

# Polyarthrite rhumatoïde

D<sup>r</sup> Jacques Morel, P<sup>r</sup> Bernard Combe

Service d'immuno-rhumatologie, centre hospitalier universitaire Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5

j-morel@chu-montpellier.fr

## Objectifs

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

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle atteint en France 0,4 à 0,8 % de la population, soit environ 3 à 500 000 personnes. Elle peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans avec un sex-ratio de 4. Cette différence entre les sexes s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection multifactorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux et génétiques. Ces derniers ne représentent que 30 % des facteurs favorisant la PR et comportent surtout une association avec les gènes *HLA* qui sont impliqués dans la présentation antigénique. La reconnaissance anormale d'un ou de plusieurs antigènes déclencherait une réaction inflammatoire incontrôlée aboutissant à l'activation des synoviocytes. Ces cellules qui composent la synoviale produisent des médiateurs de l'inflammation (TNF  $\alpha$ , IL-1) et de la résorption osseuse et cartilagineuse.

L'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre avec des formes sévères se traduisant par une atteinte viscérale et/ou avec des destructions articulaires rapides, sources d'un handicap fonctionnel important. À l'opposé, la PR peut être bénigne avec des lésions radiographiques et des déformations minimales. Le diagnostic est plus difficile au début de la maladie qu'à la phase d'état. Les critères ACR (*American college of rheumatology*) 1987 (tableau) sont des critères de classification qui ont une capacité diagnostique limitée, voire mauvaise dans les PR débutantes.

## DIAGNOSTIC À LA PHASE D'ÉTAT

### Clinique

#### 1. Atteinte articulaire

Classiquement, la polyarthrite rhumatoïde correspond à une atteinte inflammatoire et persistante d'au moins 3 articulations avec une atteinte préférentielle et symétrique des mains, poignets et pieds. Après quelques années d'évolution, des déformations surviennent.

✓ Les plus caractéristiques à la main (fig. 1, 2 et 3) sont la déviation cubitale des doigts « en coup de vent » (fig. 3), la déformation en « col de cygne » qui touche plus particulièrement l'index et le médius, la déformation en boutonnière ; la déformation du doigt en « maillet » ou en marteau est plus rare.

### Tableau Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'*American College of Rheumatology*<sup>1</sup> (1987)

- 1 Raideur articulaire matinale de durée > 1 heure durant un minimum de 6 semaines
- 2 Gonflement des parties molles, touchant au moins 3 articulations simultanément
- 3 Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignet, MCP ou IPP\*) durant un minimum de 6 semaines, observé par un médecin
- 4 Atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP\* est acceptée)
- 5 Atteinte radiologique typique de PR des mains (IPP, MCP\*) et poignets avec présence nécessaire d'érosions ou de déminéralisation touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante
- 6 Nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses faces d'extension, régions juxta-articulaires)
- 7 Sérologie rhumatoïde positive (taux anormal par toute méthode où la positivité n'existe que chez < 5 % d'une population témoin normale)

Quatre critères sur 7 présents permettent un diagnostic de PR. Pour les critères 1 à 4, une durée minimale de 6 semaines est exigée.  
\* MCP : articulations métacarpo-phalangiennes ; IPP : articulations interphalangiennes proximales ; MTP : articulations métatarso-phalangiennes.

Enfin, l'atteinte du pouce prend 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.

✓ **Au niveau des poignets**, une luxation de la styloïde cubitale peut survenir avec un risque de rupture de l'extenseur du V.

✓ **L'atteinte des pieds** est très fréquente avec des arthrites métatarsophalangiennes souvent inauguraux, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens.

✓ **Le rachis cervical** est surtout atteint dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne, et surtout atloïdo-axoïdienne, qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes et/ou une luxation.

✓ **Les ténosynovites** sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elles favorisent 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, en particulier au niveau des fibulaires.

Toutes les autres articulations peuvent être touchées, à l'exception du rachis dorsolombaire, des sacro-iliaques et des interphalangiennes distales.

## 2. Atteintes extra-articulaires fréquentes

Certaines manifestations extra-articulaires doivent être connues en raison de leur fréquence.

✓ **Les nodules rhumatoïdes** sont retrouvés chez 10 à 20 % des malades après quelques années d'évolution, et 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, et aux doigts où ils sont souvent multiples.



Figure 1 Polyarthrite rhumatoïde débutante.

✓ **Les syndromes canauxaux**, avec en particulier la compression du nerf médian au niveau du canal carpien, ou encore du sciatique poplité externe par un kyste poplité, sont fréquents.

✓ **Le syndrome de Gougerot-Sjögren** secondaire à la PR se traduit surtout par une xérophtalmie. Les formes sévères sont rares, mais le risque de lymphome serait cependant comparable à celui du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

✓ **L'ostéoporose** est habituelle, avec des études récentes qui prouvent que la densité minérale osseuse diminue significativement au rachis lombaire dans la PR, et cela dès la première année d'évolution. Cette ostéoporose favorisée par la PR semble indépendante de l'ostéoporose cortico-induite.

✓ **Le phénomène de Raynaud** est rencontré chez environ 10 % des patients.

## QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

**Le CNCI (Centre national du concours d'internat) insiste dans ses recommandations sur la nécessité de connaître les pathologies et les urgences les plus fréquentes ou les plus graves. Un dossier complet peut donc tomber à l'examen sur la prise en charge thérapeutique d'une polyarthrite rhumatoïde ou sur la conduite à tenir devant une polyarthrite débutante.**

En effet, un médecin généraliste est souvent confronté à une polyarthrite débutante. L'étudiant devra donc reconnaître les éléments cliniques, biologiques et radiologiques qui permettront de distinguer une PR débutante d'une polyarthrite secondaire à une autre cause telle qu'une endocardite, une connectivite et, en particulier, un lupus, une PPR devant un début rhizomélique, une infection devant une monoarthrite.

Les manifestations sévères de la PR telles que la **vasculite rhumatoïde**, la **compression médullaire** secondaire à une **luxation**

**atloïdo-axoïdienne** et une **amylose rénale** doivent être connues, car elles nécessitent une prise en charge thérapeutique rapide. Il faudra donc reconnaître ces différentes situations et proposer la conduite à tenir thérapeutique.

Concernant les traitements, le méthotrexate doit être bien connu en termes de posologie, indications, contre-indications, complications. Les conduites à tenir devant les complications liées aux traitements doivent être connues.

Les anti-TNF devenant maintenant un traitement classique de la PR, il faut

connaître les différents anti-TNF, le mécanisme d'action de molécules commercialisées, le bilan préthérapeutique à effectuer avant de commencer ce type de traitement et en particulier, la conduite à tenir en fonction de la taille de l'induration de l'IDR.

Les complications infectieuses, en particulier opportunistes, peuvent faire l'objet d'un beau dossier transversal.

Les conduites à tenir devant une fièvre, une altération de l'état général ou une intervention chirurgicale programmée d'un patient sous anti-TNF, doivent être connues.

L'information, l'éducation et la rééducation d'un patient atteint d'un rhumatisme inflammatoire chronique comme la PR peuvent également faire l'objet d'un dossier rhumato-rééducation fonctionnelle. ●



Figure 2 Polyarthrite rhumatoïde établie.



Figure 3 Polyarthrite rhumatoïde ancienne.

- ✓ Les **adénomégalies** surviennent chez environ 30 % des patients.
- ✓ Les **bronchiectasies** ou dilatations des bronches sont fréquentes dans la PR.

### 3. Manifestations extra-articulaires sévères

✓ La **vascularite rhumatoïde** complique surtout des polyarthrites anciennes. Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes et très hétérogènes dans leur présentation, avec des micro-infarctus digitaux péri-unguéaux caractéristiques, des ulcères profonds « à l'emporte-pièce » d'apparition brutale, une éruption maculo-papuleuse, un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils. La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire, habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées. Une corticothérapie doit être proposée rapidement pour éviter l'évolution vers des ulcérations délabrantes.

✓ Une **compression médullaire** est secondaire à l'atteinte du rachis cervical et, en particulier, à une luxation atloïdo-axoïdienne que l'on peut diagnostiquer sur des clichés dynamiques en flexion-extension du rachis cervical. Une distance supérieure à 4 mm entre le bord postérieur de l'atlas et le bord antérieur de l'axis est le signe d'une atteinte atloïdo-axoïdienne. Une décompression chirurgicale avec stabilisation des vertèbres C1 et C2 doit être réalisée en urgence. Une immobilisation avec un collier cervical rigide doit être proposée jusqu'à l'intervention.

✓ Le **syndrome de Felty** comprend une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie. Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves et récidivantes, favorisées par la granulopénie.

✓ Les **manifestations pulmonaires** sont la pleurésie rhumatoïde, la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, les nodules rhumatoïdes pulmonaires et la bronchiolite oblitérante, rare mais très sévère. Le syndrome de Caplan-Colinet, classiquement décrit chez des mineurs atteints de PR présentant de volumineux nodules des deux champs pulmonaires, est devenu rare.

✓ Les **manifestations cardiaques** sont surtout représentées par la péricardite avec un risque de tamponnade nécessitant un drainage.

L'atteinte de l'endocarde est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère.

✓ L'**amylose** est une complication classique de la PR. Il s'agit d'une amylose AA dite « secondaire » qui se manifeste au début par une protéinurie puis, secondairement, un syndrome néphrotique, et, enfin, une insuffisance rénale progressive.

## Examens complémentaires

### 1. Examens biologiques sanguins

✓ Le **syndrome biologique inflammatoire**, surtout avec une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), voire de la CRP (protéine C réactive), existe dans 90 % des cas et est non spécifique.

✓ Le **facteur rhumatoïde (FR)** est un anticorps anti-gammaglobuline qui appartient le plus souvent à la classe des IgM dirigé contre les immunoglobulines G humaines ou animales. Les méthodes sérologiques classiques de détection des facteurs rhumatoïdes 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 et peut être considérée comme positive en pratique à partir du titre de 1/64. Le test au latex en tube est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80. La détection du facteur rhumatoïde se fait actuellement plutôt par ELISA et par néphélométrie laser.

À la phase d'état, le facteur rhumatoïde est présent dans 70 à 80 % des cas, ce qui correspond aux PR dites « séropositives » par opposition aux PR « séronégatives » dans lesquelles il n'y a pas de facteur rhumatoïde décelable. La présence de facteur rhumatoïde n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. Sa spécificité varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte en présence d'un tableau de polyarthrite, faible en son absence.

✓ Les **anticorps anti-peptides citrullinés** ont d'abord été connus sous le terme d'anticorps anti-kératine puis, maintenant, sous le nom d'anticorps anti-filaggrines. Récemment, il a été montré que la filaggrine subissait d'importantes modifications sous l'effet de peptidylarginines déiminases et que les anticorps anti-filaggrines

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) sont dosés par la technique ELISA avec une sensibilité de 60 % et une très bonne spécificité comprise entre 95 et 99 %. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR augmenterait la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test.

✓ **La recherche des anticorps antinucléaires (AAN)** doit être systématique devant une polyarthrite débutante, notamment pour rechercher une connectivite, surtout une maladie lupique. Dans la PR, les AAN sont positifs dans 15 à 30 % des cas, à un titre généralement assez faible.

## 2. Liquide synovial

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles ; cependant, la formule est parfois à prédominance lymphocytaire.

## 3. Histologie synoviale

La biopsie de la synoviale n'est que rarement faite et montre une synovite non spécifique. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre de vaisseaux synoviaux augmente avec un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, macrophages, et lymphocytes. Ces lymphocytes peuvent s'organiser en nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+. La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives.

## 4. Examen radiographique

Les signes caractéristiques de la PR apparaissent rarement avant six mois d'évolution et se manifestent souvent au niveau de la tête du V<sup>e</sup> métatarsien (fig. 4). Ils comportent au début un épaississement 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, enfin, le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage (fig. 5).

## DIAGNOSTIC DE PR DÉBUTANTE

Le diagnostic d'une PR débutante est difficile, mais il doit être fait aussi précocement que possible, car le traitement a plus de chance d'être efficace. Ce diagnostic repose sur un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques évocatrices. En effet, les marqueurs biologiques de la PR (facteur rhumatoïde et anticorps anti-CCP) et les lésions radiographiques évocatrices de PR sont souvent absents au début de la maladie. Afin de contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes.



Figure 4 Lésions radiologiques des pieds.

## Étape 1

Le clinicien doit pouvoir reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (= PR « possible »).

Cela repose sur des arguments cliniques et en particulier sur l'existence de deux articulations gonflées, mais aussi d'un dérouillage matinal de plus de trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds (signe de Gaeslen ou *squeeze test*).

Plusieurs situations cliniques évoquant une PR peuvent se présenter avec, par ordre de fréquence :

- une oligoarthritis distale (70 %) d'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (surtout la 2<sup>e</sup> ou la 3<sup>e</sup>) ou interphalangiennes proximales (fig. 1), parfois les avant-pieds ;
- une polyarthrite aiguë fébrile (20 %) avec une importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux ;
- un autre mode de début, plus rare, avec une présentation comportant soit une atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules (5 % des cas), soit une monoarthrite (poignets ou surtout genoux), soit des polyarthralgies sans signes objectifs persistant pendant plusieurs mois.

Devant ces différentes présentations cliniques sans signe d'orientation, un bilan biologique minimal doit être réalisé : VS, CRP, hémogramme, bilan hépatique et rénal, facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP et anticorps antinucléaires et, si possible, une analyse du liquide articulaire.

Dans le cas d'une monoarthrite, une biopsie synoviale doit être réalisée.

Le bilan radiographique minimal devra comprendre des radiographies des mains-poignets de face, des pieds de face et du thorax.

L'échographie articulaire permet, en cas de doute, de confirmer un épanchement articulaire.



Figure 5 Lésions radiologiques des mains.

## Étape 2

Le clinicien doit rechercher un autre diagnostic défini plus facile à affirmer. Certains de ces diagnostics différentiels sont à évoquer systématiquement, tandis que d'autres sont à évoquer en fonction du contexte clinique.

### 1. Polyarthrites d'origine infectieuse

✓ **Les polyarthrites bactériennes**, bien que rares, doivent toujours être évoquées, surtout dans un contexte fébrile. Une endocardite doit en particulier être recherchée par un examen clinique attentif et, au moindre doute, par une échocardiographie trans-œsophagienne. Les polyarthrites gonococciques sont classiques. Il faut y penser devant une polyarthrite aiguë fébrile, avec parfois ténosynovites survenant chez un sujet jeune.

✓ **Les arthrites virales** s'accompagnent d'un liquide synovial à prédominance lympho-monocytaire. Les hépatites doivent être évoquées de principe avec un dosage systématique des transaminases et complété par les études sérologiques. Une infection par le VIH doit être évoquée chez les sujets à risque.

### 2. Spondylarthropathies

Il faut systématiquement rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique les signes évocateurs de spondylarthropathies et proposer au moindre doute des radiographies des articulations sacro-iliaques.

### 3. Autres rhumatismes inflammatoires

✓ **La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)** représente chez le sujet âgé le diagnostic différentiel principal de la PR puisque, dans cette population, celle-ci a volontiers un début rhizomélique. Souvent, seule l'évolution permet de trancher définitivement.

✓ **La polyarthrite œdémateuse** du sujet âgé comporte un œdème des mains, et parfois des pieds, sensible aux corticoïdes.

✓ **Les arthropathies métaboliques** (goutte ou chondrocalcinose polyarticulaire) sont éliminées sur la clinique, les clichés radiographiques et, surtout, l'étude du liquide synovial.

## 4. Les connectivites

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

✓ **Le lupus érythémateux aigu disséminé** est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR, en particulier chez la femme jeune.

✓ **Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif** est un diagnostic différentiel parfois difficile à identifier, car celui-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire et le facteur rhumatoïde peut être fortement positif.

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

## Étape 3

Le clinicien recherche devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (facteurs pronostiques). L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme. La vitesse de sédimentation globulaire, la CRP et le titre du facteur rhumatoïde sérique très élevé au diagnostic sont considérés comme des critères de mauvais pronostic. Récemment, plusieurs études concordantes ont montré que la présence d'anticorps anti-CCP est associée à une évolution radiologique ultérieure défavorable de la PR. Les gènes HLA DRB1\*04 et 01, et plus particulièrement certains allèles dits « à risque », sont associés à la PR. Ce sont surtout les allèles « à risque » HLA-DRB1\*0401 ou DRB1\*0404 qui sont associés à la sévérité radiologique de la PR avec un risque maximal pour les patients homozygotes DRB1\*04. Quant aux critères cliniques pris isolément, ils n'ont qu'une faible valeur pronostique et ne sont que très rarement contributifs à l'échelon individuel. Cependant, un début très inflammatoire de la PR avec beaucoup d'articulations gonflées et des manifestations extra-articulaires est plutôt de mauvais pronostic.

## TRAITEMENTS

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie. La prise en charge est multidisciplinaire et fait appel autour du rhumatologue en fonction de chaque patient, du stade évolutif et de la sévérité de la maladie, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins généralistes, médecins de rééducation fonctionnelle, chirurgiens orthopédistes, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues, assistantes sociales.

## Traitements de fond « classiques »

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et, théoriquement, un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Seuls le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine ont montré de façon claire la capacité à réduire

la progression radiographique de la PR. La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs.

### 1. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite qui bloque la synthèse des purines nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Le méthotrexate est actuellement considéré comme le traitement de référence de la PR. La posologie initiale conseillée actuellement est de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie et le terrain du patient.

En cas de réponse insuffisante au méthotrexate, il est conseillé d'augmenter la posologie par intervalle de six semaines jusqu'à 20 mg par semaine en tenant compte de la tolérance et du terrain.

Au début, la voie orale est privilégiée en 1<sup>re</sup> intention. Le passage à la voie intramusculaire est à envisager en cas de mauvaise observance, d'efficacité partielle ou d'intolérance digestive.

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs avec des nausées après la prise de méthotrexate. Une cytolysé hépatique peut compliquer la prise de méthotrexate, elle est dose dépendante. On ne retient son caractère pathologique que si les transaminases sont supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. En pratique, une augmentation des transaminases à plus de trois fois la normale nécessite l'interruption transitoire du traitement. Dans la majorité des cas, le traitement peut être repris dès normalisation à une posologie plus basse. Une supplémentation en folates peut être proposée pour limiter les effets secondaires. En pratique, l'acide folique (Speciafolfine) peut être prescrit à la posologie minimale de 5 mg en une prise hebdomadaire, à distance de la prise du méthotrexate. Une biopsie hépatique est à envisager chez des patients traités par méthotrexate avec succès mais ayant de façon persistante une augmentation des transaminases ou une hypoalbuminémie.

Une leucopénie, une thrombocytopenie, une anémie, et plus rarement une pancytopenie peuvent survenir à tout moment, y compris dès la première prise de méthotrexate. En cas d'effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques, l'acide folinique (Lederfoline) est utilisé.

La pneumopathie interstitielle hypoxémiante est rare (2,2 à 7,7 %) mais grave, engageant le pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence. Cette pneumopathie se traduit par une toux sèche, une dyspnée et de la fièvre d'apparition rapide. Le bilan radiographique montre un syndrome interstitiel bilatéral qui est précisé par un scanner thoracique en coupes fines. Le lavage bronchoalvéolaire montre une alvéolite lymphocytaire avec prédominance de lymphocytes T CD4 et, surtout, il permet d'éliminer une surinfection bactérienne ou à germes opportunistes. Le traitement de la pneumopathie induite par le méthotrexate comporte, outre son arrêt définitif, une corticothérapie massive sous forme de bolus intraveineux et une oxygénothérapie, voire un transfert en réanimation.

Le méthotrexate est tératogène d'où l'importance d'une contraception systématique chez les femmes en âge de procréer. Pour un homme, et plus encore pour une femme, il est recommandé

d'arrêter le méthotrexate trois mois avant la conception. L'allaitement est également contre-indiqué.

Enfin, l'association avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim) est contre-indiquée alors que les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent être coprescrits avec le méthotrexate aux doses utilisées dans la PR.

Les examens complémentaires à réaliser impérativement lors de l'introduction du méthotrexate sont l'hémogramme, les transaminases, la créatinine avec mesure de la clairance et la radiographie du thorax. Il est également souhaitable de réaliser des sérologies des hépatites B et C et un dosage de l'albuminémie. En cas d'antécédents ou de symptômes respiratoires, il est conseillé de réaliser une EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) avec mesure de la DLCO (capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone). La surveillance du traitement est clinique et biologique. Le patient doit être parfaitement informé oralement et, si possible par écrit, des risques potentiels du traitement, et notamment de l'effet secondaire respiratoire. Un bilan biologique, tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les quatre à douze semaines, est conseillé. Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par méthotrexate dans la PR sont l'hémogramme, les transaminases et la créatininémie.

### 2. Léflunomide

Le léflunomide (Arava) peut être prescrit à la place du méthotrexate. Il a en effet une efficacité et une tolérance comparable. Le léflunomide est également un antimétabolite qui bloque la synthèse des bases pyrimidiques. En pratique courante, il est utilisé à la dose de 20 mg/j (qui peut éventuellement être réduite à 10 mg), sans effectuer de dose de charge. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, l'hypertension artérielle, l'alopécie, l'amaigrissement et la cytolysé parfois mortelle. La molécule est tératogène et requiert l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme. En cas d'effets secondaires graves ou de désir de grossesse, une procédure de *wash-out* par la cholestyramine (8 g x 3/j x 11 j) peut être réalisée. Une surveillance clinique (pression artérielle) régulière, et de l'hémogramme et des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les 2 mois, est recommandée.

### 3. Sulfasalazine

La sulfasalazine (Salazopyrine) a également démontré son efficacité dans la PR. La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500 mg par jour pendant une semaine, 2 comprimés par jour la 2<sup>e</sup> semaine, 3 comprimés par jour la 3<sup>e</sup> semaine, 4 comprimés (2 g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour, mais elle doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD en raison du risque d'anémie hémolytique. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants.

Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, cytolyse), cutanés (prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell), hématologiques (leucopénie, thrombocytopenie, anémie, agranulocytose, hémolyse).

La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes tous les mois jusqu'au 6<sup>e</sup> mois, puis de manière plus espacée par la suite.

Les autres traitements de fond ne sont plus beaucoup utilisés. On a parfois encore recours à l'hydroxychloroquine (Plaquenil) ou aux sels d'or (Allochrysin) dans les PR plutôt bénignes.

## Agents biologiques

Les anti-TNF sont les traitements les plus efficaces actuellement mais, du fait de leur coût et de leurs effets indésirables graves potentiels, ils sont réservés aux PR les plus actives. Ces traitements sont directement issus d'une meilleure connaissance des mécanismes immunologiques qui contrôlent la maladie. Le TNF $\alpha$  est une cytokine qui contrôle la production de nombreux médiateurs de l'inflammation et de la destruction osseuse et cartilagineuse. Chaque cytokine pro-inflammatoire devient maintenant une cible potentielle qui peut être bloquée par différents moyens tels qu'un anticorps dirigé soit contre la cytokine, soit contre le récepteur, ou encore un récepteur leurre soluble capable de neutraliser la cytokine avant sa liaison avec le récepteur membranaire. Trois anti-TNF $\alpha$  sont actuellement disponibles et utilisés dans le traitement de la PR : l'éta nercept (Enbrel) qui est un récepteur soluble ; l'adalimumab (Humira) et l'infliximab (Remicade) qui sont des anticorps monoclonaux. L'éta nercept est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 50 mg par semaine en une ou deux injections, l'adalimumab est également injecté en sous-cutané à 40 mg tous les 15 jours ; la posologie peut être rarement augmentée à une injection par semaine. L'infliximab est administré en perfusions intraveineuses à la posologie de 3 mg/kg aux semaines 0, 2, 4, puis toutes les 8 semaines.

Un anti-TNF doit être envisagé dans la PR qui reste active, cortico dépendante ou évolutive sur le plan radiographique malgré un traitement de fond classique, dont le méthotrexate pris pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée. Quel que soit l'anti-TNF, l'association au méthotrexate ou à un autre traitement de fond (léflunomide) est recommandée, car plus efficace.

Les effets secondaires des anti-TNF sont surtout infectieux avec des infections communes et opportunistes et il faut recommander au patient d'arrêter les anti-TNF en cas de fièvre, ou en cas d'intervention chirurgicale programmée. Les anti-TNF doivent être arrêtés de principe en cas de désir de grossesse, même si les données sont rassurantes chez des patientes ayant eu une grossesse sous anti-TNF. L'allaitement est également contre-indiqué.

Un bilan préthérapeutique est effectué afin de dépister les contre-indications et d'apprécier le risque infectieux. Ce bilan comprend hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, transaminases, anticorps antinucléaires, sérologies hépatites B, C, VIH, ainsi qu'une radiographie du thorax et une IDR (intradermo-

## POINTS FORTS

### à retenir

- La polyarthrite rhumatoïde est un diagnostic à évoquer devant **tout rhumatisme inflammatoire débutant**.
- Le diagnostic de PR doit être réalisé dans les 6 mois après le début des symptômes pour obtenir un meilleur contrôle de la maladie.
- Les facteurs de mauvais pronostic doivent être recherchés devant toute polyarthrite pour adopter la meilleure stratégie thérapeutique.
- Les **anticorps anti-CCP** représentent un grand progrès pour le diagnostic de PR.
- Le **méthotrexate** reste le traitement de référence de la PR.
- Les anti-TNF sont actuellement les traitements les plus efficaces sur la résorption osseuse et cartilagineuse, surtout lorsqu'ils sont associés au méthotrexate.
- Les objectifs actuels du traitement sont d'obtenir un état le plus proche de la rémission complète et de l'absence de progression radiologique.
- La surveillance d'un patient atteint de PR doit être au moins trimestrielle avec une évaluation de l'activité de la maladie et de l'évolution radiographique par des clichés réguliers.

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. 562)

réaction) à la tuberculine qui doivent être systématiques. En cas de tuberculose latente (IDR > 5mm ou antécédents de tuberculose insuffisamment traitée), une antibiothérapie prophylactique est prescrite avec possibilité de commencer l'anti-TNF après trois semaines d'antibiotique. En cas de tuberculose active, il est recommandé d'attendre la fin de l'antibiothérapie avant d'introduire l'anti-TNF et de discuter du rapport bénéfice/risque. En fonction du patient, des explorations ciblées sont réalisées pour dépister des contre-indications aux anti-TNF : principalement infections chroniques évolutives, cancers, maladie démyélinisante et insuffisance cardiaque sévère.

De nombreux autres traitements biologiques sont actuellement développés (anti-IL1, IL6, anti-lymphocyte B, T) pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la prise en charge de la PR.

## Traitements symptomatiques

Ils peuvent être généraux et locaux.

Les antalgiques, les AINS et les corticoïdes sont des traitements d'appoint pour contrôler une activité résiduelle de la PR malgré les traitements de fond.

Les corticoïdes sont justifiés dans les premiers mois de la maladie en association au traitement de fond si le niveau d'activité et le potentiel de sévérité le justifient. Une ponction/infiltration de l'articulation peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Il sera préféré des corticoïdes retard, en particulier l'hexacétone de triamcinolone (Hexatrione) à condition d'avoir la certitude que l'infiltration est en intra-articulaire.



Figure 6 Orthèses de repos des mains.

Si la synovite récidive après infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse isotopique (yttrium 90, rhénium 196, erbium 169).

## Réadaptation fonctionnelle

### 1. Information et éducation du malade

L'information est le prérequis indispensable à l'éducation. Elle doit être adaptée à chaque malade et varie en fonction du stade évolutif. Elle est en particulier très importante dès le début de la maladie et est adaptée ensuite en fonction de l'évolutivité et du vécu du patient de sa maladie. Cette éducation doit lui permettre

patient d'être un acteur de sa maladie et de son traitement. Son objectif est de mieux vivre sa maladie, de favoriser l'adhésion au projet thérapeutique et de limiter les complications liées à la maladie ou aux traitements.

### 2. Appareillages

Les appareillages de repos jouent un rôle intéressant pour l'antalgie et la prévention de certaines attitudes vicieuses et des déformations. Confectionnés dès le début de la maladie, ils sont toujours utiles, sauf si les déformations sont majeures et irréductibles. On conseille au malade de les utiliser durant la nuit et, si possible, quelques heures dans la journée, surtout au moment des poussées. Des orthèses de correction et des appareillages de travail sont utilisés pour réduire les déformations des doigts (fig. 6). Des orthèses plantaires sont réalisées, mais elles n'évitent pas les déformations de l'avant-pied ou de l'arrière-pied (fig. 7).

### 3. Rééducation

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible, car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. Elle est facilitée par des agents physiques comme la fangothérapie, le froid, la para-finothérapie pour les mains et la balnéothérapie. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages à visée antalgique ou décontracturante. Avec l'avènement des anti-TNF, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale, mais elle reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie.

## Pour en savoir plus



### ► Polyarthrite rhumatoïde (Rev Prat 2005;55[19]:2103-62)

### Autres ouvrages

- EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)  
Combe B, et al.  
(Ann Rheum Dis 2006, sous presse)
- Factors determining an early use of second-line agents in early arthritis patients. The ESPOIR cohort study  
Lukas C, et al.  
(Ann Rheum Dis 2006, sous presse)

- Recommandations de la Société française pour l'utilisation des anti-TNF chez les personnes souffrant de PR  
Fautrel B, et al.  
(Rev Rhum 2006, sous presse)

- Rencontres d'experts en rhumatologie Chantilly  
Dougados M, et al.  
(Rev rhum 2004;71:123-56)  
(Rev Rhum 2005;72:25-60)



Figure 7 Orthèses plantaires.

## Traitement chirurgical

Les principaux objectifs de la chirurgie sont :

- rétablir au mieux une fonction articulaire ;
- soulager définitivement la douleur ;
- stabiliser une articulation instable et prévenir les ruptures tendineuses.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs possibilités :

✓ **Les ténosynovectomies et synovectomies** : la ténosynovectomie est plutôt une chirurgie précoce pour prévenir la rupture tendineuse. Elle doit être envisagée en cas de ténosynovite chronique persistante malgré un traitement médical qui contrôle globalement la maladie. Pour prévenir la rupture du tendon ulnaire postérieur, une synovectomie du poignet avec résection de la tête cubitale est proposée.

✓ **Les prothèses** : pour les hanches et les genoux, il s'agit d'arthroplasties totales ; elles donnent généralement d'excellents résultats. Pour les chevilles, les coudes et les épaules, les prothèses commencent à être utilisées avec des résultats encourageants. Pour réaligner les métacarpo-phalangiennes, il existe des implants, dits de Swanson, qui ne sont proposés que si les chaînes digitales (articulations et tendons) sont encore préservées. Pour les métatarso-phalangiennes, il n'existe pas de prothèse, mais il est possible de les réaligner par résection des têtes métatarsiennes et l'utilisation de broches.

✓ **L'arthrodèse**, qui consiste à bloquer l'articulation par ostéosynthèse, est proposée pour stabiliser une articulation détruite, instable et douloureuse. Pour les poignets, une arthrodèse radio-lunaire peut être proposée. L'arthrodèse de la métacarpo-phalangienne permet de restaurer les pinces pollicidigitales. Pour l'arrière-pied, l'arthrodèse sous-talonnaire corrige le talus valgus. Les arthrodèses talo-naviculaire et tibiotarsienne ont surtout un effet antalgique. Enfin, pour le rachis cervical, en cas de luxation instable C1-C2, mieux appréciée à l'IRM, une arthrodèse occiput-C1-C2 peut être envisagée, en raison du risque de complication neurologique.

## Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique doit être individuelle et peut associer les différents moyens thérapeutiques. Cette stratégie est basée sur le niveau d'activité clinique et biologique de la PR à un moment donné, sur la sévérité de la maladie évaluée sur les clichés radiographiques, sur les facteurs pronostiques de sévérité, les capacités fonctionnelles, les indices de la qualité de vie et les manifestations extra-articulaires, et sur le patient en fonction de son âge, de son état psychologique et de ses comorbidités (celles-ci peuvent p. ex. contre-indiquer l'un ou l'autre des traitements).

Les objectifs sont d'une part de réduire rapidement l'activité clinique de la maladie, et si possible d'induire une rémission, de contrôler la progression radiographique et d'améliorer la qualité de vie en associant traitements symptomatiques, traitements de fond, traitements locaux et méthodes de rééducation, et d'autre part en contrôlant l'évolution de la maladie, et notamment la progression radiographique, qui doit être évaluée individuellement. Un traitement de fond efficace doit être proposé le plus tôt possible (quelques semaines idéalement).

Il est logique, aujourd'hui, de commencer le traitement, sauf dans le cas de PR très sévères qui peuvent justifier un traitement très agressif d'emblée, par une monothérapie comportant généralement du méthotrexate ou du léflunomide, voire de la sulfasalazine. Les anti-TNF seront envisagés dans les situations suivantes :

- une PR active depuis au moins un mois malgré un traitement de fond incluant le méthotrexate à dose efficace pendant au moins trois mois ;
- une PR corticodépendante avec un seuil non consensuel mais évalué par les experts entre 0,1 et 0,2 mg/kg/j ;
- une PR évoluant sur le plan radiologique indépendamment du degré d'activité inflammatoire de la maladie. Une surveillance étroite doit être réalisée pour réévaluer l'activité clinique et l'évolution radiographique de la PR, et s'assurer de la bonne tolérance des traitements.

## Surveillance

### 1. Surveillance de l'activité clinique et de la tolérance des traitements

Cette surveillance est indispensable et doit être réalisée au moins tous les 3 mois. Cet intervalle peut être plus rapproché en cas d'activité ou allongé en cas de rémission prolongée. L'éva-

luation de l'activité repose sur des paramètres objectifs que sont le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses, la VS, la CRP, l'activité de la maladie évaluée par le patient qui permet de calculer un indice composite validé d'activité (*disease activity score* [DAS]). Lorsque cet indice calculé sur 28 articulations (26 aux membres supérieurs plus les genoux) est inférieur à 2,6, le patient est considéré en rémission, entre 2,6 et 5,1 l'activité est dite modérée, au-delà de 5,1 la PR est considérée active et non contrôlée par le traitement. La tolérance des traitements est évaluée lors de ces visites.

## 2. Surveillance de l'évolutivité structurale

Dans le suivi d'une PR, il est nécessaire de réaliser des radiographies des mains/poignets et avant-pieds de face et, dans certains cas, des articulations symptomatiques. Les radiographies

sont réalisées tous les 6 mois dans la première année, puis tous les ans pendant trois ans, puis tous les deux à quatre ans. S'il n'y a pas de réponse clinique suffisante, proche de l'état de rémission ou s'il existe de nouveaux signes de gravité, et en particulier une évolution radiographique, un traitement plus agressif par association thérapeutique ou par biothérapie doit être envisagé.

En conclusion, le diagnostic de PR et la prise en charge doivent être faits aussi précocement que possible. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années, aussi bien en termes de diagnostic avec la découverte des anticorps anti-CCP qu'en termes de prise en charge thérapeutique avec l'avènement des agents biologiques, et en particulier des anti-TNF. La grande efficacité de ceux-ci permet de fixer des objectifs plus ambitieux, comme obtenir la rémission clinique complète avec un nombre de médicaments réduit et l'absence d'évolution radiographique. ■

## MINI TEST DE LECTURE

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Le diagnostic de PR doit être évoqué devant une oligoarthritis distale.
- 2 La présence de facteur rhumatoïde est essentielle pour retenir le diagnostic de PR.
- 3 Les lésions radiographiques présentes au diagnostic sont un critère de mauvais pronostic.
- 4 La présence du gène HLA-DRB1\*04 est un critère diagnostique de PR.
- 5 Un traitement de fond ne peut être envisagé qu'une fois le diagnostic de PR certain.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 La posologie de méthotrexate est recommandée à l'initiation est de 0,5 mg/kg/j.
- 2 Le suivi d'un patient atteint de PR est recommandé tous les 6 mois.

- 3 Il n'est pas nécessaire de modifier le traitement d'un patient qui est en rémission clinique mais qui progresse sur le plan radiographique.
- 4 La prescription d'un anti-TNF doit être précédée d'une antibiothérapie prophylactique antituberculeuse si l'IDR est à 7 mm.
- 5 Les anti-TNF peuvent être poursuivis pour la mise en place d'une prothèse programmée.

### C / QCM

Les anti-CCP sont...

- 1 également appelés anticorps anti-filaggrine.
- 2 dirigés contre des peptides riches en citrulline.
- 3 très spécifiques de la PR.
- 4 très peu sensibles.
- 5 dosés en routine en technique ELISA.

Réponses : A : V, F, V, F, F / B : F, F, F, F, F / C : 1, 2, 3, 5.

## MINI TEST DE LECTURE de la question 329, p. 541

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Un prurit est toujours pathologique.
- 2 Le psoriasis n'est jamais prurigineux.
- 3 Le diabète peut être responsable d'un prurit diffus.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Le pemphigus est une dermatose habituellement prurigineuse.
- 2 Un dosage des IgE doit être demandé dans le bilan de 1<sup>re</sup> intention d'un prurit sans cause clinique évidente.
- 3 Seuls les lymphomes purement cutanés peuvent induire un prurit.

### C / QCM

Devant un prurit généralisé sans lésion dermatologique, on évoque :

- 1 Une rétention biliaire extrahépatique.
- 2 Une rétention biliaire intrahépatique.
- 3 Une maladie de Hodgkin.
- 4 Une tuberculose.
- 5 Une insuffisance rénale aiguë.

Réponses : A : F, F, F / B : F, F, F / C : 1, 2, 3.