

Chapitre 18 Item 192 – UE 7 – Polyarthrite rhumatoïde

- I. Polyarthrite rhumatoïde : épidémiologie et physiopathologie
 - II. Polyarthrite rhumatoïde débutante : un diagnostic précoce « urgent »
 - III. Autoanticorps
 - IV. Évolution d'une polyarthrite rhumatoïde
 - V. Suivi et surveillance d'un malade atteint d'une polyarthrite rhumatoïde
 - VI. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : principes généraux
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient au long cours.

COFER

- Savoir distinguer, précocement dès le début, une polyarthrite rhumatoïde des autres causes de polyarthrite sur des arguments cliniques, radiologiques ou biologiques. Connaître les stratégies d'imagerie permettant le diagnostic précoce.
- Connaître l'épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que la physiopathologie et ses conséquences au plan thérapeutique.
- Connaître l'évolution clinique, biologique et radiologique de la polyarthrite rhumatoïde et connaître les signes cliniques, radiologiques ainsi que les complications de la polyarthrite rhumatoïde à sa phase d'état.
- Connaître les principes généraux du traitement de la polyarthrite rhumatoïde et sa surveillance, connaître les buts de ses traitements.

■ Connaître les contre-indications, les complications et la surveillance des : AINS, corticoïdes et méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

I Polyarthrite rhumatoïde : épidémiologie et physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (prévalence estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte). L'âge moyen du début est cinquante ans mais elle peut débuter précocément entre quinze et trente ans ou tardivement après soixante-dix ans. La polyarthrite rhumatoïde est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans mais cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de soixante-dix ans.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie de cause inconnue mais favorisée par certains terrains génétiques (HLA-DR4, antécédent familial de PR), le tabagisme et probablement influencée par les stéroïdes sexuels (maladie fréquente chez les femmes, améliorée transitoirement par la grossesse).

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire ■.

A Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF α et l'IL-6.

B Phase de recrutement et inflammation

Les macrophages contribuent ensuite au recrutement des lymphocytes T et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF α , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages interagissent *in situ* avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les lymphocytes T CD4 +, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires.

C Rôle des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières.

Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale : TGF β (*Transforming Growth Factor β*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) et FGF-1 et 2 (*Fibroblast Growth Factors 1 and 2*). Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

D Rôle des lymphocytes B

Des lymphocytes B sont activés localement par les lymphocytes T CD4 $+$. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR). Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde. Ils interviennent dans les lésions de vascularites par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

E Rôle des polynucléaires neutrophiles

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire locale. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chimiokines, les polynucléaires neutrophiles infiltrés dans la synoviale produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires.

F Angiogenèse et fabrication du pannus synovial

Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, inclut des microthromboses et une néovascularisation. On note également une hyperplasie des cellules synoviales. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

II Polyarthrite rhumatoïde débutante : un diagnostic précoce « urgent »

Les thérapeutiques modernes (méthotrexate et biothérapies) ont transformé le pronostic de la PR, maladie autrefois très invalidante et maintenant compatible chez plus de 80 % des patients avec une vie privée et professionnelle normale.

Ces thérapeutiques sont d'autant plus efficaces que le traitement de fond est débuté rapidement, avec donc l'absolue nécessité d'un diagnostic précoce, si possible au cours des trois premiers mois d'évolution.

A Différentes manifestations de la polyarthrite rhumatoïde débutante

1 Polyarthrite bilatérale, symétrique et « nue »

Le patient consulte pour :

- des douleurs articulaires d'horaires inflammatoires (fin de nuit et petit matin) associées à une raideur matinale d'une durée comprise entre trente minutes et plusieurs heures ;
- elles sont localisées sur les poignets, les MCP, les IPP mais aussi les MTP, les genoux, les épaules, les chevilles et plus rarement les hanches ;
- les douleurs s'étendent progressivement devenant fixes, bilatérales et symétriques.

Le médecin confirme par son examen physique l'existence d'arthrites : les articulations douloureuses sont gonflées, chaudes, parfois rouges, enraidies :

- le poignet est souvent le siège d'une tuméfaction synoviale qui s'étend vers le dos de la main ;
- les articulations des doigts sont gonflées (obligeant à enlever les bagues) et douloureuses lors la pression latérale (*squeeze test*) ;
- les genoux tuméfiés présentent un épanchement articulaire (choc rotulien) souvent ponctionnable.

2 Polyarthrite aiguë fébrile

Dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'une polyarthrite aiguë fébrile avec altération de l'état général et fièvre supérieure à 38,5 °C.

3 Autres manifestations

- Rarement (10 % des cas), d'autres manifestations peuvent être révélatrices :
 - atteinte rhizomélique (atteinte prédominante de la ceinture scapulaire et du bassin) : plus fréquente après soixante-cinq ans ;
 - monoarthrite du poignet ou du genou ou ténosynovite isolée ;
 - rhumatisme intermittent avec poussée monoarticulaire, très inflammatoire, d'évolution spontanément régressive en vingt-quatre à quarante-huit heures sans séquelle.
- La polyarthrite rhumatoïde débutante s'associe à un syndrome inflammatoire dans 90 % des cas.

B Diagnostic différentiel

Au stade de début de la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués :

- une polyarthrite infectieuse. Les infections virales s'accompagnent plus souvent d'arthralgies que d'arthrites et leur guérison est habituellement rapide ; une polyarthrite d'origine bactérienne est une éventualité rare, observée en cas de déficit immunitaire sévère ; l'endocardite infectieuse, la maladie de Lyme et la maladie de Whipple doivent être évoquées en cas de polyarthrite atypique persistante ;
- une polyarthrite microcristalline. Au-delà de soixante ans, la chondrocalcinose peut parfois se manifester par une polyarthrite chronique. L'analyse des radiographies articulaires et la recherche systématique de microcristaux dans le liquide articulaire permettent habituellement d'affirmer le diagnostic. Une goutte vue tardivement, ou traitée par la corticothérapie, peut également se manifester par une polyarthrite chronique. Habituellement, les tophus se distinguent cliniquement des nodules rhumatoïdes. L'hyperuricémie chronique, les radiographies et l'échographie articulaires, ainsi que la recherche de microcristaux dans le liquide articulaire permettent de confirmer le diagnostic de goutte ;

- un autre rhumatisme inflammatoire chronique. Chez une femme jeune, le lupus érythémateux disséminé doit être évoqué, surtout en cas d'arthralgies migratrices. Parmi les spondyloarthrites, les formes périphériques du rhumatisme psoriasique peuvent ressembler fortement à la polyarthrite rhumatoïde.

C Explorations complémentaires

Après l'interrogatoire et l'examen clinique, on peut dans la plupart des cas évoquer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde débutante si la polyarthrite est bilatérale, symétrique et nue. Cependant, certaines explorations complémentaires sont indispensables.

1 Explorations radiologiques devant une suspicion de polyarthrite rhumatoïde débutante

On doit réaliser :

- des radiographies bilatérales et comparatives :
 - des mains et poignets de face,
 - et des pieds (trois quarts et face) ;
- une radiographie du bassin ;
- des radiographies des autres articulations siège d'une arthrite clinique (genoux par exemple) ;
- une radiographie de thorax (face et profil).

Ces examens sont réalisés dans le but d'éliminer d'autres diagnostics (recherche d'adénopathies sur la radiographie de thorax pouvant faire évoquer une sarcoïdose, liseré de chondrocalcinose, sacro-iliite inflammatoire, etc.), de rechercher la présence d'érosions caractéristiques des articulations des mains et des pieds (elles sont exceptionnelles à la phase de début, leur présence étant alors de mauvais pronostic) et de servir de référence pour la surveillance évolutive ultérieure.

La radiographie standard est le plus souvent normale. L'utilisation de l'échographie des mains ou des pieds et de l'IRM se développe actuellement dans le but de confirmer (ou de montrer précocement) l'existence d'une synovite, de confirmer ou d'infirmier l'existence d'érosions articulaires et de définir le siège précis de l'atteinte articulaire.

2 Explorations biologiques devant une suspicion de polyarthrite rhumatoïde débutante

a

Biologie usuelle

Il faut effectuer : numération-formule sanguine, VS, CRP, bilan hépatocellulaire (ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatases alcalines), créatinémie, bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie ou d'une hématurie.

b

Examen du liquide synovial

Tout épanchement intra-articulaire accessible doit être ponctionné pour une analyse bactériologique, cytologique et pour la recherche de microcristaux. La ponction soulage la douleur et l'analyse oriente le diagnostic. Il s'agit, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, d'un liquide inflammatoire non spécifique, riche en cellules, à majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire. Le dosage du complément ou des autoanticorps dans le liquide articulaire n'est pas utile en pratique quotidienne.

III Autoanticorps

A Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline, de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les immunoglobulines G humaines ou animales. Il était classiquement recherché par la réaction de Waaler-Rose (globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin antiglobules rouges de mouton, la réaction se faisant contre les immunoglobulines antiglobules rouges) ou le test au latex (particules de polyester recouvertes d'immunoglobulines humaines, seuil de positivité : 1/80^e de dilution). Actuellement, la détection du FR par néphélobimétrie laser (technique automatisable exprimée en unités) ou par technique ELISA est la plus répandue et la plus sensible (seuil : 20 UI/mL).

Au début de la polyarthrite rhumatoïde, la recherche de FR est positive dans 50 à 60 % des cas environ. La présence d'un taux significatif de facteur rhumatoïde dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Mais la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de polyarthrite rhumatoïde : le FR n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic. Sa spécificité est de 75 à 85 % et sa sensibilité de 70 à 80 % (tableau 18.1).

Tableau 18.1 Prévalence des FR IgM dans différentes affections.

	Prévalence des FR IgM > 1/64 en agglutination
--	---

	> 20 UI/mL en ELISA
	Prévalence des FR IgM > 1/64 en agglutination > 20 UI/mL en ELISA
Chez le sujet sain	
< 50 ans	5 %
> 70 ans	15 %
Rhumatismes inflammatoires	
Polyarthrite rhumatoïde	70-80 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	30-80 %
Lupus systémique	20-30 %
Sclérodémie	10-20 %
Rhumatisme psoriasique périphérique	10-15 %
Spondyloarthrite	< 10 %
Infections chroniques	
Leishmaniose	30-50 %
Endocardite bactérienne	30 %
Lèpre	5-10 %
Tuberculose	5-10 %
Borréliose de Lyme	< 5 %
Grippe	10-30 %
Mononucléose infectieuse	10-30 %
VHC	10-50 %
Hémopathies lymphoïdes	
Macroglobulinémie de Waldenström	10-30 %
Leucémie lymphoïde chronique	10-30 %

Lymphome B	5–7 %
Affections diverses	
Silicose	30 %
Asbestose	30 %
Sarcoïdose	5–20 %
Cirrhose	10–30 %

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde comme l'atteste le développement de polyarthrites très érosives chez des patients n'ayant pas de facteur rhumatoïde. À l'inverse, le facteur rhumatoïde est impliqué dans certaines complications extra-articulaires, en particulier dans la vascularite où il se dépose dans la paroi des vaisseaux et forme des complexes immuns de taille intermédiaire activant le complément et induisant l'inflammation vasculaire.

B Anticorps anti-peptides citrullinés

Les anticorps anti-peptides citrullinés (ou anti-CCP ou encore ACPA selon la dénomination anglo-saxonne) sont des anticorps de développement récent. Ils sont très intéressants pour le diagnostic précoce des polyarthrites rhumatoïdes ■. Lorsque ce dosage est positif, il permet de prédire avec une spécificité supérieure à 95 % le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde mais il peut cependant être retrouvé positif dans d'autres maladies inflammatoires (par exemple, chez 5 % des syndromes de Gougerot-Sjögren).

On sait maintenant que ces anticorps reconnaissent des peptides citrullinés, dont la fibrine modifiée présente dans l'articulation rhumatoïde.

C Anticorps anti-nucléaires

On les retrouve dans environ 15 à 30 % des cas et à titre généralement assez faible (de type anti-SSA et anti-SSB parfois). Les anticorps anti-ADN natif ne sont pas retrouvés au cours de la polyarthrite rhumatoïde ; leur présence doit faire évoquer le diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED).

IV Évolution d'une polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde, une fois installée, tend à s'aggraver et à s'étendre. Cette extension se fait le plus souvent à l'occasion de poussées évolutives ■ au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Ces poussées sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies.

Il faut souligner que les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des deux premières années. Le handicap va s'aggraver de façon progressive tout au long de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde non traitée.

Cependant, la maladie est très hétérogène ■, avec des formes sévères d'emblée, pouvant comporter des manifestations viscérales engageant le pronostic vital et pouvant engendrer des destructions articulaires rapides, source d'un handicap majeur (elles représenteraient 10 à 20 % des polyarthrites rhumatoïdes). À l'opposé, il existe des polyarthrites bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (polyarthrites rhumatoïdes peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les métacarpophalangiennes). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire.

Il convient de souligner également que le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde a été transformé par l'introduction du méthotrexate puis des biothérapies dans l'arsenal thérapeutique. Ces traitements ont considérablement amélioré le pronostic fonctionnel de la maladie.

A Manifestations articulaires à la phase d'état

1 Aspect clinique

- *L'atteinte des mains* est la plus caractéristique, souvent inaugurale (fig. 18.1 à 18.4 cahier quadri 18.1, 18.2, 18.3, 18.4). Les déformations les plus caractéristiques (mais devenues plus rares en raison des progrès thérapeutiques) sont :
 - la déviation cubitale des doigts en « coup de vent » ;
 - la déformation en « col de cygne » (touchant essentiellement les deuxième et troisième rayons) ;
 - la déformation en « boutonnière » (fréquente, de l'ordre de 50 % des patients) ;
 - la déformation « en maillet » ou « en marteau » ;

- l'atteinte du pouce qui est particulièrement fréquente et invalidante, prenant l'aspect classique de pouce en « Z », liée à une arthrite métacarpophalangienne.
- *L'atteinte des poignets* : il s'agit d'une atteinte précoce de l'articulation radiocubitale inférieure, de luxation de la styloïde cubitale (aspect en « touche de piano ») et d'arthrite radiocarpienne entraînant également une aggravation du « coup de vent ».
- *L'atteinte des pieds* est invalidante et survient dans 90 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte métatarsophalangienne, aboutissant rapidement à un avant-pied plat puis rond, avec luxation plantaire des métatarsiens. Il s'y associe un pied plat *valgus*. Les déformations du pied peuvent être très sévères avec risque d'hyperkératose, de durillons plantaires, de fistule avec risque infectieux.
- *L'atteinte des épaules* est fréquente et souvent méconnue ; les coudes sont touchés dans 40 % des cas aboutissant rapidement à une attitude vicieuse en *flessum*.
- La *coxite rhumatoïde* doit être systématiquement recherchée ; elle est présente chez environ 15 % des patients et grève particulièrement le pronostic fonctionnel.
- *L'atteinte du rachis cervical* : il s'agit d'une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1-C2) avec risque d'impression basilaire. Cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. Toute manifestation douloureuse cervicale ou atypique au niveau des membres supérieurs chez un patient souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde doit faire redouter cette atteinte et faire pratiquer une radiographie du rachis cervical de face, bouche ouverte et de profil avec clichés dynamiques, ou, au mieux actuellement, une IRM pour rechercher une compression médullaire.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, toutes les *articulations synoviales* peuvent être touchées (par exemple, arthrite temporomandibulaire, etc.).
- *Autres atteintes* : les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde. Elles siègent essentiellement à la main et elles vont favoriser les déformations et peuvent également se compliquer de ruptures tendineuses.

2 Aspects radiographiques (fig. 18.5)

a

Intérêt diagnostique

Les signes caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde apparaissent souvent après six mois à un an d'évolution. La radiographie normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic, surtout au stade précoce. Il faut donc systématiquement et régulièrement pratiquer des radiographies des mains et poignets, des radiographies des pieds de face et trois quarts, complétées si nécessaire de la radiographie des articulations douloureuses.

Fig. 18.5

Polyarthrite rhumatoïde. Aspects radiographiques.

A. Érosions rhumatoïdes caractéristiques des doigts traduisant l'agressivité de la synovite rhumatoïde. B. Atteintes rhumatoïdes du carpe et des doigts. C. Atteintes rhumatoïdes des avant-pieds. D. Atteinte rhumatoïde de l'épaule avec une importante « encoche » synoviale du bord supérieur de la tête humérale.

Les signes élémentaires caractéristiques sont :

- l'apparition d'érosions périarticulaires au niveau des zones de réflexion de la synoviale, puis l'apparition de géodes intraosseuses juxta-articulaires ;
- puis, secondairement, l'apparition d'un pincement articulaire traduisant la destruction cartilagineuse ;
- une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire (la classique ostéoporose en bande épiphysaire), signe précoce mais subjectif.

Ces lésions sont, de façon caractéristique, observées initialement aux pieds (tout particulièrement à la cinquième tête métatarsienne), aux mains et aux poignets.

L'association érosions-géodes (qui tendent à s'aggraver rapidement au début de la maladie) et pincement articulaire fait tout le pronostic de la polyarthrite, traduisant la destruction articulaire.

b

Intérêt pronostique

L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresse très rapidement pendant les deux ou trois premières années. L'exploration radiographique standard doit être effectuée au diagnostic puis de façon régulière : il s'agit d'un élément pronostique et de suivi évolutif.

B Manifestations extra-articulaires à la phase d'état : la maladie rhumatoïde

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde.

1 Altération de l'état général

Elle est présente surtout lors des poussées évolutives avec une fébricule, une asthénie parfois très marquée et un amaigrissement.

2 Nodosités sous-cutanées ou nodules rhumatoïdes

Rares au début de la maladie, ils sont retrouvés chez 10 à 20 % des patients. Il s'agit de nodules, fermes, mobiles et indolores, siégeant au niveau des crêtes cubitales, des tendons extenseurs des doigts (*cf. fig. 18.4* cahier quadri) et également au niveau du tendon d'Achille. On les retrouve parfois au sein d'un hygroma au coude. En histologie, on trouve une nécrose fibrinoïde centrale, entourée d'histiocytes en palissade puis d'une couronne périphérique de cellules lymphoplasmocytaires. Ces nodules ne sont pas pathognomoniques de la polyarthrite rhumatoïde et sont rencontrés dans certaines autres connectivites (mais où ils sont cependant exceptionnels). Les localisations viscérales sont très rares mais classiques (le nodule rhumatoïde pulmonaire, des cordes vocales, des valves cardiaques, etc.).

La *nodulite rhumatoïde* est une forme particulière caractérisée par l'efflorescence de nodules rhumatoïdes au niveau des mains associée à de volumineuses géodes intraépiphysaires des mains ou des pieds. Cette efflorescence de nodule est parfois observée sous traitement par méthotrexate.

3 Adénopathies

Retrouvées dans 20 à 30 % des cas, elles sont superficielles, mobiles, en général infracentimétriques. La présence d'adénopathies de grande taille ou évolutives doit faire rechercher un autre diagnostic (LMNH, infection...).

4 Vascularite rhumatoïde

La vascularite rhumatoïde est rare et concerne moins de 1 % des cas, essentiellement au cours des polyarthrites « anciennes ». Il s'agit de lésions cutanées associant un purpura vasculaire, des nécroses digitales (fig. 18.6 cahier quadri) ou des orteils (pouvant prendre l'aspect de micro-infarctus), d'ulcères profonds à l'emporte-pièce d'apparition brutale, de livedo réticulaire. En histologie, il s'agit d'une vascularite leucocytoclasique ou d'une angéite nécrosante sans microanévrisme (plus rare). Il peut exister une neuropathie périphérique traduisant une vascularite sévère et devant être traitée en urgence.

5 Syndrome sec

Il est présent dans 20 à 25 % des cas. Il se traduit par une xérophtalmie, une xérostomie (les anticorps anti-SSA et anti-SSB ont une fréquence de l'ordre de 5 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde).

6 Atteinte cardiaque

L'atteinte des trois tuniques est possible, dont le péricarde (péricardite, le plus souvent exclusivement échographique sans traduction clinique) ; l'atteinte du myocarde serait plus fréquente mais le plus souvent sans traduction clinique.

7 Atteinte rénale

L'apparition de signes rénaux au cours de la maladie rhumatoïde doit faire redouter une amylose AA, ou le plus souvent une atteinte iatrogène avec une glomérulonéphrite interstitielle ou une glomérulonéphrite extramembraneuse. Une atteinte propre liée à la polyarthrite rhumatoïde est beaucoup plus rare.

L'amylose secondaire de type AA se traduit au début par une protéinurie puis, secondairement, un syndrome néphrotique, puis une insuffisance rénale progressive. On peut également observer des tuméfactions indolores de l'épaule.

8 Atteinte pulmonaire

- Des infections pleuropulmonaires sont fréquentes sur ce terrain immunodéprimé par la maladie, par le traitement de fond et la corticothérapie.
- La pleurésie rhumatoïde, la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, le nodule rhumatoïde pulmonaire sont rares, parfois révélateurs.

- Les broncheectasies semblent beaucoup plus fréquentes au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
- De volumineux nodules des deux champs pulmonaires confluents étaient observés chez des patients silicosés, sous le terme de syndrome de Caplan (rare depuis la fermeture des mines de charbon).

9 Atteinte de l'œil

La sclérite et l'épisclérite sont rares, de l'ordre de 1 à 5 % des patients, mais de mauvais pronostic (risque de scléromalacie perforante).

10 Manifestations hématologiques

- L'anémie est fréquente et corrélée le plus souvent à l'intensité du syndrome inflammatoire.
- Le syndrome de Felty associé à la polyarthrite rhumatoïde comprend une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie. Il survient au cours d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec présence de facteurs anti-nucléaires. Il s'agit d'un syndrome au pronostic défavorable en raison du risque d'infection grave et récidivante lié à la leuconéutropénie.
- La lymphocytose à larges lymphocytes granulomateux ou pseudo-syndrome de Felty. Il s'agit d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T, de type monoclonal, associée à une neutropénie, une splénomégalie, une thrombopénie, une hépatomégalie et à des infections récidivantes. Son pronostic est habituellement plus favorable.

C Évolution et mortalité au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Historiquement, la diminution de l'espérance de vie de la polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale de même âge variait en moyenne de cinq à dix ans, essentiellement pour les formes sévères. Il s'agissait donc non pas d'une maladie bénigne mais d'une maladie grave, handicapante et conduisant à un décès prématuré. Cependant, comme cela a été souligné précédemment, les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique précoce de la maladie en ont considérablement amélioré le pronostic vital et fonctionnel.

1 Facteurs pronostiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Les facteurs pronostiques de sévérité de la maladie doivent être recherchés :

- un début aigu polyarticulaire ;
- l'existence d'atteinte extra-articulaire ;

- l'apparition précoce d'érosions radiologiques ;
- l'existence d'un syndrome inflammatoire élevé (en particulier la CRP) ;
- la précocité de l'apparition du facteur rhumatoïde et surtout son titre élevé et la présence d'anti-CCP ;
- une mauvaise réponse au traitement de fond optimal (persistance de synovites à six mois sous traitement associant méthotrexate et biothérapie) ;
- un statut socio-économique défavorisé.

Les rémissions cliniques surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années (on considère selon les études qu'environ 10 à 15 % des patients entrent en rémission).

Cependant, en dépit de cette guérison « apparente », une nouvelle poussée est toujours à redouter.

La HAS considère par ailleurs que la polyarthrite rhumatoïde est sévère si l'indice de qualité de vie HAQ est supérieur à 0,5, s'il existe des lésions structurales ou des manifestations systémiques.

2 Causes de mortalité de la polyarthrite rhumatoïde

- Les causes cardiovasculaires sont prédominantes et doivent faire l'objet d'une prévention active.
- Les causes infectieuses sont fréquentes chez les patients poursuivant une corticothérapie à dose élevée, en raison d'un traitement de fond non adapté.
- Les affections néoplasiques avec une fréquence augmentée des lymphomes malins non hodgkiniens (cet évènement reste cependant rare avec un risque relatif élevé mais un risque absolu faible).
- Les causes iatrogènes (mortalité secondaire aux complications des AINS ou de la corticothérapie ou des traitements de fond).
- Les causes spécifiques, en particulier la vascularite rhumatoïde, l'amylose AA, les atteintes neurologiques avec l'atteinte C1-C2.

V Suivi et surveillance d'un malade atteint d'une polyarthrite rhumatoïde

La surveillance d'un malade atteint d'une polyarthrite rhumatoïde repose sur la collaboration étroite entre, au minimum, le rhumatologue et le médecin généraliste du patient.

Une évaluation régulière par le rhumatologue est nécessaire (tous les trois mois ou plus fréquemment si nécessaire lors d'une polyarthrite rhumatoïde débutante et tous les six mois à un an pour une polyarthrite

rhumatoïde contrôlée ou en rémission) ■. Elle permet d'adapter de façon optimale et rapide le traitement mais aussi de surveiller la tolérance des principales thérapeutiques utilisées (se rapporter à la toxicité de chaque molécule utilisée dans le traitement de fond) ■.

L'évaluation doit être fondée sur les éléments cliniques d'activité de la maladie qu'il convient, autant que possible, de quantifier par l'utilisation d'échelles numériques ou d'échelles visuelles analogiques (EVA) :

- le caractère inflammatoire des douleurs (présence de réveils nocturnes, durée du dérouillage matinal quantifiée en minutes) ;
- le nombre d'articulations douloureuses soit spontanément, soit à la pression ;
- le nombre d'articulations qui sont le siège d'arthrites ou de synovites) ; paramètre objectif essentiel ;
- l'évaluation de l'opinion globale du malade sur son état général, sur l'évolution de sa polyarthrite ;
- l'asthénie ;
- l'évaluation du retentissement fonctionnel ;
- la recherche de manifestations extra-articulaires (examen clinique, TA, etc.).

Certains scores composites d'activité de la maladie reprennent ces critères d'évaluation et sont utilisés en recherche clinique mais aussi en pratique courante (DAS 28, SDAI...). En France, l'indice DAS (*Disease Activity Score*) est très utilisé par les rhumatologues ■ ; il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'appréciation globale du malade sur l'évolution de sa polyarthrite et la vitesse de sédimentation ou la CRP.

Le suivi régulier comprend de plus le recueil des résultats d'examens complémentaires :

- l'évaluation du syndrome inflammatoire (VS, CRP et taux d'hémoglobine) ;
- les radiographies standard des mains, poignets et pieds et leur comparaison avec les radiographies initiales (évolutivité dans le temps des lésions radiologiques). L'exploration radiographique standard doit être faite au diagnostic puis de façon régulière (tous les six mois la première année puis tous les ans pendant trois ans puis tous les deux à quatre ans).

VI Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : principes généraux

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire ■ qui peut faire intervenir selon le cas, outre le médecin généraliste et le rhumatologue, le chirurgien orthopédiste, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, le médecin de rééducation fonctionnelle.

A Annonce du diagnostic, information et éducation du patient

L'annonce du diagnostic doit être prudente en raison des incertitudes diagnostiques fréquentes au début de la maladie.

Elle doit être réalisée dans les conditions suivantes :

- un diagnostic clair reposant sur la concordance des arguments cliniques et biologiques et après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels ;
- un diagnostic impérativement confirmé par un rhumatologue expérimenté ;
- un diagnostic associé à un plan de traitement précis, dont on peut expliquer les bons résultats prévisibles ;
- une consultation tranquille, le médecin prenant son temps pour expliquer, dédramatiser et répondre aux questions souvent multiples du patient.

L'information puis l'éducation du patient sont fondamentales ■ et nécessaires à tous les stades de la maladie.

Les informations à transmettre comportent en particulier, dès les premières semaines de prise en charge, l'utilité des mesures suivantes :

- mise à jour des vaccinations ;
- sevrage du tabac avec l'aide d'un tabacologue si nécessaire ;
- poursuite des activités physiques dès lors que les douleurs s'améliorent sous traitement ;
- alimentation variée, équilibrée, sans régime d'exclusion ;
- l'importance du respect des prescriptions et en particulier de la régularité du traitement (notion de traitement de fond) et des examens biologiques.

B Traitements médicamenteux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a trois objectifs principaux ■ : soulager les douleurs, stopper l'évolution de la maladie, prévenir le handicap.

1 Soulager les douleurs : le traitement symptomatique

Les traitements symptomatiques sont utilisés au début de la prise en charge, en attendant l'efficacité des traitements de fond (qui se manifeste souvent au bout de deux à trois mois seulement). Au-delà de quelques semaines, l'objectif du médecin est d'obtenir un sevrage progressif puis un arrêt de ces traitements symptomatiques, en particulier de la corticothérapie.

a

Repos

Il est préconisé uniquement en cas de poussée inflammatoire de la maladie.

b

Antalgiques de niveau I ou associations de niveau II

Le paracétamol est utile à la dose de 3 à 4 g par jour, parfois associé, à de la codéine ou du tramadol. Le recours aux antalgiques morphiniques est exceptionnel au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

c

AINS

La toxicité digestive, rénale et cardiovasculaire de tous les AINS justifie une surveillance étroite sur le plan clinique et biologique (mesure de la tension artérielle, contrôle de la fonction rénale). Leur prescription doit être limitée après soixante-cinq ans en raison de la fréquence des effets indésirables.

d

Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes

La corticothérapie peut être utilisée après soixante-cinq ans pour remplacer les AINS ou avant soixante-cinq ans quand les AINS ne s'avèrent pas assez efficaces pour soulager le patient.

En pratique :

- on utilise en première intention la prednisone ;

- la dose est faible de l'ordre de 0,1 mg/kg/j soit entre 5 et 10 mg par jour ;
- en une prise matinale, sans régime sans sel, sans IPP (sauf antécédent **documenté** d'ulcère) ;
- en l'absence d'efficacité, une posologie de 15 mg par jour peut être utilisée ponctuellement, en attendant l'efficacité du traitement de fond ;
- le sevrage doit être planifié dès le départ ; le plus souvent en diminuant la posologie de 1 mg tous les 14 jours ou tous les mois.

La mise en route de la corticothérapie doit être associée à une évaluation du risque d'ostéoporose : facteurs de risque cliniques, antécédents de fracture, mesure de la densité osseuse, correction de la carence en vitamine D, prescription de bisphosphonates chez les femmes ménopausées si la durée de la corticothérapie dépasse trois mois, si la dose dépasse 7,5 mg par jour ou si le patient présente dès cette première évaluation une ostéoporose densitométrique ou fracturaire.

Les ponctions évacuatrices-infiltrations de dérivés cortisoniques ont un effet local important pour compléter le traitement général.

e

Orthèses d'ergothérapie

La réalisation d'orthèses posturales limitant la déformation articulaire, en particulier aux mains, doit être discutée. Il s'agit d'orthèses dites de repos que le patient doit porter la nuit. Une éducation d'ergothérapie doit être délivrée à chaque patient ; il doit apprendre à protéger ses articulations de tout phénomène délétère au début de la maladie. S'il existe des déformations, l'ergothérapeute peut confectionner des aides techniques (*cf.* chapitre 7).

La prescription d'orthèses plantaires doit être discutée en fonction du stade évolutif de la maladie (orthèses préventives des déformations, puis correctrices lorsqu'il existe des déformations réductibles du pied ; si les déformations sont fixées, on discutera l'intérêt d'une orthèse en matériau souple, adaptée aux appuis : orthèses dites « palliatives »).

f

Physiothérapie et rééducation

Elles sont utiles dans la prise en charge des formes sévères et invalidantes de la maladie. Elles permettent de réduire les phénomènes inflammatoires locaux (physiothérapie, applications de glace sur les grosses articulations). La rééducation doit être douce et prudente lors des phases inflammatoires ; à l'inverse, lors des phases d'accalmie, il faut insister sur une kinésithérapie active de manière à redonner un tonus musculaire et une force musculaire suffisante (*cf.* chapitre 7).

2 Traitements de fond

Les traitements de fond sont indispensables car efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et permettent de stopper la progression radiologique. Leur but essentiel est de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des poussées et de réduire globalement l'activité du rhumatisme au mieux jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique.

Le traitement de fond sera prescrit pendant toute la période où il apparaît efficace et bien toléré. Il faut noter que les traitements de fond ne sont pleinement efficaces qu'après plusieurs semaines.

a

Choix du traitement de fond

Le choix et l'adaptation des traitements de fond doivent être faits par le rhumatologue qui se base sur :

- le sexe, l'âge et les antécédents du patient en particulier pour les infections graves, les cancers et les hépatopathies qui peuvent contre-indiquer certains traitements ;
- les projets immédiats ou futurs de grossesse pour tous les patients en âge de procréer ;
- l'estimation de la sévérité avérée ou potentielle de la maladie ;
- les recommandations nationales et européennes (qui proposent le méthotrexate en première intention).

Actuellement, le traitement de fond le plus fréquemment prescrit lors d'une polyarthrite rhumatoïde débutante est le méthotrexate, traitement de fond de première intention, puis le léflunomide qui possède, comme le méthotrexate, une action rapide avec une efficacité clinique et radiologique significative et un bon taux de maintien thérapeutique.

Les anti-TNF α – infliximab (Remicade®), étanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), certolizumab (Cimzia®), golimumab (Simponi®) – sont proposés actuellement dans les polyarthrites sévères, réfractaires (échec des autres traitements de fond) mais également, pour certains, en première intention, en fonction des facteurs pronostiques.

D'autres traitements plus récents sont utilisés comme le rituximab (Mabthera®) (anticorps anti-CD20 agissant sur les lymphocytes B), l'abatacept (Orencia®) (CTLA4-Ig inhibant la voie de la co-stimulation des lymphocytes T), l'anakinra (Kineret®) (anticorps monoclonal antirécepteur de l'IL-1) ou le tocilizumab (RoActemra®) (anticorps monoclonal antirécepteur de l'IL-6), etc.

Le Plaquenil® (hydroxychloroquine) est prescrit par certaines équipes aux polyarthrites rhumatoïdes potentiellement bénignes ou lorsqu'il existe un doute diagnostique entre une polyarthrite rhumatoïde et un autre rhumatisme (en particulier un lupus).

Certaines équipes utilisent la combinaison de plusieurs traitements de fond, en particulier pour les polyarthrites rhumatoïdes potentiellement sévères avant le recours aux anti-TNF α ...

La stratégie du traitement de fond en fonction de l'évaluation de la sévérité de la polyarthrite est rapportée dans la [figure 18.7](#).

Fig. 18.7

Stratégie thérapeutique (traitement de fond) en fonction de l'évaluation de la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde débutante.

MTX : méthotrexate ; DMARD : *Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease* ; LFN : léflunomide ; SSZ : sulfasalazine ; GC : glucocorticoïdes ; EI : effet indésirable ; RI : réponse inadéquate ; ABAT : abatacept ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab.

Source : Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2013 ; 0 : 1–18.

Certaines règles doivent être appliquées avant le début de tout traitement de fond :

- prescription d'une contraception efficace chez une femme en âge de procréer ;
- mise à jour du carnet de vaccination ;

- recherche de foyers infectieux ; en particulier, la recherche d'une tuberculose latente doit comporter la réalisation d'une radiographie du thorax et d'une intradermoréaction à la tuberculine (ou d'un test sanguin de détection de la production d'interféron γ) ;
- réalisation d'examens biologiques de référence : NFS, VS, CRP, bilan hépatique, créatinine.

Le rythme recommandé pour la réalisation des examens biologiques de surveillance, principalement la NFS et les transaminases, est variable selon le traitement prescrit.

Le méthotrexate est le plus souvent prescrit à la dose de 10 à 20 mg par semaine. Il est habituellement administré un jour fixe chaque semaine, par voie orale ou sous-cutanée. Il est recommandé de lui associer la prise d'acide folique à la dose de 10 mg en une prise hebdomadaire unique 48 heures après l'administration du méthotrexate. La NFS et les transaminases doivent être contrôlées toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement, puis de façon continue tous les deux mois environ. Un homme recevant un traitement par le méthotrexate doit interrompre le traitement pendant trois mois avant de procréer. Une femme désirant débiter une grossesse devra poursuivre sa contraception pendant un mois à la suite de l'interruption du traitement.

Les règles guidant la prescription des biothérapies sont détaillées dans le chapitre 23.

b

Traitements locaux

Les *infiltrations locales* sont particulièrement utiles lorsqu'une ou deux articulations restent actives et inflammatoires malgré un traitement général globalement efficace :

- les infiltrations cortisoniques : de préférence un corticoïde retard, tout particulièrement pour les grosses articulations ;
- les synoviorthèses isotopiques : proposées lorsque l'articulation reste inflammatoire malgré une ou plusieurs infiltrations cortisoniques.

C Traitement non médicamenteux

1 Rééducation

Lors des phases inflammatoires, la physiothérapie antalgique, en particulier par le froid (vessie de glace), est indiquée, ainsi que la prévention des attitudes vicieuses (attelle de repos).

À distance des poussées, le renforcement musculaire se fait en technique isométrique (économie articulaire) : il vise à récupérer les amplitudes articulaires. Le maintien du mouvement est bénéfique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde évoluée, une attention particulière sera accordée aux préventions des déformations et à l'adaptation du geste, des ustensiles et du domicile par l'ergothérapie.

2 Traitement chirurgical

Il vise surtout à soulager les malades. Cependant, à un stade précoce, il permet par ailleurs de prévenir les destructions articulaires (synovectomie). Il peut faire appel à plusieurs techniques :

- la synovectomie arthroscopique ou chirurgicale est indiquée en cas de synovite persistante malgré le traitement médical général et local ;
- l'arthroplastie (le plus souvent totale) permet d'apporter l'indolence et de rendre la fonction à une articulation détruite, telle que la hanche, le genou ou l'épaule ;
- l'arthrodèse arthroscopique ou chirurgicale permet d'apporter l'indolence et la stabilité à une articulation détruite lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable (poignet, cheville, arrière-pied).

3 Aide psychosociale

Une prise en charge psychosociale doit être proposée au malade. De même, les associations de malades peuvent jouer un rôle bénéfique important.

La polyarthrite rhumatoïde fait partie de la liste des trente maladies (affections de longue durée [ADL]) pouvant donner droit à l'exonération du ticket modérateur.

Points clés

- La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa cause exacte demeure inconnue.

- Il s'agit d'une polyarthrite bilatérale et symétrique à tendance destructrice et déformante, touchant en particulier les poignets, les mains et les avant-pieds.
 - Le diagnostic, aussi précoce que possible, repose sur deux piliers : l'existence d'une polyarthrite bilatérale évoluant depuis plus de quatre semaines associée à la présence du facteur rhumatoïde et/ou des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP).
 - Il existe de nombreux facteurs pronostiques dont : la sévérité initiale clinique et biologique, le caractère érosif d'emblée.
 - La polyarthrite rhumatoïde nécessite le recours à un rhumatologue pour confirmer le diagnostic et planifier le traitement.
 - L'utilisation optimale des traitements de fond modernes (méthotrexate, biothérapies) doit permettre d'obtenir la disparition des arthrites et du syndrome inflammatoire pour stopper l'apparition des érosions, destructions et déformations articulaires.
 - La corticothérapie, utile pour passer un cap douloureux, n'est pas un traitement de fond. Sa mise en route, parfois utile, implique la définition et la réalisation d'un plan de sevrage précis et volontariste.
 - Les traitements locaux (infiltrations cortisoniques, chirurgie) doivent être utilisés dès lors que le traitement de fond optimal laisse persister une ou deux arthrites réfractaires.
 - Le suivi d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde nécessite une surveillance clinique et biologique trimestrielle et la réalisation de radiographies des poignets, des mains et des avant-pieds au minimum tous les ans pendant les trois premières années d'évolution.
-