des Ig ou gène codant des cytokines TNF, IL14, IL10.

Ces polymorphismes génétiques représentent des facteurs pronostiques de sévérité.

✚ *Les facteurs environnementaux:*

Les agents infectieux: viraux (Epstein Baar), bactériens (Ecoli) et mycobactéries ont été incriminé dans le déclenchement de la PR.

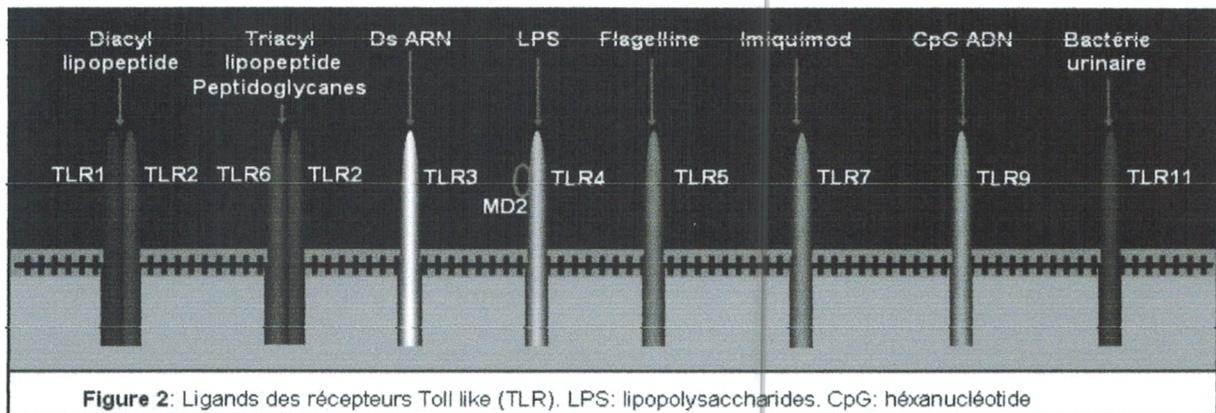
Une infection commune sur un terrain prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certain composant de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation.

La protéine du choc thermique HSP65 à une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme de cellule bordante.HSP70 d'ECOLI est reconnue par l'épitope partagé de la molécule HLADR.

Ces agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs TOLL LIKE (TLRs) qui appartiennent à la famille des récepteurs PR (Pattern recognition receptors) exprimé à la membrane des cellules dendritique, des macrophages, polynucléaires neutrophile et aussi les mastocytes.

Ces TLRs appartiennent a la famille des récepteurs de l'IL-1 et possèdent chacun leur ligand. Voire figure2.

NB : les récepteurs Toll Like 2 et 4 sont plutôt observé sur les synoviocytes de type macrophagiques tandis que les récepteurs type 2 et 3 sur les synoviocytes fibroblastique quant aux récepteurs TLR3 et 7 leur expression prédominerait au niveau des cellules dendritiques



Autres: - Statuts sociale.

- La vie urbaine: par rapport au mode rurale.

- Le régime alimentaire : a été incriminé sans qu'elle soit formelle ; de nombreuses études ont montré que le risque de PR était multiplié par trois chez les gros consommateurs de protéines par comparaison aux faibles consommateurs, les apports en vitamine D étaient faiblement associés à ce risque. La fréquence de la PR est plus faible dans les pays méditerranéens ou l'on consomme moins de viande rouge, un régime de type méditerranéen (riche en fruits et en légumes, pauvre en viande rouge) améliore les symptômes de la maladie, ainsi une augmentation élevée de viande rouge augmente le risque de la PR.

C'est pourquoi il est recommandé de conseiller aux patients atteints de PR une diminution de leurs apports en viande rouge ne serait-ce que pour diminuer la morbidité cardio-vasculaire qui est augmenté chez les poly arthritiques.

- En relation avec le SNC : ils sont fondé sur la fréquence du début de la PR après un choc psychoaffectif (accident, deuil, stress...) ; qui peut aussi intervenir ds le déclenchement de poussée évolutive de la maladie.

- Tabagisme:

Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteurs rhumatoïdes des (FR), ce qui permet de conclure que le tabagisme augmente le risque de développer une PR.

En effet plusieurs études ont souligné le lien potentiel entre l'intoxication tabagique et l'existence d'un FR conforté par la corrélation entre le FR et les taux sériques de thiocyanates et de nicotine

2 - Phase de l'inflammation de la synoviale:

Implique de nb acteurs cellulaire, extra cellulaire et intra cellulaire.

- **Les acteurs cellulaires:** le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tricellulaire:

Cellule présentant l'antigène : les macrophages, lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capable de présenter un antigène aux lymphocytes T en exprimant a la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II (qui sont indispensable au déclenchement de la réaction immunitaire medie par les lymphocytes T)

Les CPA ne sont pas toute doué du pouvoir de phagocytose, mais elles ont un point commun qui leurs aptitude a l'endocytose des molécules extracellulaires, et a protéolyse de ces molécules au niveau endo-lysosomiale.

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelle du système immunitaire et sont supposé être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR.

Dans la synoviale rhumatoïde ,les CD sont trouvés principalement au niveau des agrégats lymphocytaires et en périphérie des vx suggérant que les CD proviennent de sg périphérique .les chemiokine capable d'attirer les cellules dendritique et en abondance ds la synoviale.

Les CD pourrait participer a la pérennisation de l'inflammation par un défaut de la régularisation antigénique. Ainsi un défaut d'apoptose des CD favorisé par des facteurs anti-apoptotique présent ds l'environnement synoviale pourrait prolonger anormalement leur durée de vie.

Aussi les CD ont un rôle d'éducation du lymphocyte T régulateur CD4+, CD20+ pour envoyer message de régulation.

Lymphocyte T :

Après reconnaissance d'un antigène les lymph naïfs se différencient en lymph T producteur d'interféron (INF γ) et IL2 ou encore IL17 .cette réponse est dite de type Th1(par opposition a une réponse de type Th2 par production IL4).

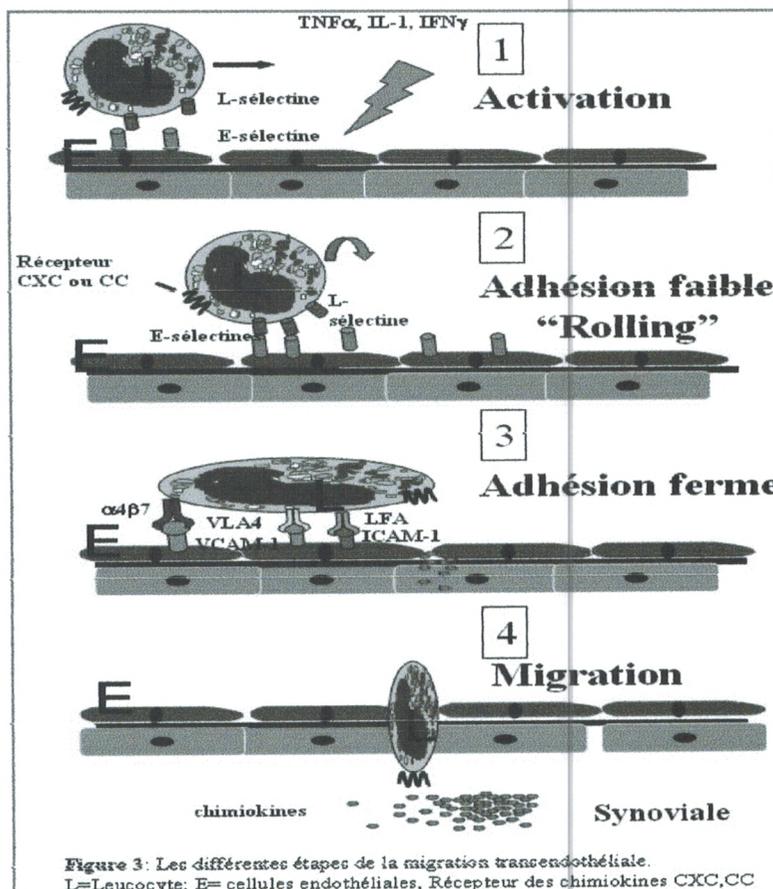
Dans la synoviale rhumatoïde : les lymph Th1 sont abondantes.

Ces lymph sont recruté de sg périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à follicules des ggs lymphoïdes avec la présence des veinules post-capillaire (High endothéliale venule HEV)

Ces lymph T sont peuvent être activé a nouveau par les CPA sous contrôle des lymphT régulateur CD4, CD25.

Au cours de la PR les patient n'ont pas un déficit quantitatif en T regulatateur mais plutôt de T défaillant(l'administration des anti TNFa aux patient atteint de la PR rendre la sensibilité des T reg en rencontre des autoAg

Les lymph T activée interagissent avec les cellules endothéliales produisent qui composent l'endothélium des veinules post capillaire.



La stimulation des cellules endothéliales avec des cytokines pro inflammatoires induit l'expression membranaire de molécules d'adhésion. La liaison des leucocytes circulants avec les cellules endothéliales s'effectue d'abord grâce aux sélectines. Les L-sélectines exprimées sur les leucocytes vont interagir avec les **E- sélectines** présentes sur les cellules endothéliales. Les liaisons entre E et L-sélectines sont de faible affinité et n'immobilisent pas complètement les leucocytes qui continuent de rouler sur l'endothélium. Cette première étape s'appelle le « **rolling** ». D'autres molécules d'adhésion sont ensuite exprimées par les cellules endothéliales telles qu'ICAM-1 ou VCAM-1 qui créent avec leurs ligands respectifs (LFA1, VLA4) des liaisons de plus forte affinité. Les molécules d'adressage comme $\alpha 4\beta 7$ favoriseraient le recrutement spécifique dans la synoviale. Les leucocytes sont alors immobilisés et vont ensuite traverser la paroi du capillaire par diapédèse. Les leucocytes sont attirés vers un site spécifique par des chimiokines selon un gradient de concentration. L=Leucocyte; E= cellules endothéliales, Récepteur des chimiokines CXC, CC.

Synoviocytes:

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale avec 2 types: macrophage et les synviocytes fibroblastique

Les synoviocytes macrophagique activé par les lymph T représentent les véritables moteurs de la réaction inflammatoire en produisant 2 types de médiateurs:

- **Primaire** : Pg ;leucotriene les radicaux libre,enzyme des granules participe a la destruction importante des tissus
- **Secondaire** : requérant synthèse protéique : cytokine proinflammatoire IL1 TNF α joue un rôle clef ds la réactions inflammatoire locale et systémique car elle sont capable d'induire la synthèse des médiateurs primaires grâce a des système autocrine et par action sue les chondrocytes, cellule endotheliales, synoviocyte

Lymphocyte B:

Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritable CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet, grâce aux facteurs rhumatoïdes membranaires ils captent très efficacement des complexes immuns.

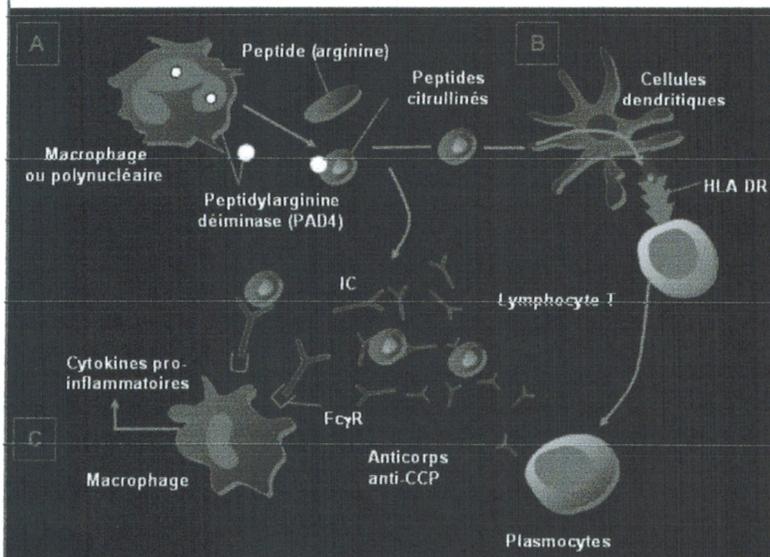
Les antigènes présents dans ces complexes immuns pourraient subir un apprêtement avant

d'être présentés par les molécules HLA-DR. L'implication des lymphocytes B dans la présentation antigénique est supportée par l'augmentation de l'expression des molécules HLA-DR observée à la surface des lymphocytes B présents dans la synoviale rhumatoïde. L'analyse du répertoire des lymphocytes B synoviaux a révélé qu'ils étaient activés dans la membrane synoviale. Les lymphocytes B produisent certains auto-anticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-collagène.

D'autres auto anticorps pourraient intervenir dans la pathogénie de la PR comme *BiP* (*immunoglobulin heavy gene binding protein*), human RNP-33 (RA33). Cependant ces anticorps ne sont pas spécifiques de la maladie. Par contre, les anticorps dirigés contre des protéines citrullinées produites par déimination de résidu arginine par une peptidylarginine déiminase (PAD), sont plus spécifiques de la PR. Les anticorps anti-CCP (citrullinated cyclic peptide) reconnaissent également les résidus citrullinés de protéines comme la fillagrine, le collagène ou la fibrine.

Dans le modèle d'arthrite au collagène, des anticorps *anti-CCP* dirigés contre du fibrinogène citrulliné sont capables d'induire une arthrite plus sévère.

Anti-CCP : témoins d'une réponse immunitaire spécifique ou non spécifique ?



- A :** un polymorphisme de PAD4 peut augmenter l'expression de peptides citrullinés dans la synoviale
- B :** réponse immunitaire spécifique, restreinte par HLA-DR, dirigée contre les peptides citrullinés
- C :** formation d'immun-complexes (IC) synoviaux non spécifiques (comme avec d'autres anticorps) entraînant une réponse immunitaire non spécifique

figure04

▸ *Les acteurs intercellulaires: cytokines*

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers' intercellulaires appelés cytokines.

Il existe quatre grandes familles de cytokines: les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance et les chimiokines. Ces cytokines jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée et acquise.

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires. Paradoxalement, les cytokines produites par les lymphocytes de type Th1 (IL-2 et IFN γ) ne sont trouvées qu'à de faibles concentrations dans les articulations de PR

Seule l'IL-17 qui est une cytokine produite par les lymphocytes T CD4+ Th1 et Th0 est plus exprimée dans le liquide articulaire des patients atteints de PR que d'arthrose. (Les lymphocytes T produisant l'IL-17 sont également appelé Th17).

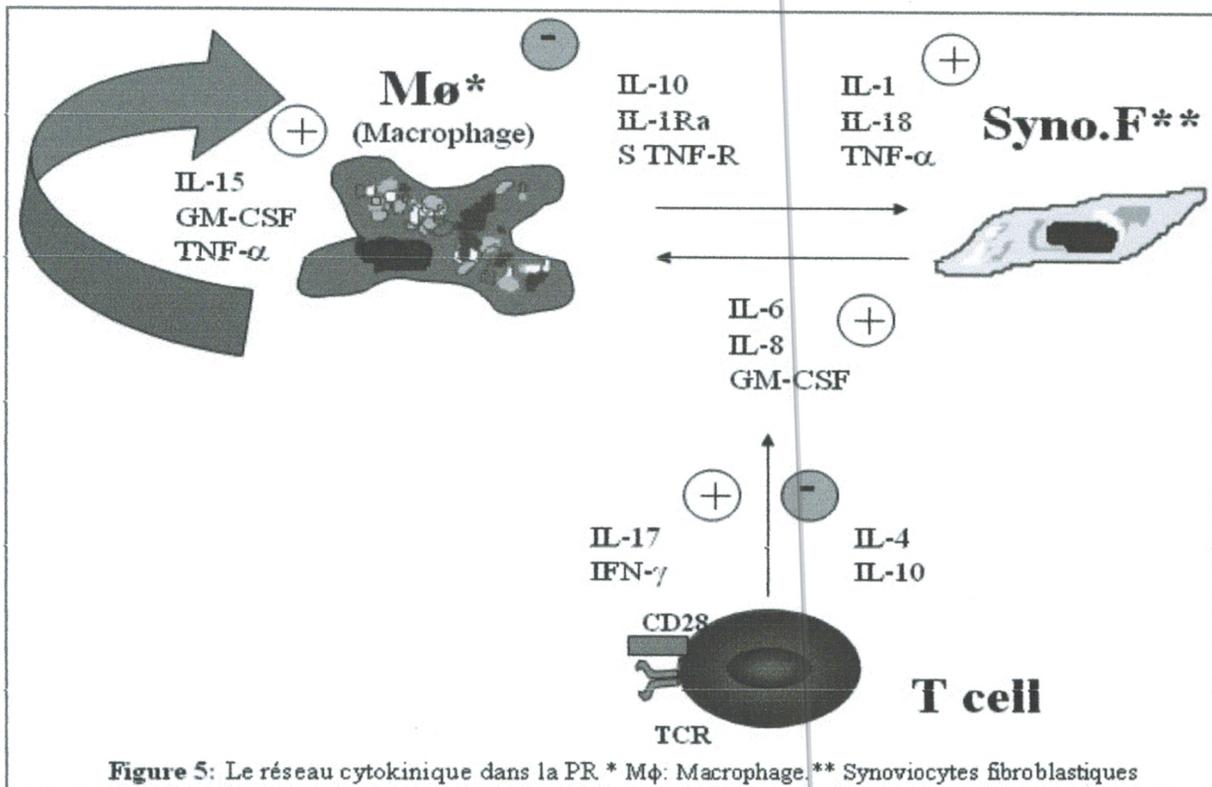
L'IL-17 a des propriétés pro inflammatoires et également prorésorptives qui en font une cible de choix.

L'IL-15 est un puissant stimulant de la production d'IL-17 par les lymphocytes

Les cytokines produites par les synoviocytes telles que le TNF α , l'IL-1, l'IL-15, l'IL-18, l'IL-6 mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR. L'IL-1- β et le TNF α sont des médiateurs clefs de l'inflammation. Ils contrôlent la production de nombreuses cytokines comme le Fibroblast growth factor, le Vascular endothelial growth factor et les chimiokines mais aussi des molécules d'adhésion qui interviennent également dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogénèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. Le rôle central de ces deux cytokines dans la pathogénie de la PR a été démontré ces dernières années avec l'utilisation des traitements capables de les neutraliser. Ces traitements anti-TNF α et anti-IL1 ont montré une efficacité anti- inflammatoire remarquable en réduisant l'angiogénèse et l'infiltrat inflammatoire dans la synoviale.

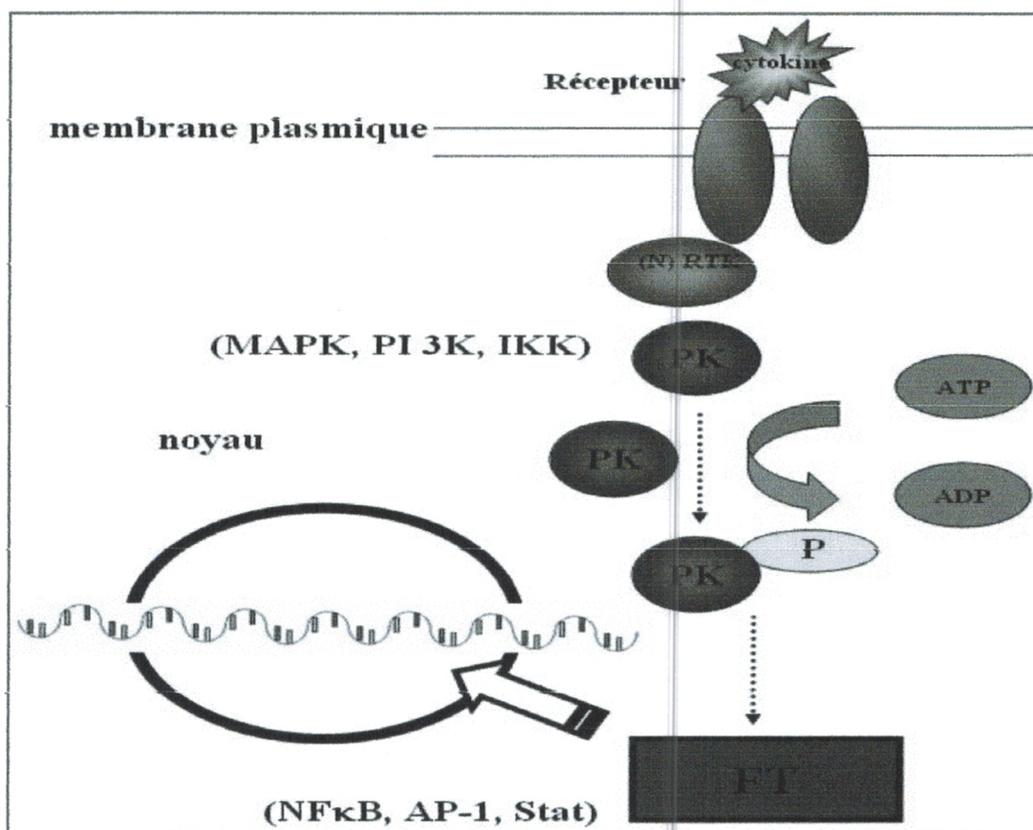
donc: Les lymphocytes T activent les cellules synoviales résidentes par les cytokines IFN γ et IL-17. Les synoviocytes, les macrophages et les cellules dendritiques produisent des cytokines capables de stimuler ou d'inhiber les cellules résidentes présentes dans la synoviale.

Voir figure 5: Les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires sont respectivement indiquées par les signes + et -. IL=Interleukine, GM-CSF= granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL-1Ra= antagoniste du récepteur de l'IL-1, sTNFR= récepteur soluble du TNF α .

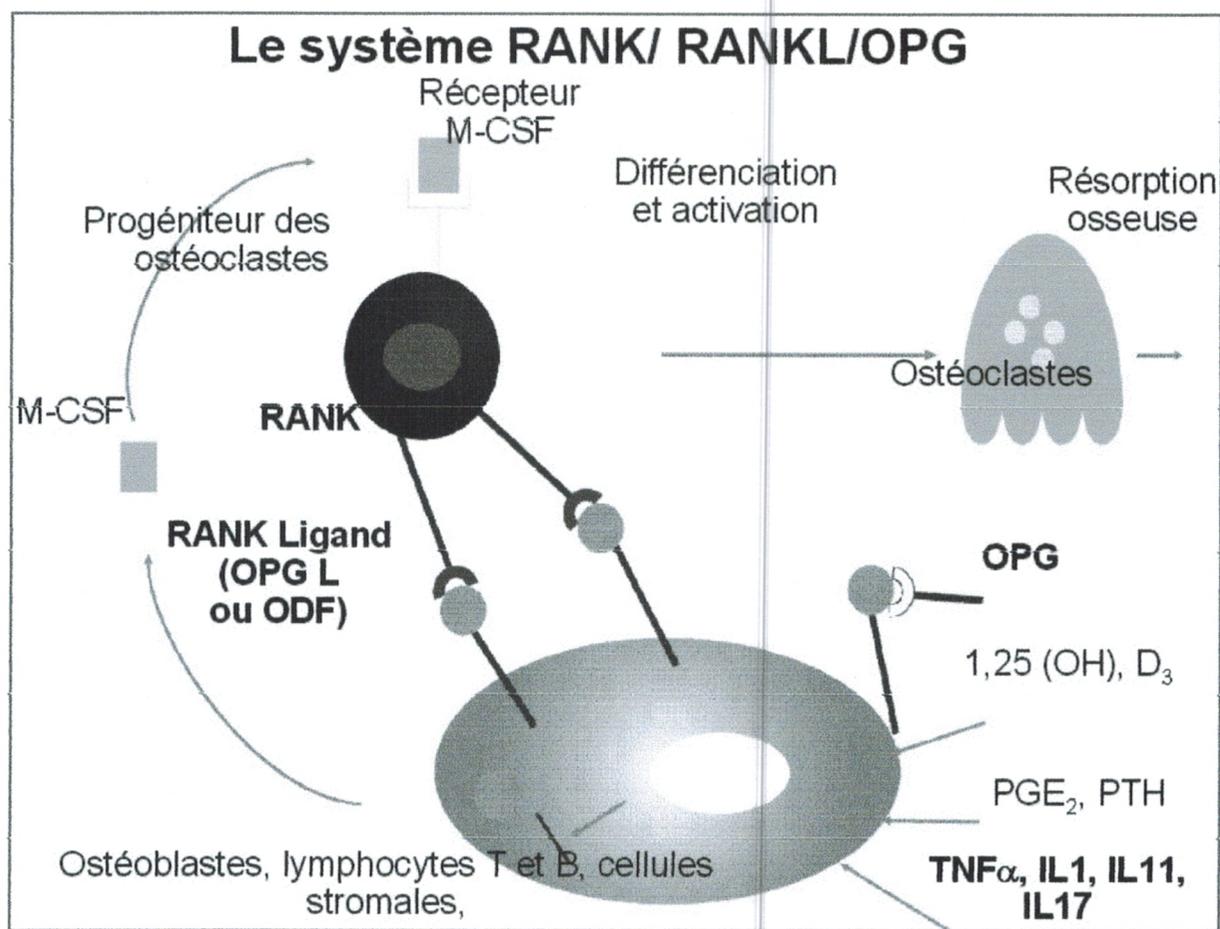


* Les acteurs intracellulaires : les voies de signalisation

Lorsque qu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'un enzyme associé à ce récepteur. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelés les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription. MAPK= mitogen activated protein kinase, PI 3 kinase: phosphoinositides 3 kinase, IKK= I κ B kinase, NF κ B= Nuclear factor kappa B, AP-1: activating protein 1, STAT: signal transducer and activator of transcription. RTK=Récepteur des protéines tyrosines kinases; PK= proteins kinases; ATP= adenosine triphosphate, ADP= adénosine diphosphate; P=phosphore; FT=facteur de transcription.



Les ostéoclastes sont présents au niveau des érosions osseuses aussi bien du côté de la synoviale que du côté de l'os sous chondrale avec une corrélation directe entre le score d'infiltration médullaire en lymphocytes (B et T) et le nombre d'ostéoclastes sous chondraux). Une expression de RANKL a été observée sur certains lymphocytes B qui auraient donc ainsi les capacités d'activer directement les ostéoclastes.



En conclusion, la physiopathologie de la PR reste complexe et fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires, mais aussi inter et intracellulaires. Les progrès réalisés ces dernières années concernent surtout la compréhension des mécanismes de l'inflammation de la synoviale rhumatoïde. Cette meilleure compréhension de la pathogénie de la synovite rhumatoïde a permis de développer des cibles thérapeutiques mais permet aussi d'envisager dans l'avenir proche une large gamme de nouveaux traitements dirigés contre les cytokines (anti-IL-6, IL-17, IL-18, RANKL, CCR5), contre les voies de signalisation (MAPK, PI-3 kinase) ou encore l'activation des cellules (CTLA4 immunoglobuline, rituximab).

Clinique

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE AU DÉBUT :

Le diagnostic de la PR au stade de début, est avant tout clinique ou n'existe **aucune déformation** (ce qui posent de nombreux problèmes diagnostiques), le traitement a plus de chances d'être efficace (il n'y a pas encore de lésions irréversibles) et les traitements "de fond" actuels sont capables de limiter la progression de la maladie.

Certains événements de vie peuvent précéder le début de la PR. Elle apparaît volontiers après un traumatisme affectif ou dans les suites d'un accouchement.

1) *MODES DE DEBUT* : Il s'agit

1-1 Dans la majorité des cas (70 %), **une oligoarthrite distale** :

- D'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (surtout la 2ème ou la 3ème) ou interphalangiennes proximales, parfois les avant-pieds.
- Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies.
- Le rythme des douleurs est type inflammatoire : nocturnes, réveillant les malades, elles sont maximum le matin au réveil, avec un enraidissement articulaire qui cède dans la matinée.
- L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique.
- Les signes cliniques objectifs sont discrets. Ils sont plus nets le matin qu'en fin de soirée. Les articulations touchées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect "en fuseau" très évocateur (figure 6). très rarement une atteinte des interphalangiennes distales.
- Des signes généraux avec discrète altération de l'état général, fébricule à 38°, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents.

1-2 Dans 20 % des cas environ, **une polyarthrite aiguë fébrile** avec importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.

1-3 *D'autres modes de début plus rares* :

- L'atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules (5% des cas), toujours après la soixantaine, posant un problème diagnostique difficile avec la pseudo- polyarthrite rhizomélique.
- Une mono arthrite (poignets ; coude ou genoux surtout) peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années. Au début il faut éliminer une atteinte infectieuse.
- Les arthrites intermittentes dont Le rhumatisme palindromique: Il s'agit d'accès généralement mono articulaires, très inflammatoires, d'évolution spontanément régressive en 24 ou 48 heures sans séquelles mais récidivants.
- Un début après un traumatisme: exceptionnelle. Pour retenir l'imputabilité médico-légale, il faut qu'elle commence par l'articulation ou les articulations traumatisée.
- La PR peut exceptionnellement commencer par des manifestations extra-articulaire isolé: vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïde.

1-4 Manifestations tendineuses :

Les ténosynovites, fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, constituant une tuméfaction mobile avec les tendons sur le dos du poignet (figure7), les fléchisseurs des doigts, déterminant volontiers un syndrome du canal carpien, ou le tendon de l'ulnaire postérieur, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice (figure8) ou, plus rarement, les longs fibulaires .



Figure 6



Figure 7

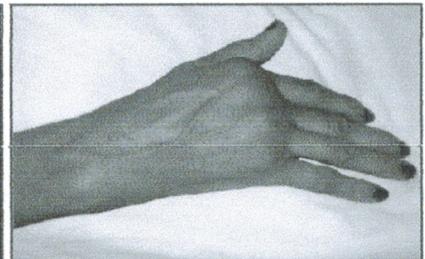


Figure 8

2) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

2-1 EXAMENS BIOLOGIQUES SANGUINS

2-1-1 Syndrome biologique inflammatoire : non spécifique,

-Augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), parfois de la CRéactive protéine (CRP). Une VS normale n'élimine pas le diagnostic.

-L'électrophorèse sérique : objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines.

-Parfois une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire. Elle est assez bien corrélée avec l'évolutivité de la maladie articulaire. Il arrive qu'une anémie hémorragique, le plus souvent par lésion digestive chronique, se surajoute (ferritinémie basse).

-Dans 25 % des cas environ, on note une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie. La leuco-granulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty (0,5 % de PR) voire dans le cadre d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux.

-Une hyperthrombocytose est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire.

2-1-2 Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient

Le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE. Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre les immunoglobulines.

2-1-2-1 -Détection :

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants.

La réaction de Waaler-Rose : est de moins en moins utilisée ; en pratique considérée comme positive à partir du titre de 1/64e (test en tube).

Le test au latex : utilise des particules de polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines. Le test au latex en tube est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80e.

En règle générale les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant des réactions dissociées sont possibles : test au latex positif - réaction de Waaler-Rose négative, l'inverse étant exceptionnel. Cela peut s'expliquer par la plus grande

sensibilité du test au latex et par la nature différente des immunoglobulines avec lesquelles réagissent les FR dans ces deux réactions.

Néphélométrie laser : est une technique d'agglutination rapide, automatisée d'une bonne précision.

ELISA : méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG). Ces deux méthodes (Néphelometrie et ELISA) sont actuellement les plus performantes et les plus utilisées.

L'interprétation convenable des résultats : nécessite que le laboratoire précise la technique utilisée et exprime la réponse, si elle est positive, de manière quantifiée soit en fonction de la dilution du sérum étudié soit en unités internationales G humaines ou animales.

2-1-2-2 - Intérêt diagnostique du facteur rhumatoïde :

Au début de la PR : la recherche du FR est classiquement souvent négative et se Positiverait secondairement. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic .Chez certains patients le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant le début de la PR. Cependant on peut trouver du FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

A la phase d'état le FR : est présent dans 70 à 85 % des cas, ce qui correspond aux PR dite "séropositives" par opposition aux PR " séronégatives " chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable. Il n'y a pas de corrélation nette entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la PR. Cependant les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositifs.

Le taux de FR varie généralement peu au fil des années. La séronégativité persistante chez certains malades relève de causes diverses et mal connues : masquage du FR par des anticorps anti-idiotypes, FR "caché" par d'autres immunoglobulines, incapacité génétique des lymphocytes à synthétiser du FR.

La détection des FR-IgA associée à celle des FR-IgM augmenterait la sensibilité du test sans diminuer la spécificité.

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR

Tableau II: Positivité des réactions de détection des facteurs rhumatoïdes en dehors de la polyarthrite : rhumatoïde (réaction de Waaler-Rose et test au latex) :

	Pourcentage de positivité
Sujets normaux < 65 ans	1-15
Sujets normaux > 65 ans	7-30
Sujets sains parents de PR	15-20
Lupus érythémateux disséminé	25-40
Sclérodermie	20-50
Dermatomyosite	12-20
Gougerot-Sjögren	75-98
Infections bactériennes	11-20
Infections virales	14-17
Mononucléose infectieuse	4-72
Endocardite d'Osler	30-50
Tuberculose	5-15
Lèpre	15-30
Syphilis	15-25
Leishmaniose	90-100
Silicose (sans PR)	15-42
Bronchite	18-62
Fibrose pulmonaire	32-46
Macroglobulinémie	22-30
Myélome	

2-1-2-3 - Propriétés immunologiques du facteur rhumatoïde :

Les FR sont des anticorps anti-gammaglobuliniques dirigés contre les IgG. Ils réagissent avec le domaine CH2 de la partie Fc des immunoglobulines humaines et la partie CH2 et CH3 des IgG de lapin. La diversité allotypique des immunoglobulines se traduit par des variations génétiques d'un groupe de sujets à l'autre en fonction d'allèles qui s'expriment comme des variant portés par la chaîne H.

On décrit ainsi les groupes Gm sur les chaînes lourdes des IgG et Am sur les IgA. Les séquences Gm constituent des antigènes reconnus par de nombreux FR. D'autres séquences communes à plusieurs

Certains FR peuvent s'auto-agglutiner en formant des polymères comprenant de nombreuses molécules identiques. La valence des IgM étant de 5, un FR se lie à 5

molécules d'IgG et forme donc un complexe macromoléculaire.

Le FR rencontré au cours de la PR est polyclonal, de faible spécificité et de faible affinité, contrairement au FR monoclonal observé dans les maladies lymphoprolifératives malignes.

La synthèse de FR-IgM d'idiotype public n'est pas spécifique à la PR et peut être induite chez des sujets sains après stimulation poly clonale du système immunitaire (détection transitoire de FR après une vaccination). Il est possible que les FR jouent un rôle physiologique dans la régulation de la réponse immunitaire, en facilitant l'élimination des complexes immuns par le système réticulo-endothélial.

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde. Néanmoins les FR, en particulier IgG, pourraient jouer un rôle indirect dans l'inflammation synoviale en induisant la sécrétion des cytokines IL1 et TNF α par les macrophages synoviaux.

Enfin, le FR est impliqué dans certaines manifestations extra- articulaires. Il se dépose dans la paroi des vaisseaux et forme des complexes immuns de taille intermédiaire, active le complément et induit des lésions de vascularite. Chez certains patients le FR sanguin a des propriétés de cryoprécipitation, ce qui explique certaines manifestations de vascularite.

2-1-3- Anticorps anti-peptides citrullinés

Ces anticorps ont été d'abord connus sous le terme d'anticorps anti-kératine et d'anticorps anti-périnucléaire. de type IgG pourraient être dirigés contre la filaggrine :, protéine qui joue un rôle dans l'assemblage des filaments intermédiaires des kératinocytes. Ils reconnaissent également la filaggrin épidermique humaine des kératinocytes jugaux.

- **Les anticorps anti-kératine:** L'intérêt diagnostique de ces anticorps paraît majeur, ils étaient recherchés par immunofluorescence indirecte. Ils sont très spécifiques de la PR (spécificité 95- 99%, sensibilité 44%), rencontrés dans 36 à 57% des PR ayant du FR de type IgM et dans 6 à 40% des PR séronégatives .Ils peuvent être présents dès le début de la maladie, parfois même avant l'installation des troubles.
- **Les anticorps anti-périnucléaires:** étaient détectés par immunofluorescence indirecte sur des cellules buccales humaines. On trouve des anticorps anti-périnucléaires dans environ 70% des PR séropositives et 20 à 45% des PR séronégatives. Au cours de la PR, la sensibilité de ce test varie de 20 à 90% et la spécificité de 73 à 99%.

Plus récemment on a montré que la filaggrine subissait d'importantes modifications

sous l'effet de peptydylarginines déiminases et que les anticorps «anti-filaggrine» étaient dirigés contre des protéines déiminées dont les résidus arginines étaient transformés en citrulline. Parmi ces anticorps «anti-filaggrine», **les anticorps anti- peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)** peuvent être actuellement identifiés par une technique ELISA qui est commercialisée. Elle permet une détection beaucoup plus facile des anticorps anti-filaggrine. De plus, tout en gardant une spécificité élevée au moins identique à celle des anti-keratine, les anticorps anti-CCP ont une sensibilité de 60%, meilleure que les tests d'immunofluorescence. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR augmenterait la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test. Les anticorps anti-CCP ont également une valeur pronostique

Enfin, comme pour le FR on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR. La recherche d'anti-CCP au même titre que celle du FR doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant.

2-1-4- Anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique : anticorps anti-ADN natif (un titre généralement assez faible). Les anticorps anti- antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR sauf en cas de syndrome de chevauchement.

Les PR ayant des AAN sont le plus souvent séropositifs, volontiers à titre élevé et s'accompagnent fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires. Certains traitements de fond (dérivés thiolés, sulfasalazine, anti-TNF) peuvent induire l'apparition d'AAN, le plus souvent sans traduction clinique.

En conclusion :

Le bilan biologique minimal à réaliser devant un rhumatisme inflammatoire débutant sans signe d'orientation. :

Vitesse de sédimentation globulaire; C réactives protéines; Hémogramme-plaquettes
Bilan hépatique et rénale

Facteur rhumatoïde

d'Anticorps ANTI-CCP

Anticorps ANTI-NUCLEAIRES

2-1-5- Intérêt clinique du typage HLA de classe II :

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1*04 et DRB1*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60 % des patients et 20 % des témoins et les allèles DR1 chez environ 30 % des malades et 20 % des témoins. Du fait de cette très forte représentation dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR mais a une certaine valeur pronostique.

2-2 LIQUIDE SYNOVIAL :

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules (en majorité de polynucléaires neutrophiles). Parfois à prédominance lymphocytaire.

On peut retrouver du FR dans le liquide synovial mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang.

Le taux de complément et de certaines de ses fractions est bas à cause de sa consommation par les complexes immuns mais le dosage du complément synovial n'a pas d'intérêt clinique.

2-3 HISTOLOGIE SYNOVIALE :

La biopsie de la synoviale est un geste médical simple qui se réalise sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart, plus rarement actuellement au cours d'une arthroscopie sous contrôle de la vue. Elle est généralement utile dans les monoarthrites.

2-4 EXAMEN RADIOGRAPHIQUE :

Les radiographies comportent systématiquement au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés.

Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le pannus aura progressivement détruit les structures articulaires. On note

parfois sur les radiographies une tuméfaction des parties molles ou une simple déminéralisation épiphysaire “en bande” métacarpo-phalangienne qui n’est pas spécifique, ou encore plus rarement l’érosion de l’extrémité antérieure du 5ème métatarsien, très évocatrice (figure 6).

2-5 AUTRES TECHNIQUES D’IMAGERIE :

L’échographie et l’IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l’évaluation et le suivi de la PR. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l’examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses. De plus, l’IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique. L’œdème articulaire pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure.

Les images observées nécessitent cependant encore d’être validées notamment dans les arthrites débutantes pour pouvoir être recommandées en pratique courante.

De plus, l’échographie ostéo-articulaire est très opérateur dépendant et nécessite un appareillage performant et l’accessibilité de l’IRM reste encore difficile.

3) *DIAGNOSTIC DE LA PR AU DÉBUT*

Pour le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel propose d’effectuer la démarche diagnostique en trois étapes.

▸ *1ère étape :*

Reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant Ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l’existence de deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiennes.

▸ *2ème étape :*

Éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel)

▸ *3ème étape :*

Rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l’évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice. (Des facteurs pronostiques).

Tableau IV: Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des arthrites débutantes :

1. Une arthrite est caractérisée par la présence d'un gonflement articulaire associé à une douleur ou une raideur. Les patients présentant une arthrite de plus d'une articulation devraient être adressés à un rhumatologue idéalement dans les 6 semaines après le début des symptômes.
2. L'examen clinique est la méthode de choix pour détecter les synovites. En cas de doute, l'échographie, le doppler couleur et l'IRM pourraient être utiles pour détecter les synovites.
3. L'exclusion d'autres maladies que la polyarthrite rhumatoïde nécessite un interrogatoire et un examen clinique précis et doit inclure au moins les examens biologiques suivants : hémogramme complet, analyse d'urine, transaminases, anticorps anti-nucléaires.
4. Chez tout patient se présentant avec une arthrite débutante chez le rhumatologue, les facteurs suivants prédictifs d'une maladie persistante et érosive devraient être mesurés : Nombre d'Articulations Gonflées, Nombre d'Articulations Douloureuses, VS ou CRP, facteur rhumatoïde, anticorps anti- CCP et érosions radiographiques.
5. Les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible, même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'un rhumatisme défini.
6. L'information du patient sur la maladie, son traitement et son évolution est importante. Les programmes d'éducation visant à enseigner, à faire face à la douleur, au handicap et au maintien de l'activité professionnelle peuvent être utilisés en intervention complémentaire.
7. Les AINS doivent être envisagés chez les patients symptomatiques après évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire.
8. Les glucocorticoïdes par voie générale réduisent la douleur et le gonflement et doivent être considérés comme un traitement complémentaire (surtout temporaire) dans le cadre du traitement de fond. Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes doivent être envisagées pour le soulagement des symptômes inflammatoire locaux.
9. Parmi les traitements de fond, le méthotrexate est considéré comme la "pierre angulaire" et doit être utilisé en premier chez les patients à risque de développer une arthrite persistante.
10. L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques (traitements de fond y compris les biothérapies).
11. Les interventions non pharmacologiques, telles que la balnéothérapie, l'ergothérapie et les exercices dynamiques peuvent être utilisés en complément des traitements pharmacologiques chez les patients atteints d'arthrite débutante.
12. La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue. Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle que le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux.

4) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

4-1 DEVANT UNE MONOARTHRITE :

Devant une monoarthrite chronique il faut éliminer une arthrite infectieuse et notamment tuberculeuse, par l'étude cytologique et bactériologique du liquide synovial voire par biopsie synoviale.

4-2 Devant une oligo ou une polyarthrite :

4-2-1 Les polyarthrites d'origine infectieuse :

Polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne : Bien que rares, elles doivent toujours être évoquées.

- Les septicémies à streptocoque, staphylocoque : voire à autre germe, même en l'absence de porte d'entrée et surtout s'il s'agit d'un terrain immunodéprimé.
- Une endocardite doit en particulier être recherchée par un examen clinique attentif et au moindre doute une échocardiographie transœsophagienne.
- La brucellose : est moins fréquente actuellement mais doit être évoquée chez les sujets exposés.
- Les polyarthrites gonococciques : sont classiques. Il faut y penser devant une polyarthrite aiguë fébrile avec parfois ténosynovite survenant chez un sujet jeune.
- La maladie de Lyme : (infection par *Borrelia burgdorferi*), secondaire à une piqûre de tique, doit être évoquée dans les zones d'endémie et confirmée par le sérodiagnostic.
- La syphilis secondaire : devenue exceptionnelle peut classiquement se traduire par une polyarthrite subaiguë migratrice.

Les polyarthrites d'origine virale. Le liquide synovial des arthrites virales est à prédominance lympho-monocytaire.

- La polyarthrite de l'hépatite virale A ou B : survient pendant la période préictérique. Le dosage des transaminases doit être systématique devant toute polyarthrite aiguë et complété par les études sérologiques.

- L'infection par le virus de l'hépatite C : donne plutôt des polyarthralgies inflammatoires que de véritable polyarthrite mais doit être évoquée de principe. Un syndrome sec peut être associé.
- Une infection par le HIV doit être évoquée chez les sujets à risque. Elle peut donner des poly arthralgies parfois hyperalgiques ou une oligoarthrite avec parfois fièvre et myalgie. Le virus HTLV1, qui est un autre rétrovirus, peut donner également des tableaux de polyarthrite inflammatoire.
- La rubéole et plus rarement les oreillons ou la mononucléose infectieuse peuvent donner, notamment chez l'adulte, une polyarthrite d'évolution spontanément régressive. La vaccination antirubéolique peut également se compliquer de polyarthralgies subaiguës.
- Les infections à parvovirus B19 donnent souvent un tableau de polyarthralgie voire d'oligo ou de polyarthrite proche de la PR. Le diagnostic sera confirmé par le sérodiagnostic.

Dans certaines régions on évoquera une

- Polyarthrite aiguë parasitaire, notamment filarienne, surtout s'il y a une éosinophilie.

4-2-2 - Rhumatismes post-streptococciques

Le rhumatisme articulaire aigu est devenu très rare dans les pays occidentaux. Il touche surtout l'enfant et donne un tableau de polyarthralgies fébriles, fluxionnaires et migratrices et très rarement de véritables polyarthrites. Le sérodiagnostic sera d'une grande utilité. Le rhumatisme post-streptococcique de l'adulte est très rare.

4-2-3 - Les spondylarthropathies

Les spondylarthropathies sont les plus fréquents des rhumatismes inflammatoires après la PR et représentent l'un des diagnostics différentiels principaux. Les spondylarthropathies (arthrite réactionnelle, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, rhumatisme des entérocolopathies chroniques, spondylarthropathies indifférenciées) peuvent comporter un tableau de rhumatisme inflammatoire périphérique isolé ou associé à des signes d'enthésopathie et/ou d'atteinte pelvi-rachidienne. Il s'agit habituellement d'un tableau d'oligoarthrite ou plus rarement de polyarthrite prédominant sur les grosses articulations, notamment aux membres inférieurs, et de distribution asymétrique. Il faut rechercher à

l'interrogatoire, à l'examen clinique mais également dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondylarthropathie et proposer des radiographies des articulations sacro-iliaques.

4-2-4- Les autres rhumatismes inflammatoires

La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) :

Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent du sujet âgé chez qui elle représente le diagnostic différentiel principal de la PR puisque, dans cette population, celle-ci a volontiers un début rhizomélique. L'association à des myalgies, l'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalie immunologique, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orienteront vers une PPR mais souvent seule l'évolution permettra de trancher définitivement.

La polyarthrite œdémateuse du sujet âgé :

Elle comporte un œdème des mains et parfois des pieds, sensible aux corticoïdes.

Des rhumatismes inflammatoires plus rares : peuvent parfois être évoqués :

- › *Un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique* chez un sujet de la cinquantaine ayant une altération de l'état général.
- › *La maladie de Whipple*, rare mais trompeuse, pouvant se manifester initialement par une polyarthrite. Les troubles digestifs, les adénopathies pouvant ne survenir que secondairement.
- › *Le purpura rhumatoïde* de l'adulte se traduit surtout par des polyarthralgies inflammatoires associées ou non à un syndrome douloureux abdominal, à un purpura des membres inférieurs, à une protéinurie.
- › *Les rhumatismes intermittents* dont le rhumatisme palindromique, les arthrites à éosinophiles ou la maladie périodique peuvent donner un tableau de mono, oligo ou polyarthrite mais les accès articulaires sont de courte durée. Le rhumatisme palindromique peut de plus évoluer vers une authentique PR.
- › *La sarcoïdose, la maladie de Behcet ou l'amylose primitive* peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la PR mais l'atteinte articulaire est exceptionnellement isolée.

4-2-5-Les connectivites :

La plupart des connectivites comportent des manifestations articulaires inflammatoires qui sont fréquemment inaugurales.

La maladie lupique : est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR, en particulier chez la femme jeune. Il s'agit d'un tableau de polyarthralgies ou plus souvent d'oligo ou de polyarthrite. Les signes articulaires sont pratiquement constants et fréquemment révélateurs. Il convient de rechercher les autres signes de la maladie lupique et, devant tout rhumatisme inflammatoire périphérique, la recherche d'anticorps antinucléaires et en cas de positivité d'anticorps anti-ADN natif et d'anticorps anti-ENA doit être systématique.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : est fréquent. Le diagnostic différentiel avec la PR est souvent difficile puisque celle-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire.

Les polyarthralgies inflammatoires sont habituelles, de même que la positivité du FR et la présence d'anticorps antinucléaires. Par contre un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare.

La sclérodermie systémique : et les **connectivites mixtes :** peuvent au début donner un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR.

4-2-6- Les arthropathies métaboliques

La goutte polyarticulaire doit être évoquée chez des terrains prédisposés. Il faudra rechercher un tophus, une hyperuricémie et surtout des microcristaux à l'examen du liquide synovial.

La chondrocalcinose est à évoquer surtout chez les sujets âgés. Le diagnostic reposera sur les clichés radiographiques et l'étude du liquide synovial. Il s'agit habituellement de formes primitives ou de formes secondaires à une hyperparathyroïdie ou à une hémochromatose.

4-2-7- L'arthrose

L'arthrose érosive, notamment digitale, s'accompagne parfois de poussées congestives

simulant une PR. La localisation des atteintes articulaires et les signes radiographiques permettront de corriger le diagnostic.

Manifestation articulaires a la phase d'état :

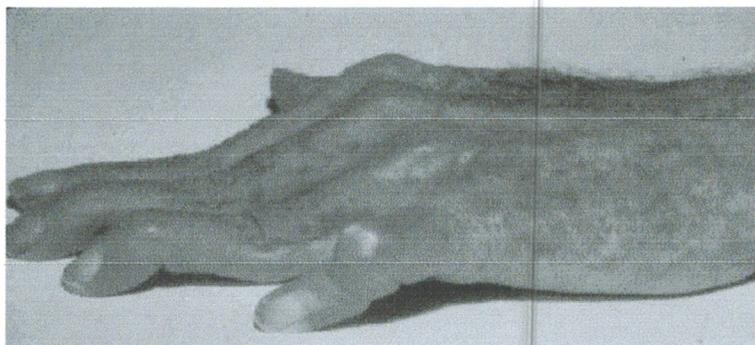
1 Aspect clinique

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo- cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés

L'atteinte des mains : est la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont :

- La déviation cubitale des doigts "en coup de vent",
- La déformation en "col de cygne" (l'index et le médus+++)
- La déformation en boutonnière+++,
- La déformation du doigt en "maillet" ou en marteau est plus rare,
- L'atteinte du pouce est particulièrement fréquente (60%) prenant soit l'aspect du pouce en "Z" (liée à l'arthrite métacarpo- phalangienne), soit l'aspect en pouce adductus (secondaire à une arthrite trapézo- métacarpienne).
- Enfin atrophie des muscle interosseux.

Les poignets : sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte



Maillet



Col de cygne



Boutonnière



précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation de la styloïde cubitale et arthrite radio-carpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse de poignet.



✚ *L'atteinte des pieds* : survient chez 90% des patients.

L'atteinte des avant-pieds est à l'origine de douleur et d'handicap. Il peut s'agir d'une déformation du gros orteil en dehors (hallux valgus), du cinquième orteil en dedans (quintus varus), avec avant-pied triangulaire. Les orteils peuvent être déformés avec un « coup de vent » péronier ou des orteils en griffe, à l'origine de durillons ulcérés par un conflit pied-chaussure.

L'atteinte de la voûte plantaire est responsable d'un pied plat valgus « inflammatoire ». Une arthrite peut toucher l'articulation sous-astragaliennne ou l'ensemble des articulations du tarse.

✚ *Les genoux*

Sont touchés dans plus de la moitié des cas, avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité qui peut parfois se rompre et donner un tableau "pseudo- phlébitique" mais qui se complique rarement de compression veineuse.

✚ Les **épaules** sont également fréquemment touchées, avec initialement une synovite scapulo-humérale et souvent une bursite sous-deltoïdienne entraînant non seulement des lésions cartilagineuses puis osseuses mais également des lésions périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs.

✚ Les **coudes** sont touchés dans 40% des cas environ. Leur atteinte s'accompagne d'une attitude antalgique en flexion.

✚ La **coxite rhumatoïde** est retrouvée dans environ 15% des cas.

Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux.

✚ Le **rachis cervical** est intéressé dans près de 40% des cas et surtout dans les

polyarthrites sévères, érosives et nodulaires.

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale représente la principale localisation rachidienne responsable de cervicalgie d'horaire inflammatoire. La luxation atlo doaxo dienne antérieure est liée à la rupture du ligament transverse rétro-odonto dien. Souvent latente cliniquement, elle peut se compliquer de compression médullaire. Elle doit être recherchée par des radiographies du rachis cervical centrées sur C1- C2, de profil, avec des clichés en position

neutre, en flexion et en extension. Ces clichés mettent en évidence le diastasis C1-C2, espace entre le corps de l'atlas et la dent de l'odonto de (pathologique quand il est supérieur à 3 mm).

✚ D'autres atteintes telles que celles des articulations temporo-mandibulaires, des sterno-claviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes sont rares.

Les **ténosynovites** : sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elle favorise les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied, favorisant là aussi douleur et déformation.

2 Aspects radiographiques :

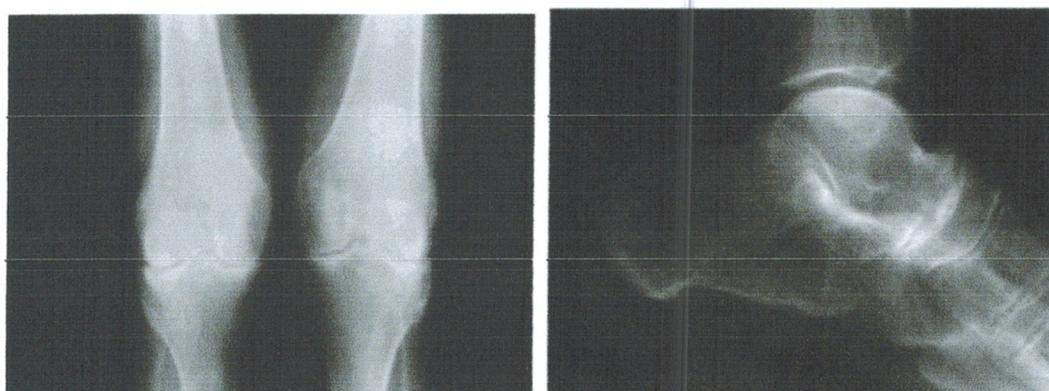
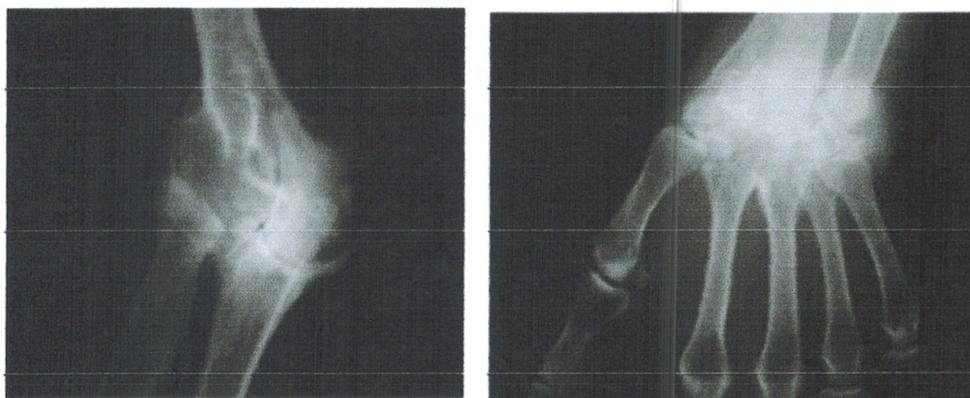
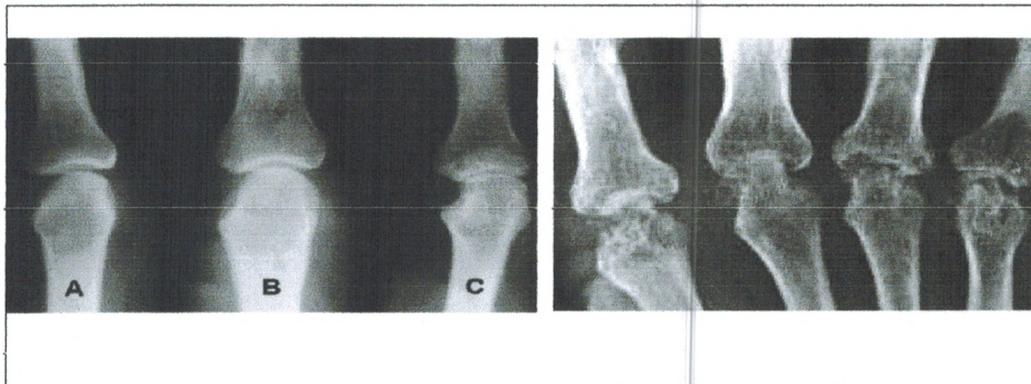
L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, surtout pour le suivi des patients

La radiographie pourrait être utile pour poser le diagnostic à la phase de début, mais les signes caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant 6 mois d'évolution. Une radiographie normale ne l'écarte pas le diagnostic. Par ailleurs, on estime que 30 % des PR auront moins d'une érosion visible sur les radiographies au cours des trois premières années de la maladie.

L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie. Les signes élémentaires articulaire caractéristiques de la PR comportent au début un épaissement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, "l'ostéoporose en bande". Ensuite apparaissent les érosions périarticulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage. L'association des érosions et des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité

de la PR, notamment dans les formes sévères.

Les signes débutent généralement aux mains, poignets et pieds et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations.





3) Manifestation extra- articulaire :

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus.

3-1 – Signes généraux :

Une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement peuvent parfois s'observer

3-2 – Nodules rhumatoïdes: plus fréquentes, Exceptionnels dans les autres connectivites, Rarement présents au début de la maladie ils apparaissent le plus souvent au bout de quelques années d'évolution.

Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude ou en regard de l'olécrane, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples et petits, plus rarement au tendon d'Achille, aux pieds, au cuir chevelu, aux genoux, au sacrum, aux ischions, aux épaules.

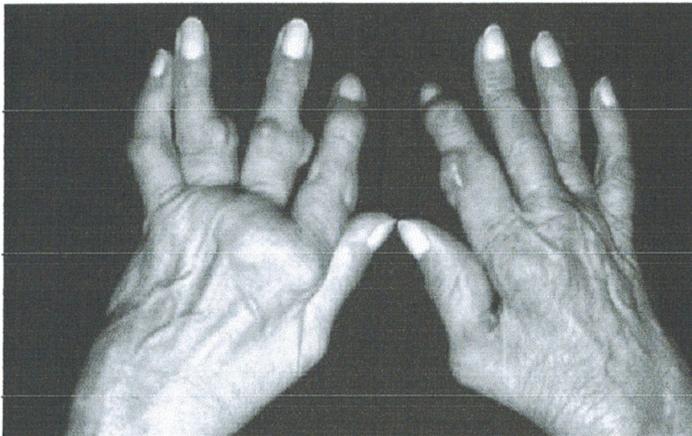
Des localisations viscérales sont classiques mais rares (poumon, œil, cordes vocales, valves cardiaques, etc.).

Ces nodosités sont souvent stables parfois elles augmentent lentement de volume ou au contraire diminuent voire disparaissent spontanément ou sous l'effet traitement de la PR. Certains médicaments comme le méthotrexate peuvent favoriser leur développement. L'ouverture à la peau avec risque d'infection est rare.

Leur exérèse chirurgicale n'est nécessaire que pour des impératifs esthétiques ou plus rarement fonctionnels. Leur récurrence après exérèse est fréquente. Ils sont constitués d'une zone centrale de nécrose fibrinoïde, entourée d'une bordure palissadique de fibroblastes et de macrophages puis de tissu conjonctif plus ou moins fibreux et d'un infiltrat

lymphoplasmocytaire.

La nodulite rhumatoïde : est une entité rare caractérisée principalement par de nombreux nodules rhumatoïdes des mains, avec souvent de volumineuses images géodiques intra-épiphysaires des mains ou des pieds .Les signes articulaires sont souvent discrets, pouvant se limiter à des arthralgies simples ou, plus fréquemment, à un rhumatisme intermittent. La sérologie rhumatoïde y est souvent positive.



3-3 – Vascularite rhumatoïde :

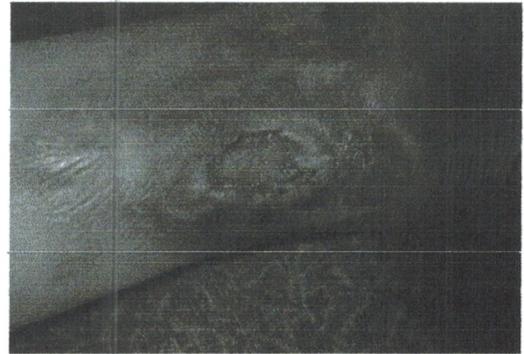
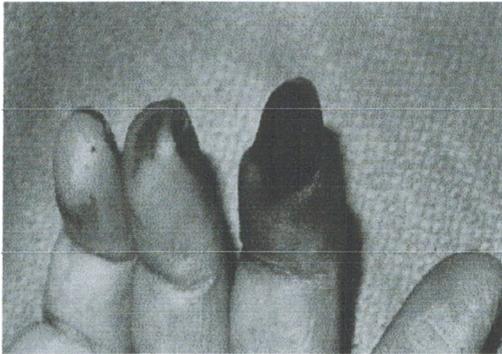
Des lésions de vascularite sont fréquentes à l'autopsie et cliniquement rare(1%) des malades atteints de PR. Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois les veinules. On en distingue plusieurs variétés, parfois associées chez un même malade:

- L'angéite nécrosante ressemble à celle de périartérite noueuse mais sans micro anévrysmes
- La vascularite leucocytoclasique est la plus fréquente.
- Une endartérite fibreuse oblitérante est plus rarement observée aux doigts ou dans la synoviale. Elle est proche des lésions observées dans la sclérodermie.

La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées.

La vascularite rhumatoïde complique surtout des polyarthrites anciennes, nodulaires et destructrices . Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes.

Elles comportent de micro-infarctus digitaux péri-unguéaux caractéristiques, des ulcères profonds “à l'emporte-pièce” d'apparition brutale , un livedo réticulaire, une éruption maculo-papuleuse, un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils. Un pyoderma gangrenosum ou un erythema elevatum diutinum sont beaucoup plus rares. Des neuropathies périphériques proches des lésions observées dans la périartérite noueuse sont classiques et traduisent souvent une vascularite sévère.



3-4 – Atteintes neuro-musculaires :

Elles comprennent :

- L'irritation ou la compression d'un nerf dans un canal ostéo-fibreux : médian (canal carpien), cubital (gouttière épitrochléenne), nerf tibial postérieur (canal tarsien), nerfs collatéraux des orteils (espace inter-métatarsien), sciatique poplitée externe (kyste poplitée).
- Une atteinte du rachis cervical peut se compliquer d'une compression médullaire.
- Des myalgies, une amyotrophie sont fréquentes, une myosite vraie est rare.

3-5 – Manifestations hématologiques :

- L'anémie est fréquente. Son degré est corrélé avec l'activité de la maladie. Il s'agit d'une anémie inflammatoire avec ferritinémie élevée. Il faut la différencier de l'anémie ferriprive microcytaire habituellement d'origine médicamenteuse.
- Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30% des PR.
- Un syndrome d'hyperviscosité est exceptionnel.
- Le syndrome de Felty, associée à la PR, une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie .Il est rare (moins de 0,5% des PR), habituellement associé aux allèles HLA DRB1*04. Il complique habituellement une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec

anticorps antinucléaires.

Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves et récidivantes favorisées par la granulopénie.

- La lymphocytose à larges lymphocytes granuleux (LGL) ou "pseudo-syndrome de Felty" est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57+. La prolifération lymphocytaire T est monoclonale. La neutropénie est presque constante, la splénomégalie est fréquente; plus rares sont l'anémie, la thrombopénie, l'hépatomégalie et les infections.

3-6 – Manifestation pleuro-pulmonaires : Des infections pleuro-pulmonaires sont particulièrement fréquentes sur ce terrain, favorisées par le traitement de fond et la corticothérapie. Des manifestations pleuro-pulmonaires spécifiques sont rares mais peuvent être inaugurales: pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires. Le syndrome de Caplan-Colinet (est décrit chez des mineurs atteints de PR présentant de volumineux nodules des deux champs pulmonaires dont l'étude histologique peut révéler au centre des particules de silice). La bronchiolite oblitérante est rare mais très sévère. Un syndrome pneumo-rénal a été décrit, simulant le syndrome de Goodpasture.

Enfin des bronchiectasies sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que dans la population générale.

3-7 – Manifestation cardiaques :

L'atteinte cardiaque de la PR a rarement une traduction clinique. Les cardiopathies peuvent intéresser les 3 tuniques,

Plus fréquemment- *le péricarde*. Type péricardite, que ce soit dans les séries autopsiques ou échographiques. La péricardite à expression clinique est moins fréquente,

-*L'atteinte du myocarde*

-*L'atteinte de l'endocarde* est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère .Si les atteintes cardiaques spécifiques de la PR sont peu fréquentes, le risque cardiovasculaire de la PR est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie .La PR doit maintenant être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant.

3-8 – Atteintes oculaire et ORL :

Il existe des atteintes oculaires spécifiques de la PR : la sclérite est la plus fréquente, surtout dans les formes sévères, séropositives, nodulaires avec autres manifestations extra-articulaires. L'évolution est longue et souvent difficile. L'épisclérite est une inflammation plus bénigne.

Des atteintes des cartilages laryngés sont rares mais classiques, récidivantes. L'évolution est habituellement bénigne.

3-9 – Atteinte rénales :

Les complications rénales de la PR sont pratiquement toujours d'origine iatrogène ou secondaire à une amylose. : des glomérulonéphrites mésangiales ou extra-membraneuses et plus rarement des glomérulonéphrites prolifératives nécrosantes ou des néphropathies interstitielles dont le lien avec la maladie rhumatoïde n'a jamais été formellement établi.

3-10 –Amylose et PR :

L'amylose est une complication classique de la PR .Il s'agit d'une amylose AA dite "secondaire" (dans environ 15% des cas aux autopsies).

Cliniquement l'amylose est par contre beaucoup plus rare et se manifeste surtout par une atteinte rénale avec, au début, une protéinurie puis, secondairement, un syndrome néphrotique et enfin une insuffisance rénale progressive.

3-11-Manifestations dermatologiques :

En dehors des lésions de vascularites il faut citer : l'érythème vermillon des paumes des mains, le syndrome des ongles jaunes non spécifique, le phénomène de Raynaud rencontré chez environ 10 % des patients.

3-12 ostéoporose :

Le fait d'avoir une PR représente pour une femme un facteur de risque de développer une ostéoporose. Des études récentes concordantes prouvent que la densité minérale osseuse diminue significativement au rachis lombaire dans la PR et ceci dès la première année d'évolution. Cette ostéoporose favorisée par la PR semble indépendante de l'ostéoporose cortico-induite.

3-13 –Syndrome de GOUGEROT-SJOGREN :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquent dans la PR.

Les symptômes cliniques sont un peu plus rares, et sont surtout la traduction de la sécheresse oculaire. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR est plus bénin que

le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, avec notamment moins d'hypertrophies parotidiennes et de manifestations extra-glandulaires. Les formes sévères sont rares. Le risque de lymphome serait cependant comparable au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Enfin le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR paraît associé à un terrain génétique différent du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif classiquement lié à l'haplotype HLA B8 DRB1*03.

4) Mortalité et PR:

Selon les études, la diminution de l'espérance de vie dans la PR varie en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à une population générale de référence.

Les causes de mortalité sont difficiles à évaluer car souvent peu reprises sur les certificats de décès. On considère que l'augmentation de la mortalité dans la PR est due d'une part à l'augmentation des causes non spécifiques (cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux) et d'autre part à des causes spécifiques de la PR (infections, notamment pulmonaires, leucémie et lymphome, vascularite, atteinte pulmonaire spécifique, cardiopathie, complications neurologiques d'une atteinte cervicale). Le risque cardiovasculaire de la PR est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie.

EVOLUTION:

La PR, une fois installée, tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cependant, la PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre.

Il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides, sources d'un handicap fonctionnel important. A l'opposé, la PR peut être bénigne pouvant, soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales. La sévérité de la PR s'apprécie sur l'importance des dégâts articulaires évaluée sur les radiographies standards, sur l'importance du handicap fonctionnel, sur la survenue des manifestations extra-articulaires.

Le suivi du patient atteint de PR nécessite une surveillance clinique, biologique

etradiographique régulière, afin de dépister le plus précocement possible, les patients susceptibles d'évoluer vers une forme sévère. Nous disposons actuellement de certains facteurs prédictifs de l'évolution vers une PR sévère dont il faut tenir compte lors de la prise en charge initiale des patients : syndrome inflammatoire biologique, facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP, lésions radiographiques initiales et à un degré moindre gènes HLA D

Des rémissions sont fréquentes au cours de la PR .Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années. Selon les patients et leur maladie paraît éteinte. Une nouvelle poussée peut toujours survenir. Ainsi, chez un malade recevant un traitement de fond, il est impossible de déterminer si la rémission est spontanée ou consécutive à ce traitement. D'autres évènements peuvent favoriser une rémission et tout particulièrement la grossesse pendant laquelle une rémission est notée dès la fin du premier trimestre, permettant l'arrêt des thérapeutiques. Par contre, classiquement, il existe une reprise évolutive de la maladie en moyenne 6 semaines après l'accouchement mais parfois très précocement

PRONOSTIC:

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir. Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène.

Parmi les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire, on peut citer :

- ▶ Sur le plan clinique: le début à un âge jeune, l'atteinte polyarticulaire d'emblée, la durée d'évolution au-delà de trois mois, le handicap fonctionnel initial reflété par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR.
- ▶ Sur le plan biologique: on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP), la forte positivité du FR et la présence des Ac anti-CCP, en particulier les anti-CCP2.
- ▶ Sur le plan génétique: la présence des Ag HLA DR4.
- ▶ Sur le plan radiologique: la présence d'érosions précoces à l'échographie, et surtout à l'IRM.

Enfin, Visser et al a proposé récemment un score composite (score de Leiden) qui comporte en fait deux scores, l'un permettant de prédire l'évolution vers la chronicité, l'autre les érosions articulaires. Ce score est calculé sur un certain nombre de critères cliniques, biologiques et radiologiques.

EVALUATION DE LA PR

1-Evaluation de l'activité de la maladie:

Plusieurs outils permettent d'évaluer l'activité de la PR. Les critères ACR (20, 50 et 70) et les critères FDA (**l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique**) sont souvent utilisés dans les essais cliniques.

1-1 Critères ACR :

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales et l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial), pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité et de la PR.

Pour les critères ACR 20, on doit avoir:

- ▶ 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses
- ▶ 20% d'amélioration du nombre de synovites
- ▶ 20% d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants:
 - Evaluation de la douleur par le patient (EVA).
 - Appréciation globale par le patient (EVA).
 - Appréciation globale par le praticien (EVA).
 - Auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.

- Marqueur biologique de l'inflammation.

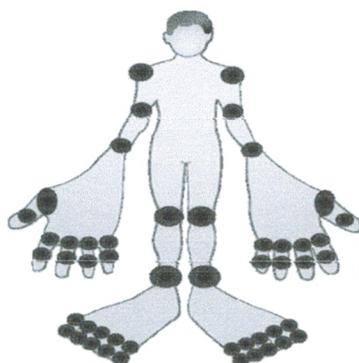
Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50% et 70% d'amélioration dans les différents items.

1-2 Le DAS:

a) Définition

Le questionnaire DAS (Disease Activity Score) est un index permettant de suivre l'évolution de la maladie.

Il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées et d'articulations douloureuses à la palpation, ainsi que sur la vitesse de sédimentation



b) Formule utilisée pour le DAS:

L'intégration pondérée du nombre d'articulations tuméfiées et du nombre d'articulations douloureuses à la pression parmi les 28 articulations choisies, ainsi que la vitesse de sédimentation, calculés d'après l'algorithme, figurent dans le questionnaire destiné aux médecins.

$$\text{DAS} = [0,28 \times \text{varticulations douloureuses}(28) + 0,56 \times \text{varticulations Tuméfiées}(28) + 0,7 \times \text{VS}] \times 1,08 + 0,16$$

c) Evaluation de l'évolution de la maladie

Utilisation du DAS dans la pratique:

DAS maladie	Evaluation de la
DAS<2,0	Rémission
2,0<DAS=3,2	Faible
3,2<DAS=5,1	Modérée
DAS>5,1	Elevée

Evaluation de la réponse au traitement : L'abaissement du DAS et le niveau de l'activité de la maladie indiquent si le patient répond au traitement. La réponse est définie comme bonne, modérée ou nulle.

DAS actuel	Diminution du DASactuel		
	>1,2	>0,6 et =1,2	=0,6
DAS=3,2	Bonne	modérée	nulle
3,2<DAS=5,1	Modérée	modérée	nulle
DAS>5,1	Modérée	nulle	nulle

Rémission : -

Abaissement du DAS à une valeur stable inférieure à 2,0 points.

I-3 SDAI : Le SDAI (Simple Disease Activity Index) a été récemment développé. C'est la somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées), l'évaluation globale du patient et du thérapeute sur l'EVA et le dosage de la CRP.

Nous avons alors:

SDAI	Evaluation de la PR
SDAI>40	Active
20=SDAI<40	Modérée
SDAI<20	Peu active
SDAI<5	Rémission

Le SDAI est corrélé au DAS28 et peut être utilisé en pratique clinique. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation du SDAI. On considère que la réponse est bonne avec une diminution du SDAI de 22 points, modérée si la diminution est comprise entre 10 et 22, et absente si la diminution est inférieure à 10 points.

Tout récemment, au cours du congrès de l'EULAR à Vienne, une version du SDAI a été proposée, outil entièrement clinique (sans les valeurs de la VS ou de la CRP).

Il se calcule aisément sans machine. L'indice proposé ne comporte que 4 items cliniques. Il corrélait fortement avec le DAS28, le HAQ et le score de progression radiologique.

Ce score composite clinique est donc d'usage simple et validé et devrait remplacer à terme le DAS dans le suivi des patients et la décision thérapeutique.

2-Evaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie:

2-1 HAQ Capacité fonctionnelle physique:

Définition :

Le questionnaire HAQ (« health assessment questionnaire »), destiné au patient pour évaluer sa capacité fonctionnelle, permet de définir les capacités du patient dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Le questionnaire ne s'intéresse pas directement à la fonction d'un organe (par exemple la mobilité ou la force d'une articulation), mais aux interactions réelles du patient avec son environnement.

Le HAQ est composé de 20 questions principales, subdivisées en tout en 8 questions sur la capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Chacune des questions se situe sur une échelle de 0 à 3. Si le patient signale qu'il doit utiliser un moyen auxiliaire dans l'une des questions, le score s'élève automatiquement à 3.

Formule utilisée pour calculer le HAQ :

La valeur globale du HAQ est calculée en fonction de la moyenne des vingt questions. L'index peut intégrer des valeurs entre 0 et 3 (0 = pas de limitation des capacités physiques ; 3 = limitation extrême).

Pour obtenir un score objectif, un simple programme informatique suffit (entrée des données sur des grilles semblables ; calcul du HAQ d'après l'algorithme programmé).

Interprétation du HAQ :

Caractéristiques:

Le HAQ est de type ordinal. S'il double, la limitation fonctionnelle ne double pas forcément. L'interprétation se base par conséquent en premier lieu sur l'évolution de la maladie : progression, régression ou stabilisation.

Valeur médiane (quartiles de 25% et 75%) : 1,31 (0,36 ; 1,75)

Différence minimale significative

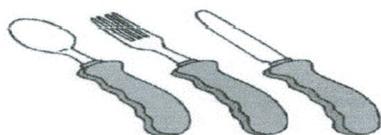
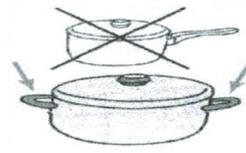
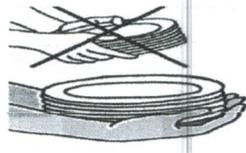
Les patients évaluent leurs capacités fonctionnelles comme meilleures ou moins bonnes, à partir d'une différence minimale de 0,17.

TRAITEMENT

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle.

Règles d'hygiène de vie:

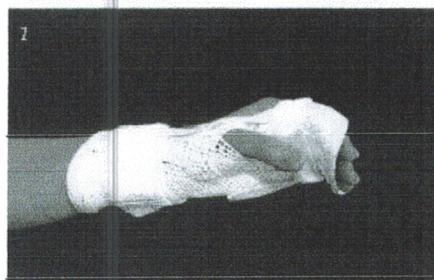
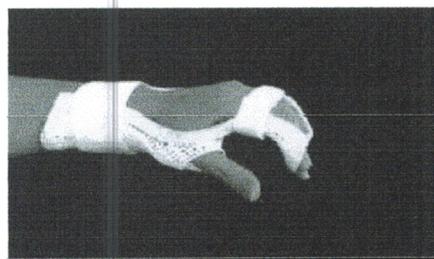
On imposera le repos en phase évolutive de la maladie, une mise au repos des articulations atteintes en position de fonction. Une rééducation pourra être utilisée sous forme d'une kinésithérapie douce et active qui lute contre l'amyotrophie et les attitudes vicieuses (attitude de posture). sans oublier d'informer les patients sur les bonnes techniques d'usage des objets.



Ergothérapie ,physiothérapie.

Chirurgie :synovectomie

- Arthroplastie
- Arthroplastie+++



Traitement médicamenteux:

1-Traitement symptomatique :

1-1 les antalgiques : Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g par jour. S'il est insuffisant, on peut utiliser des antalgiques de palier 2. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés sauf en cas de phénomène aigu. Ils seront utilisés en cure courte. On évitera les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) commercialisés à faible dose comme antalgique en vente libre (ibuprofène, naproxène) car ceux-ci potentialiseraient les effets secondaires notamment digestifs et rénaux des AINS.

1-2 Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): Du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique.

L'arsenal des AINS s'est enrichi depuis quelques années par l'apparition des anti-cox2 spécifiques qui semblent moins délétères sur la paroi gastrique que les anti-inflammatoires traditionnels, avec une diminution significative d'ulcères et de perforations digestives. Leur tolérance reste par ailleurs identique à celle des AINS classiques, avec des risques de décompensation hépatique ou rénale chez le sujet âgé.

1-3 Les corticostéroïdes:

Les corticostéroïdes exercent un effet anti-inflammatoire prononcé, certaines études sur la PR indiquent également un ralentissement de la progression de la maladie, ces médicaments sont cependant associés à un risque d'effets indésirables dépendants de la dose. Leur utilisation à long terme doit être évitée si possible puisqu'ils présentent un profil de toxicité non négligeable (diabète, ostéoporose, immunosuppression, cataracte, syndrome cushingo de...).

De faibles doses de corticostéroïdes (5 à 7,5 mg/j de prédnisolone ou équivalent) sont cependant assez souvent utilisés par voie orale en association à un inducteur de rémission. Ils sont aussi utilisés par voie intra-articulaire notamment en cas de synovite réfractaire au niveau d'une articulation.

2- Traitement de fond:

2-1) Traitements de fond classiques:

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et certains apparaissent capables de retarder voire de stopper la progression des signes radiologiques, ils sont capables dans certains cas de conduire à la mise en rémission. Un traitement de fond est prescrit pendant toute la période où il apparaît à la fois efficace et parfaitement toléré. Certains traitements sont ainsi prescrits pendant parfois plus de 10 ans, ils ne sont cependant actifs qu'après plusieurs semaines ou quelques mois de traitement et leur efficacité ne sera pas jugée en règle avant 3 à 6 mois d'un traitement bien conduit et à des posologies correctes.

La durée de prescription dépend de ce que l'on appelle le rapport bénéfice/risque.

2-1-1) Le méthotrexate MTX: (analogue de l'acide folique) Le (MTX) est un antimétabolite inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN

C'est l'agent de rémission le plus utilisé dans le traitement de la PR compte tenu de son rapport efficacité/toxicité favorable. Il s'administre de façon hebdomadaire par voie orale ou parentérale (S/C ou IM). Le traitement débute à une dose de 7.5 à 10 mg par semaine. Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à 20 à 25 mg par semaine. Selon la réponse clinique. Son délai d'action est de 4 à 8 semaines. Chez la femme, son utilisation nécessite une contraception efficace compte tenu du risque tératogène.

2-1-2) Les antimalariques:

L'hydroxychloroquine (plaquenil cp a 200mg) est fréquemment utilisée puisqu'elle présente un faible risque de toxicité. Son délai d'action est de 3 à 6 mois. La dose administrée est de 200 mg en ne dépassant pas au total 6,5 mg/kg/j. Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés.

2-1-3) Sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide. Elle présente un délai d'action de 1 à 2 mois. La dose de départ est de 500 mg par jour, augmentée de 500 mg par semaine jusqu'à une dose maximale de 1 g. Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamidés.

2-1-4) Les sels d'or: Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre-indication aux autres agents de rémission (ex : lorsque le patient présente une maladie hépatique empêchant l'administration de MTX).

2-1-5) leflunomide:arava

Il présente un délai d'action de 6 à 8 semaines. Son efficacité est globalement comparable à celle du MTX. La dose de charge est de 100 mg pour trois jours suivi d'une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour.

2-1-6) Autre: La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®) sont des dérivés sulfhydrylés:moins utilisé. La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tetracycline. La ciclosporine (Néoral®).

Des études plaident en faveur de la supériorité de la multithérapie par rapport à la monothérapie. Ils ont montré aussi la nécessité d'un traitement Précoce.

3) Nouveaux traitements :

L'amélioration de nos connaissances dans l'immunopathologie et la pathogénie de la PR, d'une part, le progrès de la biologie moléculaire d'autres parts, ouvrent de nouvelles possibilités thérapeutiques. A côté des traitements dits « de fond » anciennement connus, on étudie depuis quelques années des traitements immunomodulants beaucoup plus sélectifs. Ils sont dirigés contre un médiateur biologique ou une cellule donnée. Ces nouveaux médicaments sont appelés « biothérapies » ou parfois « drogues ciblées », parmi ces nouvelles approches prometteuses on trouve:

3-1) Les inhibiteurs du TNF α : (figure 01)

Après plus de dix ans de résultats décevants avec plusieurs agents biologiques (Ac anti-CD4, antiCD5...) sont arrivés sur le marché, à la fin des années 1990 les inhibiteurs du TNF α . Ces inhibiteurs du TNF α ont modifié la prise en charge de la PR. Ils se sont avérés remarquablement actifs sur l'activité de la maladie au point que désormais, la rémission est devenue un objectif accessible ; ils ont aussi démontré leur capacité à freiner voire stopper.

En outre, grâce à un meilleur contrôle des phénomènes inflammatoires, il est souvent possible de réduire la posologie des glucocorticoïdes administrés au long cours. D'autres bénéfices peuvent être escomptés sans qu'actuellement la preuve en soit formellement apportée

; ceux-ci concernent le tissu osseux, les vaisseaux et probablement un bénéfice médicoéconomique.

L'indication des inhibiteurs du TNF α :est

- la PR active après essai d'un traitement de fond efficace dont le MTX est l'exemple habituel.

- Ces agents peuvent être associés à un traitement de fond préalable ou remplacer celui-ci ou un autre agent biologique.

- La prescription comme premier traitement de fond doit être limitée car on ignore la toxicité de ces biothérapies à long terme ; le coût doit être pris en considération.

- Quand les traitements de fond classiques sont contre indiqués, les inhibiteurs du TNF α peuvent être prescrits en première intention.

Afin de déterminer chez qui et quand proposer un traitement du TNF α , l'équation à prendre en considération ne doit pas se limiter à deux variables à savoir l'activité de la PR et l'atteinte structurale. Il convient d'y ajouter le facteur de temps, c'est-à-dire l'ancienneté de la PR et donc le nombre de traitements de fond préalable, mais aussi l'administration éventuelle de glucocorticoïdes par voie générale.

Il y a plusieurs types d'anticorps anti-TNF α , ou bien entièrement humain (adalimumab) ou conservant une partie plus au moins murine (infliximab) (figure04).

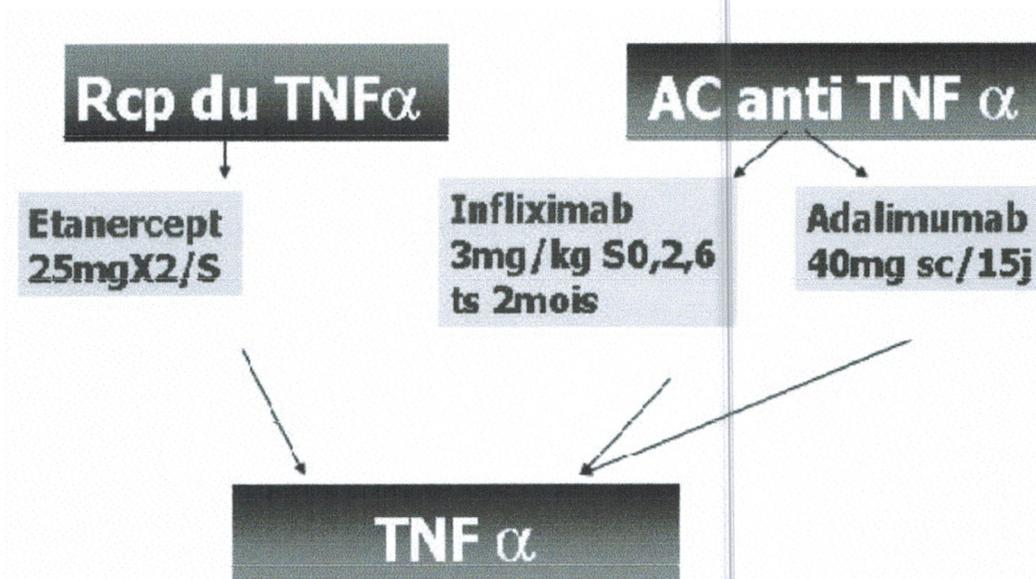


Figure 01 : Les différents médicaments inhibiteurs des TNF α .

Indications des Anti TNF α ds la PR

- **Infliximab***
- **Etanercept*§**
- **Adalimumab*§**



PR active qd réponse aux autres DMARDs dont le MTX est inappropriée

- Etanercept: PR active , évolutive non préalablement traitée par MTX
- Infliximab: PR active , sévère et progressive non préalablement traitée par MTX

§:nonothérapie
*MTX

Figure 02 : Indications des médicaments anti-TNF α dans la PR.

3-2) L'Abatacept (figure03):

L'abatacept est un modulateur de la stimulation du lymphocyte T (LT),

C'est une protéine de fusion formée par le CTLA4 (protéine impliquée dans les voies de co-stimulation) et un fragment d'immunoglobuline (IgG). Il est capable de bloquer les LT sans les éliminer ce qui calme l'action auto-immune de ces lymphocytes. Il est efficace chez les patients atteints de PR active malgré la MTX, entraînant la rémission dans 34,8% des cas et améliorant significativement l'HAQ. Il est bien toléré.

3-3) L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1:

L'interleukine 1 (IL-1) est également une cytokine pro-inflammatoire

Impliquée dans la physiopathologie et l'immunopathologie de la PR, il a une action surtout locale et prédominante sur l'inflammation, c'est un médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR. La liaison d'IL-1 à son récepteur IL-1R1 est empêchée par IL-1RA qui est une cytokine existant à l'état naturel. Il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1, Anakinra est un IL-1Ra recombinant non glycosylé produit dans E.coli

Sa demi-vie est de 6h, et sa biodisponibilité de 95% après injection sous cutanée.

. Il est préconisé à la posologie de 100 mg par jour en injection sous-cutanée. Il n'a pas été signalé d'interactions médicamenteuses particulières. La surveillance des points d'injection permettra d'évaluer l'effet secondaire le plus fréquent. Les contre-indications sont représentées par les hypersensibilités aux protéines dérivées de E.coli, au principe actif ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère. Ce traitement est à éviter en cas d'infection évolutive.

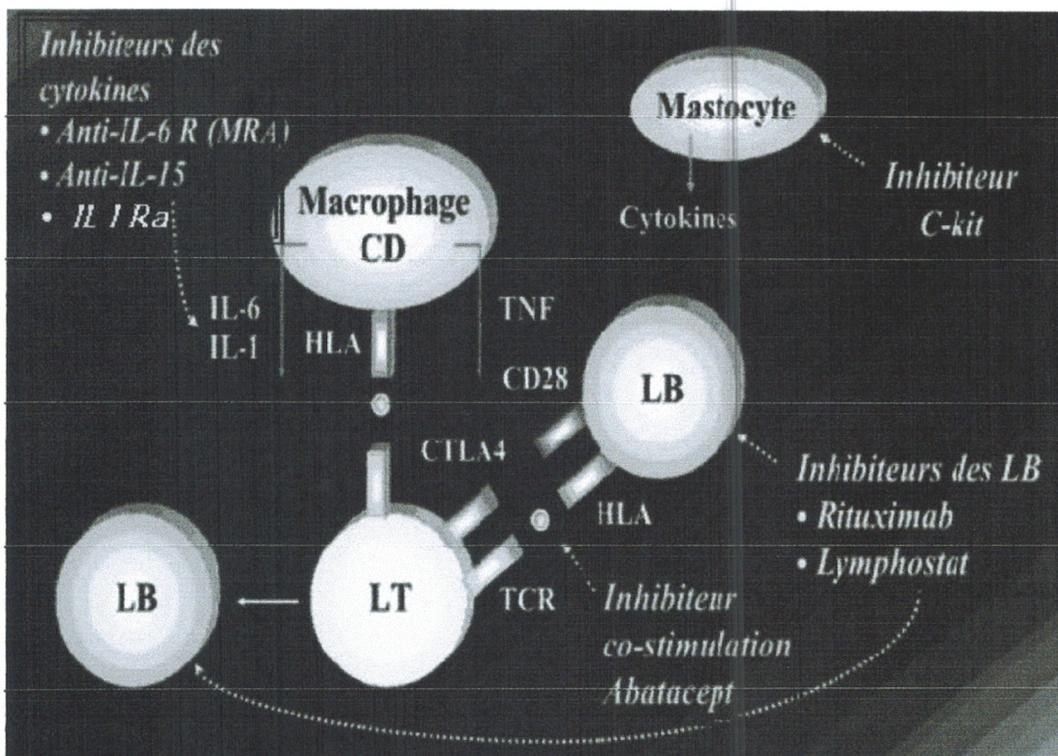


Figure 03 : L'explosion des biothérapies...un monde après les anti-TNFa

3-4) les anti-lymphocytes

Le Rituximab (MABTHERA®)

1) Définition :

Le rituximab est un anticorps (Ac) monoclonal chimérique murin humanisé contre le CD20 obtenu par génie génétique.

Il comporte les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine (figure04).

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le rituximab a montré son intérêt dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B.

Le rituximab est un Ac thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur. Les cellules B jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réactions entraînant une inflammation de la synovie, une perte de cartilage et une érosion osseuse caractéristique de la maladie. En fait elles sont de bons présentateurs d'auto-antigènes capables d'activer des lymphocytes T auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, TNF α et l'Il-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps : FR et anti-CCP (figure06).

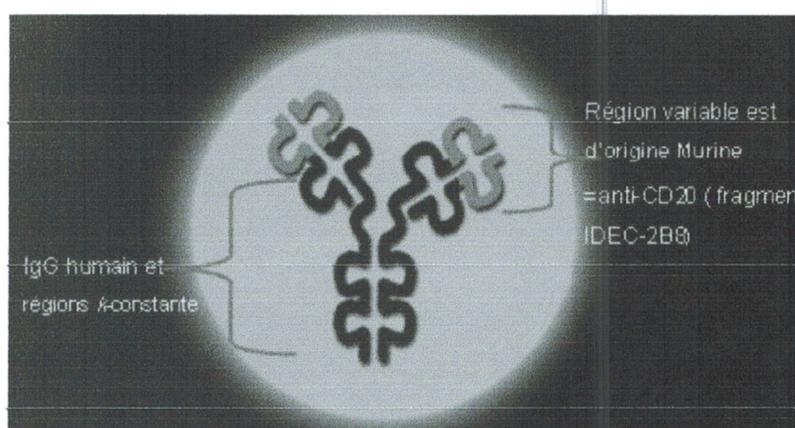


Figure 04 : Structure de l'Ac anti CD20 ou Rituximab.

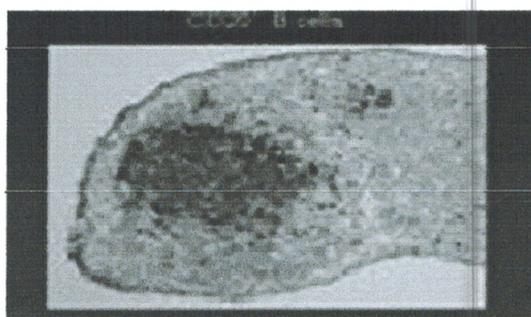


Figure05: Le lymphocyte B dans la synovite rhumatoïde au carrefour de l'immunité innée et adaptative.

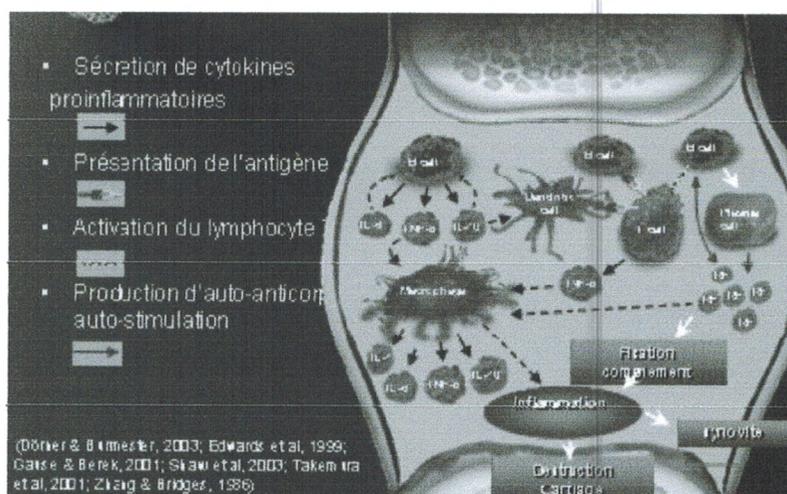


Figure 06: les principaux rôles des lymphocytes B dans l'immunopathologie de la PR.

2) Historique et rationnel d'utilisation :

En 1997, le rituximab était le premier Ac monoclonal approuvé par la FDA (l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique) pour le traitement des lymphomes. Actuellement, plus de 500.000 lymphomes B non hodgkiniens de type folliculaire ou des lymphomes plus agressifs (lymphomes B à grandes cellules) ont été traités.

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20.

3) Molécule CD20 : la cible

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et de LB matures (figure 07). En revanche, il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques (comme pour certains plasmocytes myélomateux).

Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu. Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 KDa (figure 08) qui pourrait participer à la régulation des flux calciques, son activation par des Ac (dont le rituximab) dirigés contre sa portion extramembranaire (capables d'induire un « cross link ») induit la transduction d'un signal aboutissant à l'activation de la différenciation du LB. Cette activation est dépendante de la répartition de la densité membranaire en CD20,

En résumé, le CD20 est une « bonne » cible thérapeutique pour les raisons • Le CD20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et il ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation par protéolyse membranaire. Après fixation avec un anti-CD20, le complexe CD20/antiCD20 peut être internalisé, mais ce phénomène est assez marginal et n'entraînant pas sa disparition durable. Néanmoins, dans la leucémie lympho de chronique (LLC), il a été démontré récemment que la fixation du rituximab peut entraîner une disparition transitoire du CD20 membranaire. Cependant, ce phénomène n'a été observé qu'in vitro. Reste à savoir s'il y a une pertinence in vivo, notamment dans d'autres maladies en dehors de la LLC.

- C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'Ig relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections, en effet il n'est pas immunosuppresseur T et non neutropéniant à la grande différence de l'alemtuzumab.

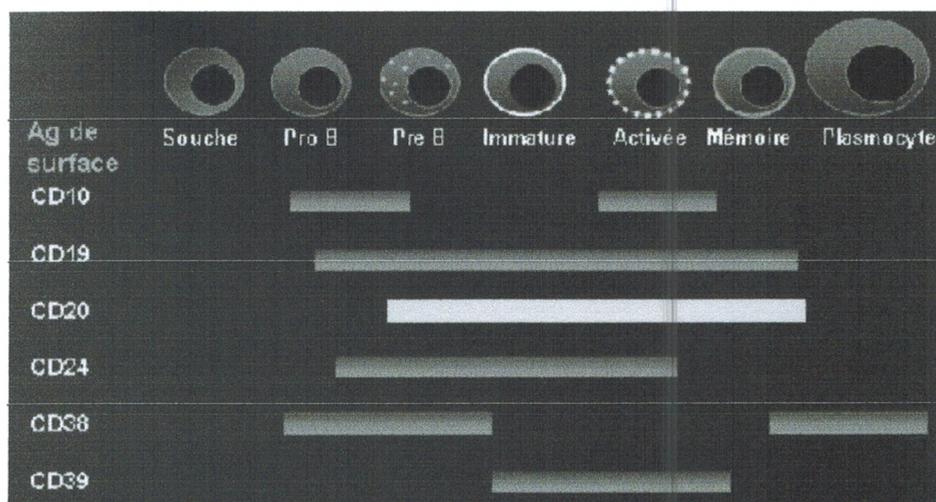


Figure 07 : place des antigènes de surface au cours de la maturation des lymphocytes B

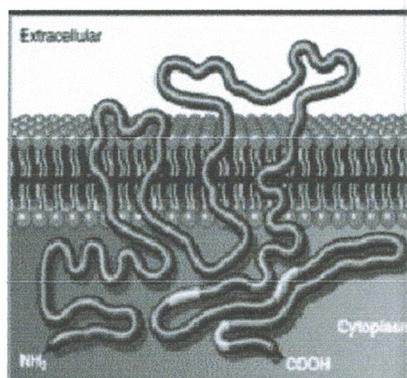
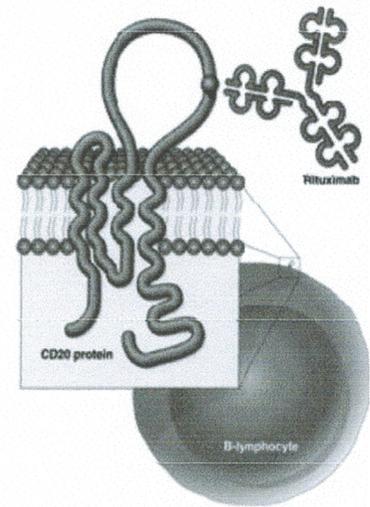


Figure08: La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20

4) Mécanisme d'action du rituximab :

Le rituximab est un Ac monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il est formé des régions variables murines anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à une chaîne légère kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément (figure13) et entraîner une cytotoxicité de type ADCC. Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans ces lymphoproliférations.



Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux :

- ▶ L'apoptose
- ▶ La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

PRESENTATION DU MEDICAMENT:

Boite de 1 flacon de 50 ml (500mg)

- Flacon en verre blanc, avec bouchon caoutchouc butyl, à usage unique stérile, apyrogène.
- Sans conservateur, sans albumine humaine.

CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois Conserver les flacons entre +2° et 8°C La solution diluée du rituximab pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution, cependant, elle est stable :

A température ambiante : 12 heures Au réfrigérateur entre +2° et 8°C, 24 heures au maximum

RECONSTITUTION : Le rituximab ne contient ni conservateur ni antimicrobien, ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique :

Prélever de manière aseptique le volume nécessaire.

Diluer dans une poche à perfusion de solution glucosée à 5% ou de sérum physiologique à 0,9% afin d'obtenir une concentration comprise entre 1mg et 4mg/ml.

Mélanger en retournant doucement la poche pour éviter la formation de mousse.

Avant toute administration, faire un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

IMCOMPATIBILITE:

Aucune incompatibilité avec les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyl ou polyéthylène.

PHARMACOCINETIQUE:

Le premier modèle de population pharmacocinétique du Rituximab a été développé en se basant sur les données obtenues après administration IV de 2 doses de rituximab à 1000 mg. Un modèle bicompartimental linéaire a bien été décrit, la valeur typique de la clairance (Cl) est de 276 ml/d, la valeur typique du volume de distribution (Vd) est de 2980 ml ou approximativement 45 ml/kg,

ADMINISTRATION:

1. Prémédication systémique avant chaque perfusion:

Un antalgique (ex: paracétamol)

Un antihistaminique (ex: diphenhydramine)

2. Perfusion IV lente de la solution diluée

1er perfusion:

Deux flacons de 500 mg, dilués comme précédemment décrit, durée moyenne de 5,2 heures. Vitesse initiale de perfusion: 50 mg/h, augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

2ème perfusion: 15 jours après la première.

Deux flacons de 500 mg, dilués de la même façon.

Vitesse de perfusion: 100 mg/h, augmentée par palier de 100 mg/h toutes les 30 min jusqu'à 400 mg/h.

NB: la solution titrée pour perfusion ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

L'administration du rituximab doit être faite en milieu hospitalier avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles

POSOLOGIE:

La posologie du rituximab recommandée chez l'adulte est : une cure de deux grammes par an au total

-J1: 1g en perfusion IV lente

-J15: 1g en perfusion IV lente

En association:

Méthotrexate per os à une dose >10mg/sem

Corticothérapie:

A j1 (juste avant la perfusion du rituximab, perfusion de 100mg deméthylprednisolone)

A j2: 60mg de prédnisolone per os, puis idem de j4 à j7, puis 30mg/j jusqu'au 14ième jour.

SURVEILLANCE DE LA PERFUSION : Précautions et mises en garde

Surveillance étroite des patients, tout au long de la 1ère perfusion.

La perfusion doit être interrompue dès l'apparition des signes évidents de réaction grave (dyspnée sévère, bronchospasme, hypoxie).

Reprise de la perfusion si disparition complète de tous ces symptômes d'une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale

Si réapparition de ces réactions indésirables, envisager l'arrêt du traitement au cas par cas (les réactions légères ou modérés liées à la perfusion cèdent à une simple réduction de la vitesse de perfusion).

Prudence chez les patients:

1. Avec antécédents d'insuffisance respiratoire chronique.
2. Ayant une neutropénie ou thrombopénie sévère.

Mises en garde particulières:

a-Réactions anaphylactoides ou autres réactions d'hypersensibilité dans les minutes qui suivent le début de la perfusion (mettre à disposition adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes).

b-L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion du rituximab doit faire l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

c-Pour les patients avec antécédents cardiaques (angor, troubles du rythme).

i- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) qui est observée dans plus de la moitié des cas lors de la 1^{ère} perfusion. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures.

Les authentiques réactions allergiques sont théoriquement possibles, soit immédiates (anaphylactiques), soit retardées, mais elles sont très rares.

Le risque d'infection semble particulièrement faible, malgré la déplétion en LB et ses conséquences, en particulier diminution de la réponse vaccinale. Ce risque infectieux n'a pas encore été clairement évalué dans les maladies auto-immunes traitées par rituximab.

Des neutropénies de causes diverses ont été observées sous rituximab dans les lymphomes.

En conclusion, malgré ces effets indésirables, le rituximab semble être particulièrement bien toléré chez l'adulte, en particulier, il a l'avantage de ne pas entraîner sauf exception, d'immunosuppression profonde et prolongée, ce qui, au moins en théorie, réduit le risque d'infection et de néoplasie observé avec la plupart des immunosuppresseurs classiques. Reste à démontrer quelle sera la tolérance dans les maladies auto-immunes, mais les premières indications semblent très favorables.

Autres anti-CD20: Pour détruire les cellules tumorales cibles on peut utiliser: Soit l'Ac seul: Ac nu qui en s'attachant à la cellule peut entraîner sa mort c'est le cas du rituximab.

Soit Ac associé à une autre molécule: toxine ou produit radioactif, l'Ac sert alors à amener vers la cellule tumorale l'élément qui va la détruire c'est le cas de l'ibritumomab et le tositumomab autres Ac monoclonaux anti-CD20 qui sont utilisés en pratique couplés à des produits radioactifs.

1-Le tositumomab: Le tositumomab administré seul mène à seulement 8% de la rémission complète, en pratique, il est couplé à l'iode 131 et il est utilisé dans les LNH (transformés ou non) réfractaires aux traitements précédents, le taux de rémission complète devient supérieur à 30%. L'émission du rayonnement β et γ par l'iode 131 et la toxicité hématologique du produit limitent son utilisation

2-L'ibritumomab C'est un Ac anti-CD20 qui est utilisé couplé à l'yttrium90. Cet Ac va donc permettre l'irradiation spécifique des cellules des lymphomes qui portent l'Ag CD20, il est autorisé pour le traitement des rechutes de lymphomes folliculaires auparavant traités par le rituximab. Le traitement consiste en une injection unique du médicament qui est faite dans un service de médecine nucléaire.

Partie pratique

Cas clinique :

Achouri Amina âgée de 27 ans originaire et demeurant à Tlemcen célibataire ; sans profession, diabétique type I depuis trois ans sous insuline.

Début de trouble remonte à 07/2008 marqué par des polyarthrite douloureuses symétriques progressives (touchant : l'épaule, coude, poignet, MTP, IPP, genou, cheville) dans un tableau infectieux avec altération de l'état générale ce qui motive la patiente à consulter et bénéficier un traitement symptomatique.

Sept mois tard le diagnostic de la PR est retenu devant les critères ACR à savoir :

Dérouillage matinal > 95 mn.

Arthrite de plus de 3 articulations simultanément.

Atteinte symétrique.

Facteur rhumatoïde positif.

Anti CCP > 10.

Syndrôme biologique inflammatoire : hyperleucocytose ; VS : 40 mm/h ; CRP élevée.

Un TRT à base de Prednisone, plaquenil puis méthotrexate (réaction allergique).

Devant l'amélioration partielle de la symptomatologie le Mabthera est indiqué.

- Avant la perfusion : T0

Cliniquement : polyarthrites touchant l'épaule, poignet, main et cheville.

Biologie : GB 10000/mm³

TGO : 28,75 U/l

VS : 25 mm/h

TGP : 56,37 u/l

Créatinémie : 8,78 mg/l

DAS28VS : 6,70

HAQ : 0,37

- Evaluation après 03 mois : T1 : DAS28VS : 4,35

HAQ : 0

- Evaluation après 06 mois : T2

HAQ : 0

Zaidi Nouria agée de 40 ans mère à quatre enfants femme au foyer

L'histoire de la maladie :

En 2006 ;l'apparition brutale des polyarthrites symétriques additive dans un tableau infectieux traité symptomatiquement

2ans après l'atteint predominnen aux cheville et la PR est retenue devant :

raideur matinal>1heure

arthrite touchant cheville,genou,IPP,MTP,coude ,l'épaule

atteint symétrique

presence de nodule rhumatoïde au pouce et precubitale

biologie :GB 10000mm³ HB11.4g/l Plq30700

VS 35mm CRP :9,88

Traitement prescrit :diclofenac75mg 2006-2008

Prednisolone :30mg/j 2008-2009

Methotrexate 7,5 mg

Plaquenil 400 mg

Le mabthera est indiqué :

Avant la perfusion ;T0 DAS28VS :6,88 HAQ :2.75

En T1 : HAQ :0

EnT2 : HAQ :3

- Cette étude nous a permis de dégager les points suivants :

La 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 constitue un véritable problème de santé publique car :-50% des malades arrêtent 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.

La PR est considérée de tout temps comme le chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques qui nécessite un diagnostic précoce pour démarrer un traitement efficace pouvant ralentir voire arrêter la progression de la maladie.

-L'arsenal thérapeutique dans la PR s'est récemment développé par l'arrivée d'une nouvelle immunothérapie : le Rituximab

Le Rituximab est un Ac monoclonal chimérique obtenu par génie génétique dirigé contre les CD20 des LB (anti-CD20), c'est une fantastique perspective thérapeutique qui pourrait être utilisée dans de nombreuses maladies auto-immunes et en particulier la PR. Il se fixe sur le CD20 entraînant la lyse du LB par apoptose, CDC et ADCC. Malgré son coût élevé, la présence du composant murin dans sa structure et même si son effet structural est en cours d'évaluation, le Rituximab présente beaucoup d'avantages : Il est efficace sur des PR réfractaires aux traitements classiques. Son utilisation est très pratique : 2 perfusions à 15j d'intervalle avec une efficacité prolongée au moins un an.

Il est très bien toléré, avec un profil très favorable de sécurité (effets secondaires rares notamment infectieux).

Son coût est relativement moins élevé que les anti-TNF α , mais reste élevé pour le contexte marocain. L'objet de cette étude est de montrer la place potentielle du Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte le plus fréquent et le plus grave. Elle retentit globalement sur la qualité de vie, la capacité de travail et à long terme sur l'espérance de vie. Le traitement de la PR doit être institué aussitôt que possible. En plus des AINS qui constituent le traitement symptomatique et les glucocorticoïdes du traitement d'usage, on utilise des « traitements de fond » appelés également les inducteurs de rémission dont le méthotrexate représente la molécule « repère ». Les anti-TNF α constituent une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la maladie. Cependant les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits, constituent un sujet de discussion préoccupant les rhumatologues lors de la prescription qui doit peser les bénéfices et les risques. Ajouté à cela 30 à 40% des patients ne répondent pas à ces traitements.

L'arsenal thérapeutique de la PR vient d'être enrichi par l'arrivée d'une nouvelle biothérapie : le Rituximab. C'est un Ac monoclonal anti-CD20 agissant sélectivement sur les LB, lesquels jouent un rôle fondamental dans la physiopathogénie de la PR. Le Rituximab est une fantastique perspective thérapeutique qui pourrait être utilisée dans de nombreuses maladies auto-immunes et en particulier la PR. Ses avantages sont multiples : efficacité démontrée sur des PR réfractaires aux traitements classiques, utilisation très pratique (2 perfusions à 15j d'intervalle avec une efficacité prolongée, au moins un an), et surtout une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux très rares. Il est à signaler cependant que son coût est élevé (même si le coût annuel est relativement moins élevé que celui des anti-TNF α) et que nous ne disposons d'aucune donnée sur son effet structural. C'est donc un médicament efficace à réserver pour les patients ayant une PR active et réfractaire aux traitements classiques dont le méthotrexate.

