

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Pr. K. BENBOUAZZA

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Université Mohamed V Souissi

Service de Rhumatologie B Hôpital El Ayachi

CHU IBN SINA





INTRODUCTON

- Chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques
 - Sujets de plus de 15 ans
 - Avant 15 ans : arthrite juvénile idiopathique
- Arthrites des membres : chroniques, déformantes et destructrices
- Maladie systémique



EPIDEMIOLOGIE

- 4 fois plus chez la femme
- Début à tout âge (max : 35 – 55 ans)
- Prévalence : 1% de la population
- Partout dans le monde mais avec une fréquence différente



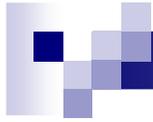
Retentissement médico-économique

- **Cessation de l'activité professionnelle < 5 ans : 50% des patients,**
- **25% patients : au moins une prothèse,**
- **« Invalidité grave » < 2 ans : 10% des patients.**



Mortalité accrue

- **Espérance de vie diminuée en moyenne de 4 à 10 ans**
- **↗ mortalité :**
 - **liée à la maladie**
 - **iatrogène**



ETHIOPATHOGENIE PHYSIOPATHOLOGIE



Maladie multifactorielle

La PR survient sur

un **terrain génétique** particulier

HLA DRB104 (DR4) : 40 – 60 %

HLA DRB101(DR1) : 20 – 60 %

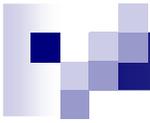
en réponse à un agent extérieur

(facteurs environnementaux)

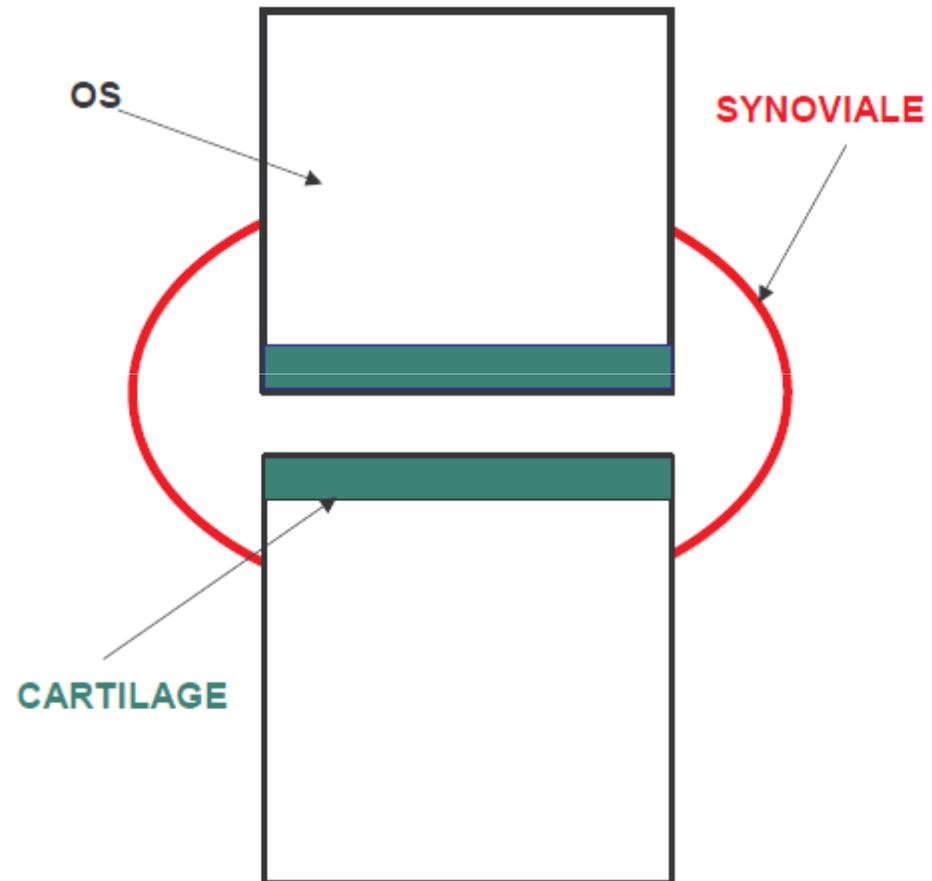
Facteurs environnementaux

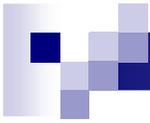


- **Tabac,**
- **Facteurs infectieux** (bactéries, virus...),
- **Stress psycho-affectif** (deuil, divorce...),
- **Facteurs hormonaux** (ménopause...),
- **Facteurs alimentaires,**



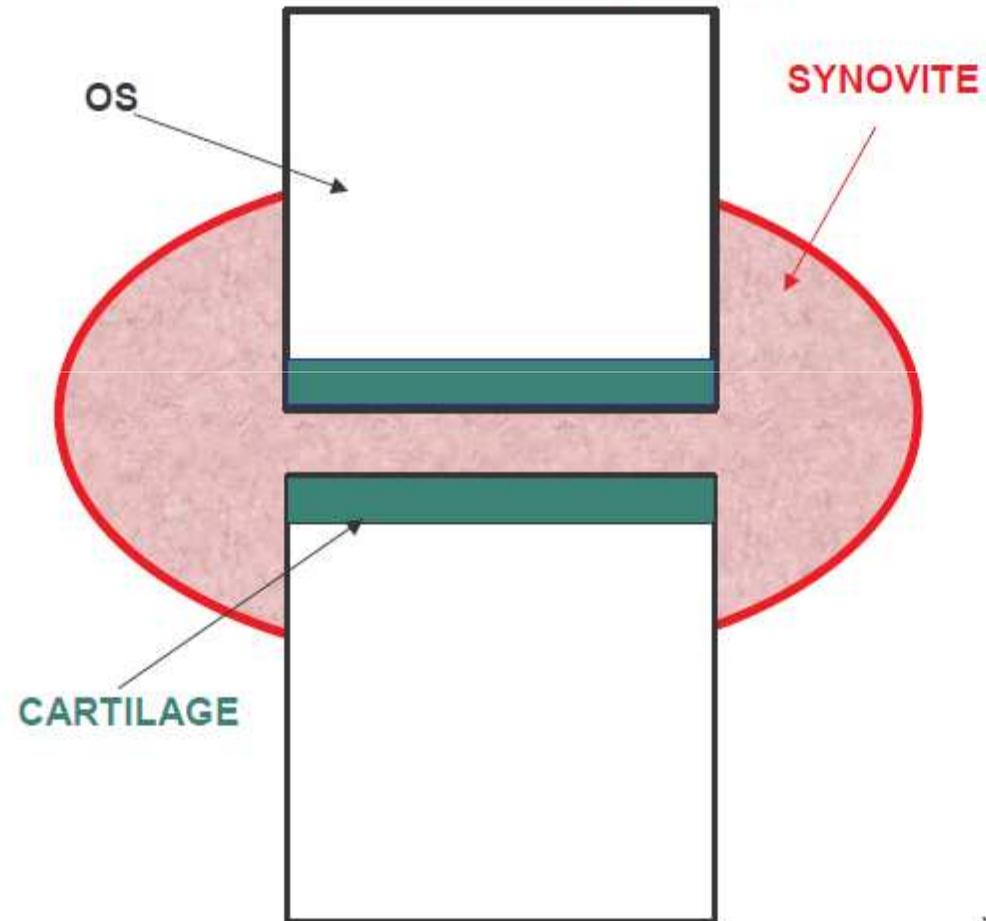
ARTICULATION NORMALE



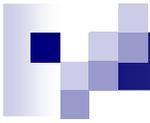


ARTHRITE

Sécrétion anormale de liquide synovial

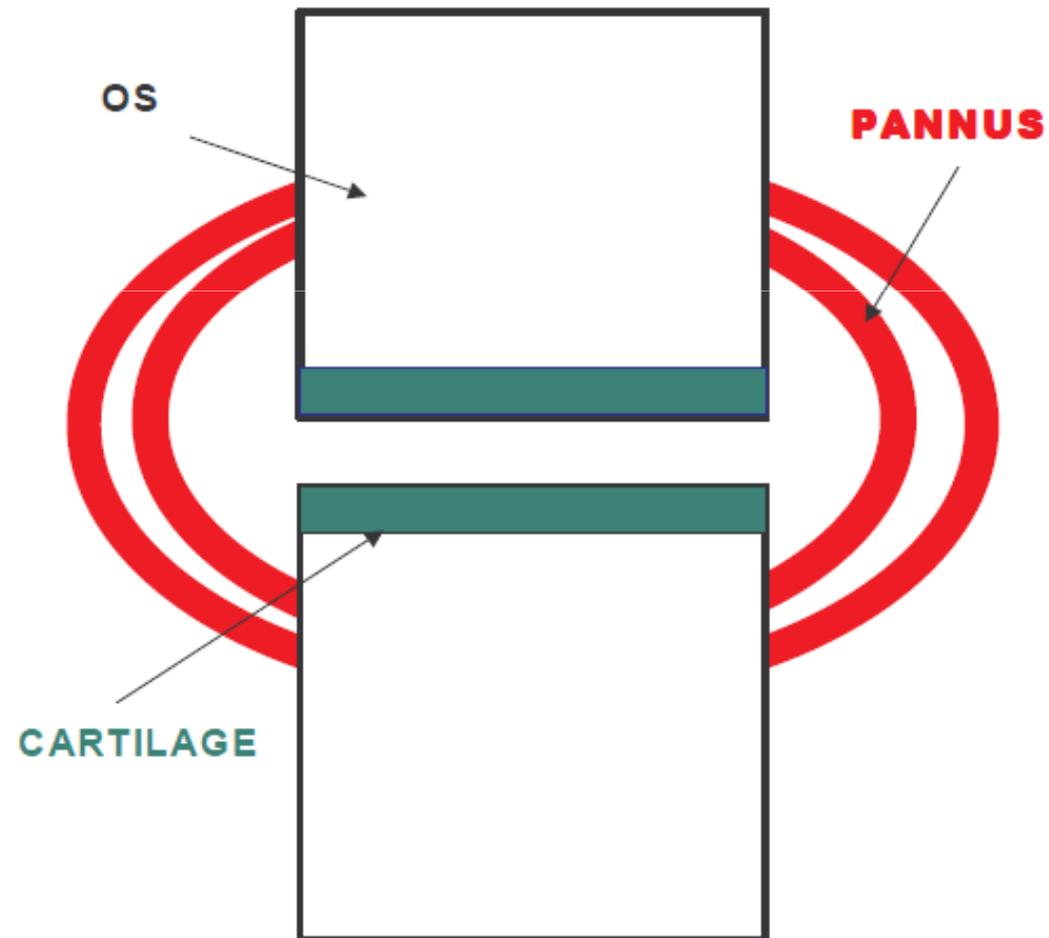


JSLQ 2003



ARTHRITE RHUMATOÏDE

Multiplication du tissu synovial

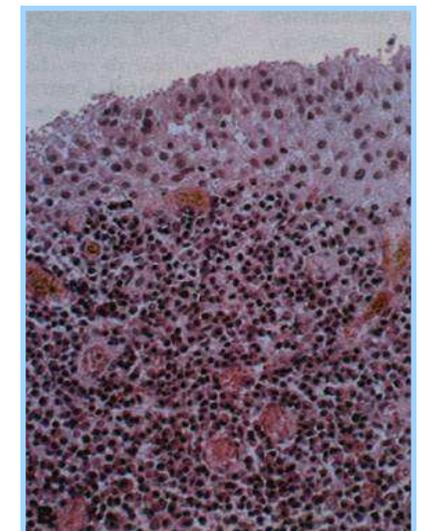
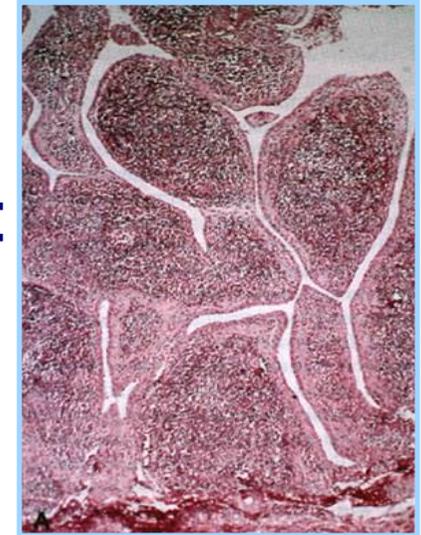


ANATOMIE PATHOLOGIQUE

■ Microscopie :

□ Lésions histologiques de la synoviale :

- Hypertrophie villoseuse
- Prolifération des cellules synoviales
- Infiltration lympho-plasmocytaire
- néoangiogénèse
- Dépôts fibrinoïdes
- Foyers de cellules nécrosées



Pathogénie

Terrain génétique / Facteurs environnement



Dérèglement immunitaire

(cytokines pro-inflammatoires, auto anticorps...)



Réaction inflammatoire auto-entretenu

synovite chronique



Prolifération synoviale

pannus



Destruction ostéo-cartilagineuse

PR : érosions précoces

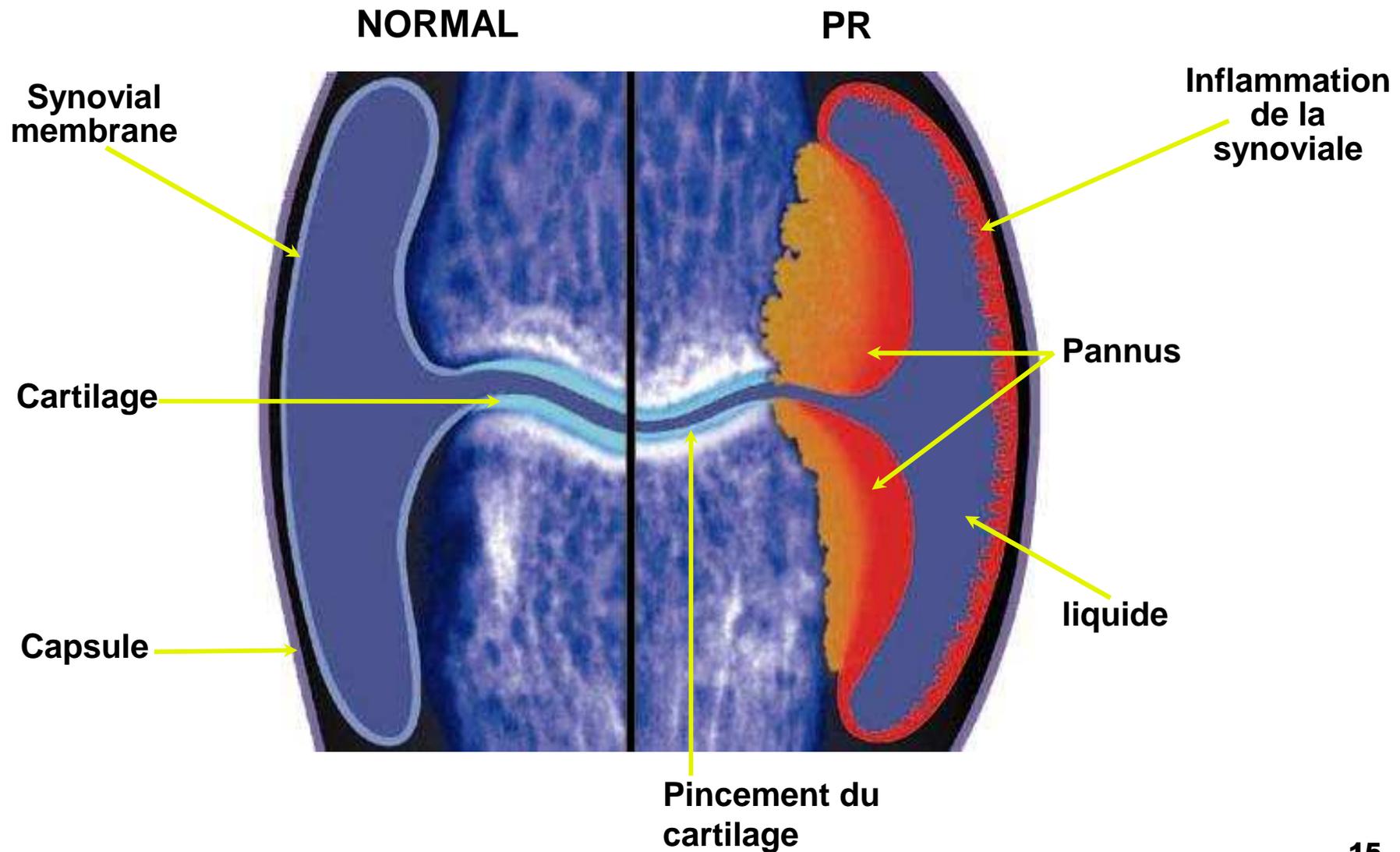
10-26 % patients dans les 3 premiers mois

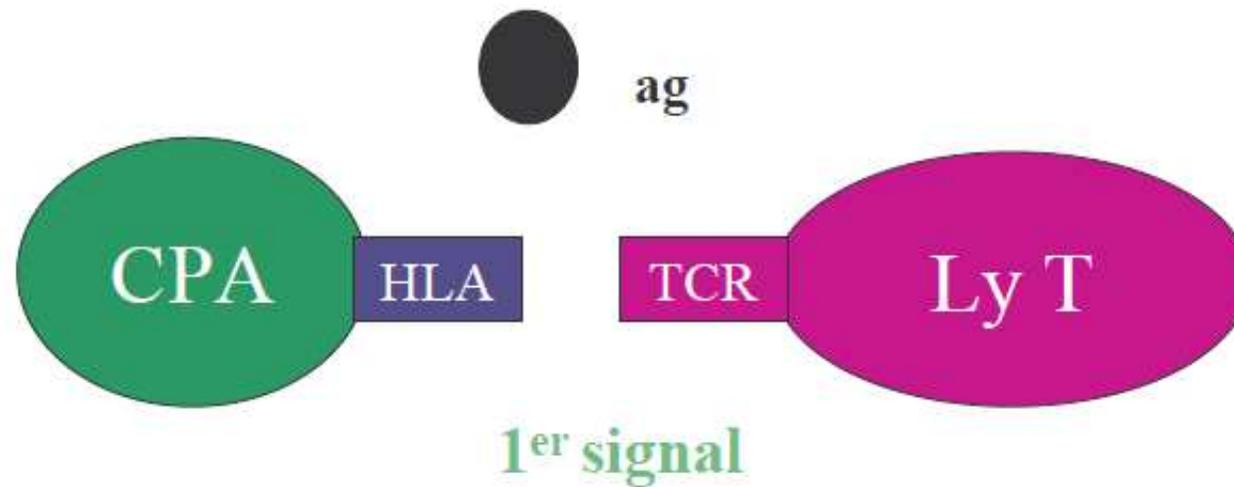
60 % première année

75 % dans les 2 ans



PR caractérisée par une synovite et une destruction articulaire





Cellule Présentatrice de l'antigène
Human Leucocyte Antigen
Antigène
Récepteur du Lymphocyte T
Lymphocyte T

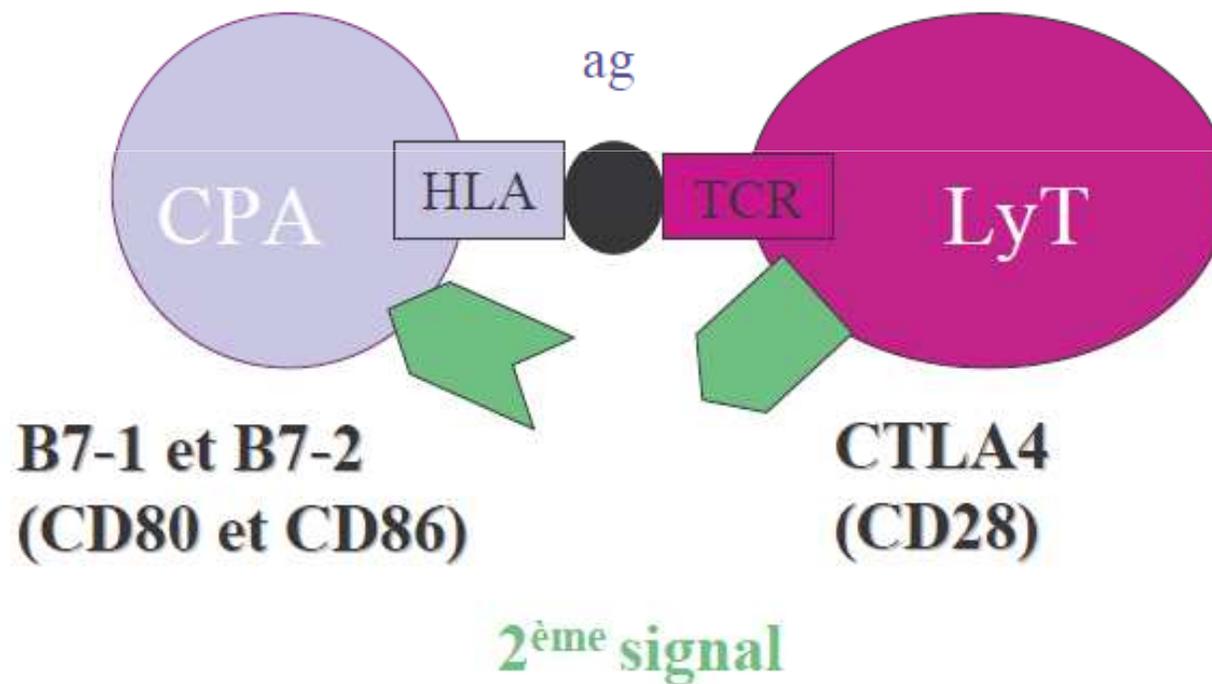
JSG 2006

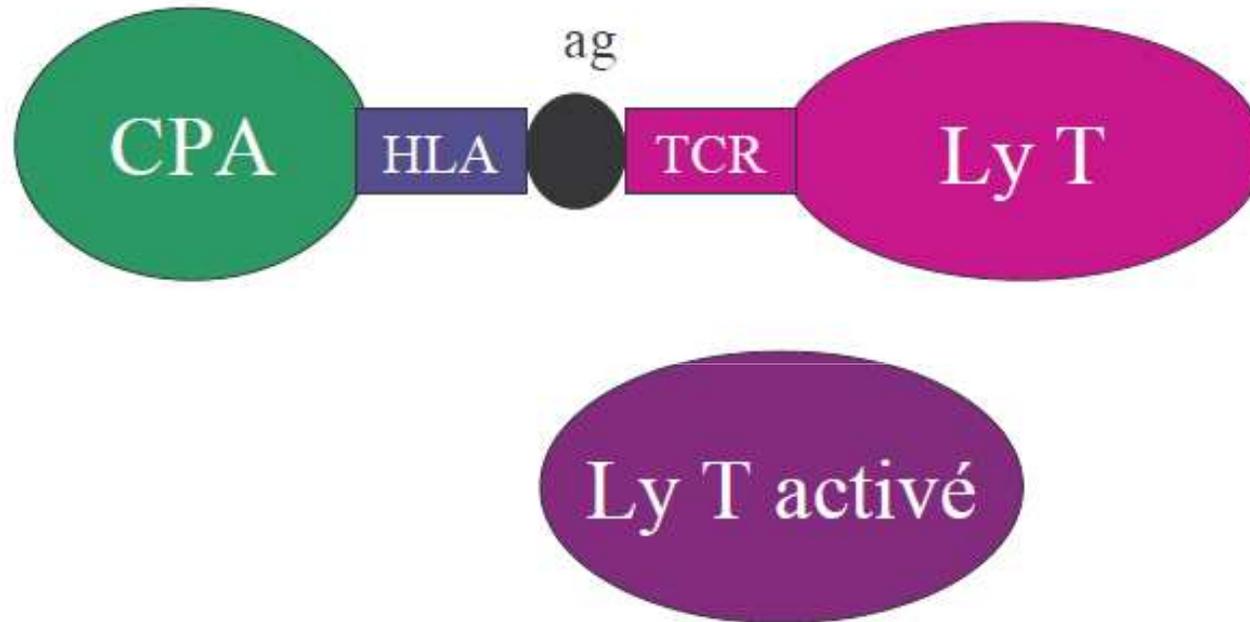
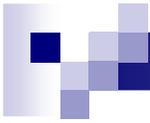
Activation Ly T

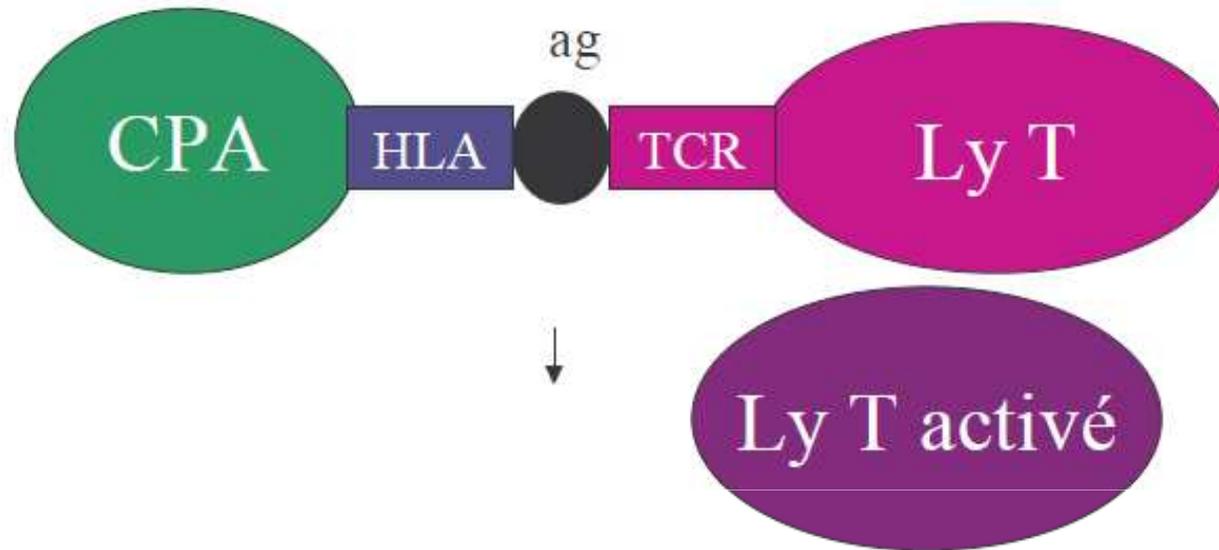
2ème signal - Costimulation

Interaction entre les molécules de surface :

CTLA-4 (cellules T) et B7 (macrophage)



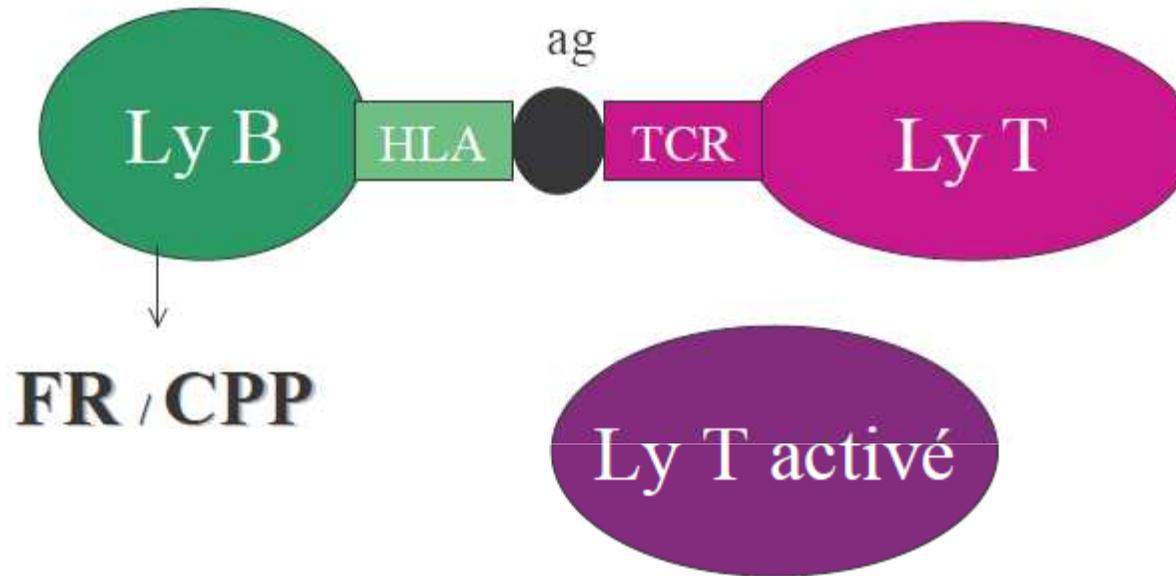




Cytokines (TNF, IL1, IL6,)

↙
Inflammation, Pannus

↘ **Destruction
ostéo - cartilagineuse**



Lymphocyte B
Facteurs rhumatoïdes
Anti CCP



Facteurs rhumatoïdes (FR)

Latex, Waaler-Rose, Elisa

- **Dès le début = signe de sévérité, facteur de mauvais pronostic,**
- **30% des PR sont séropositives dans les 6 premiers mois,**
- **70% des PR deviennent séropositives après 3 ans d'évolution,**
- **5% des sujets âgés = porteurs « sains ».**



Anticorps anti-peptide citrullinés (anti CCP) (méthode Elisa)

- **Spécificité (98%),**
- **Sensibilité (60%),**
- **Marqueur pour le diagnostic et pronostic (présence précoce, prédictif destruction articulaire).**



ETUDE CLINIQUE

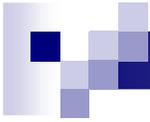
A. Période de Début :

début progressif et insidieux avec absence de particularité des examens complémentaires

1. Signes cliniques :

a. Au niveau des mains : 80% (Obj.2)

- Douleur et raideur matinale
- Gonflement en fuseau des articulations des doigts
- Douleur à la pression des doigts
- Diminution de la mobilité articulaire



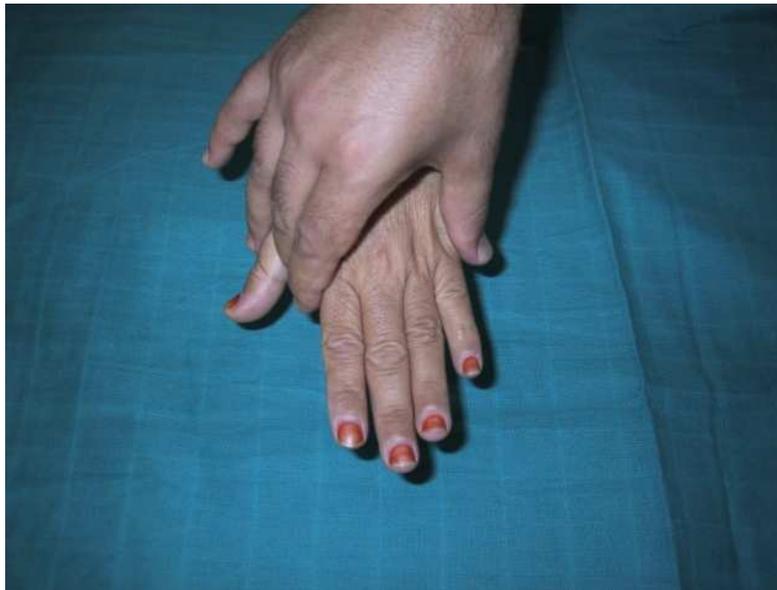


Rechercher les caractères évocateurs +++:

- Caractère **inflammatoire** des douleurs
raideur matinale > 30 minutes
- Topographie des arthrites :
 - **poignets** ,
 - **MCP surtout 2 et 3,**
 - **IPP**
 - **respect des IPD**
 - **Chevilles**
 - **Pieds : métatarsalgies**
- Arthrites **fixes et additives, bilatérales et grossièrement symétriques**

Squeeze test positif

- ✦ Atteintes des MCP et MTP : Pression **douloureuse** de l'ensemble des MTP ou MCP : Squeeze test **positif**





b. Parfois début au niveau d'une grosse articulation (genou...)

Peut rester pendant un certain temps mono-articulaire



EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a. biologie :

- * Syndrome inflammatoire positif : VS, CRP
- * hyper α 2globulinémie, hypergammaglobulinémie
- * NFS : anémie inflammatoire
- * Facteur rhumatoïde positif : 15 à 30 %
- * Ac antiCCP peuvent être positifs
(Ac anti-peptides cycliques citrullinés)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

b. Radiologie

Radiographie standard :

- * Gonflement des parties molles
- * Déminéralisation en bandes des épiphyses
- * Érosion de la 5ème tête métatarsienne +++ : précoce

Échographie articulaire ou IRM :
érosions infra-radiologiques





EXPLORATIONS POUR LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- A ce stade, manque de signes spécifiques de la PR → examens complémentaires pour éliminer d'autres affections à expression voisine :
 - Anticorps anti-nucléaires
 - Anticorps anti-streptococciques (ASLO, streptozyme test)...
 - Sérologie hépatite virale
 - Bilan de sarcoïdose ou vascularites selon clinique

B. LA PERIODE D'ETAT (en quelques mois)

1. Clinique :

a. **Signes articulaires** :

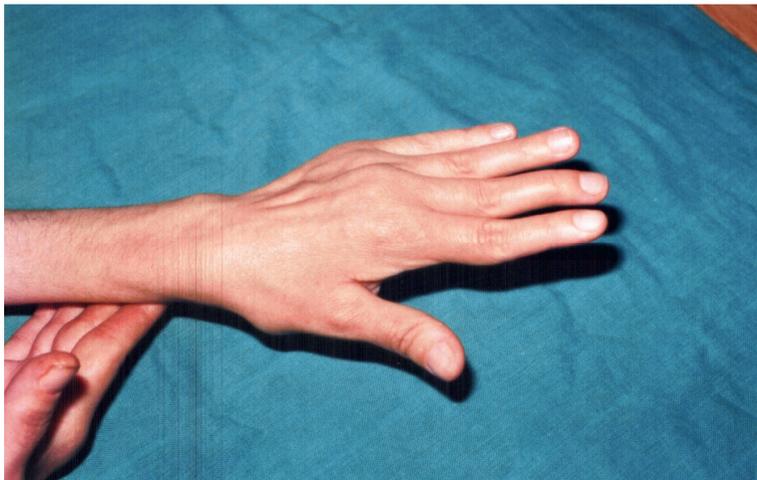
**polyarthrite fixe, additive, déformante,
grossièrement symétrique à prédominance
distale**



B. LA PERIODE D'ETAT (en quelques mois)

1. Clinique :

- **L'atteinte des mains** est très caractéristique
 - Aspect en « dos de chameau »
 - « Coup de vent cubital »
 - Tête cubitale en « touche de piano »
 - Ténosynovites: risque de rupture des tendons extenseurs
 - Peau des mains amincie, muscles atrophiés, paume siège d'un « érythème vermillon »



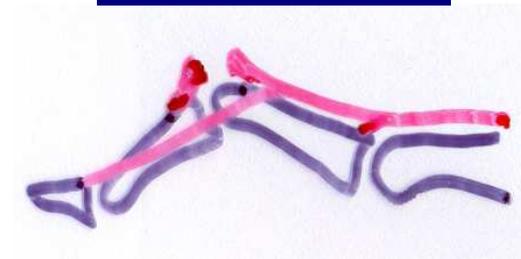
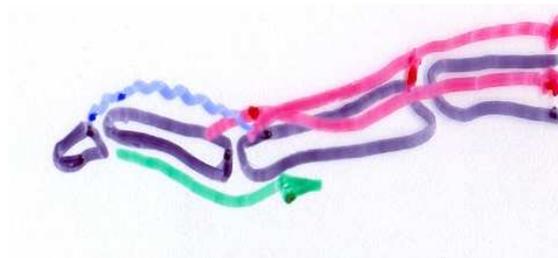
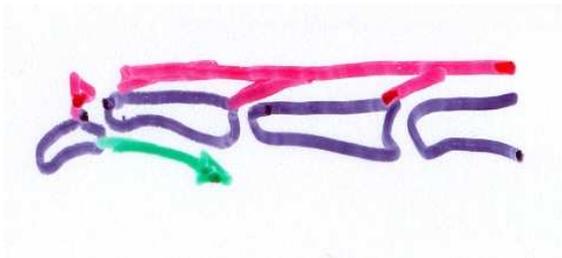
Déformations des doigts : « col de cygne », « boutonnière », « maillet »



Maillet

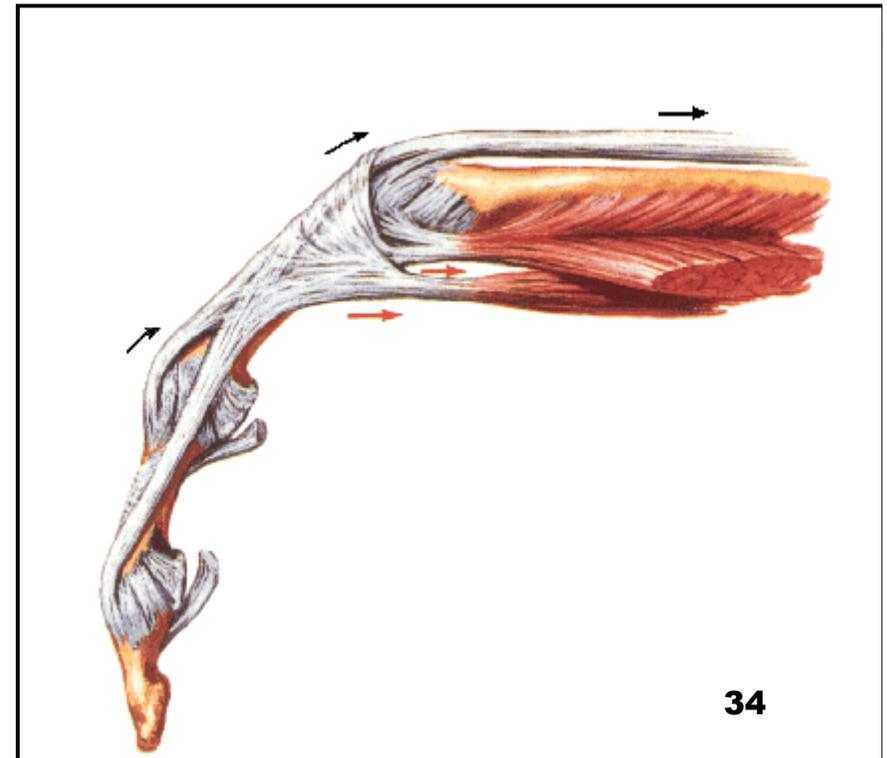
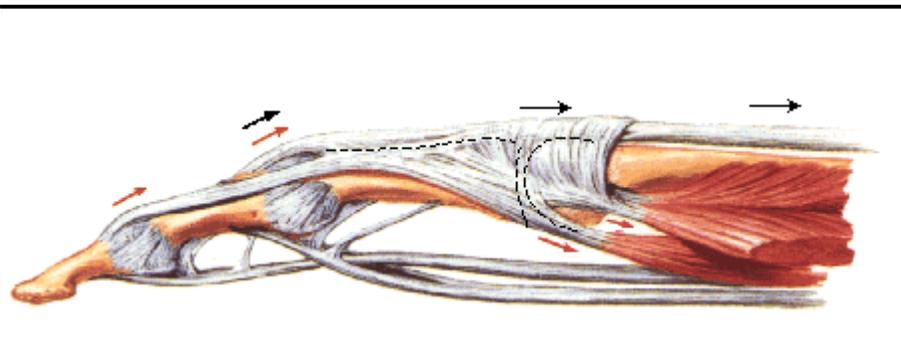
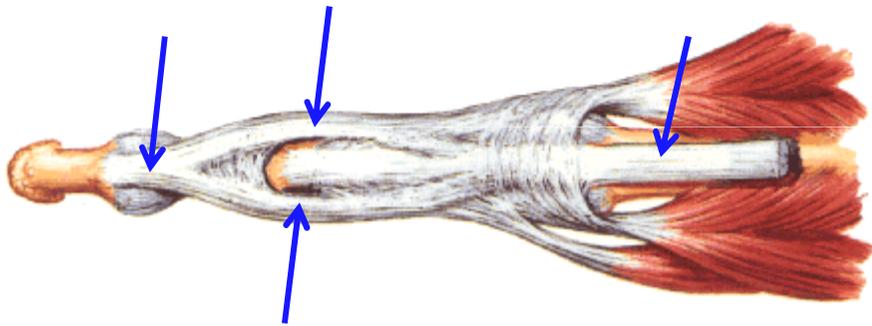
Col de cygne

Boutonnière



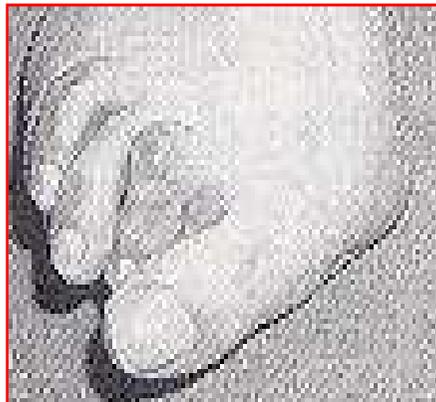
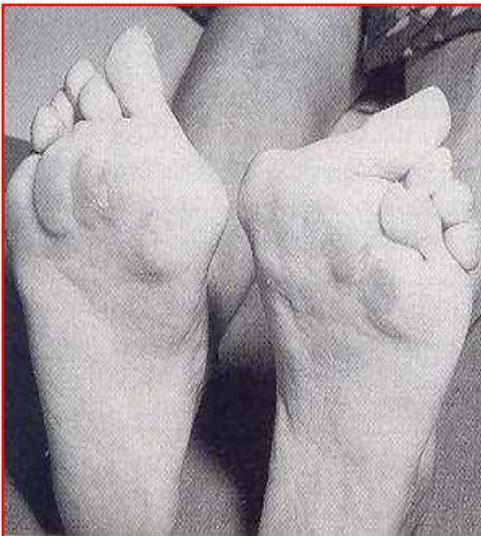
Ténosynovites: risque de rupture des tendons extenseurs

Tendon extenseur au doigt

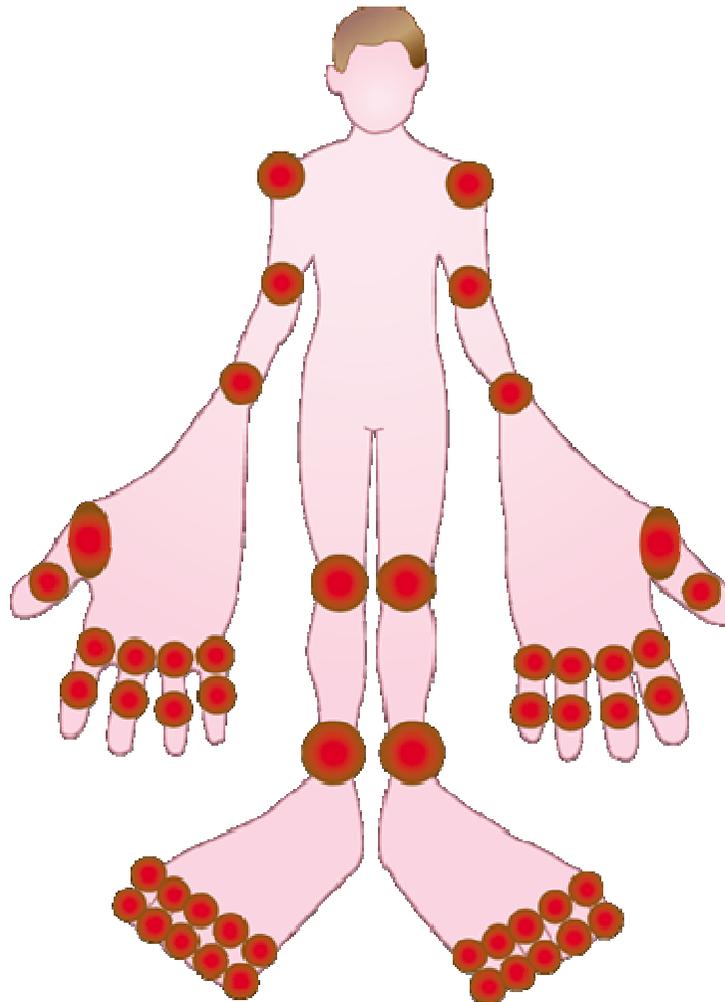


- Les pieds :

- Avant-pieds : Hallux valgus et quintus varus avec durillons d'appui : ***avant pied rond triangulaire***
- Affaissement de la voûte plantaire avec valgus de l'arrière-pied
- Sub-luxations des MTP : orteils en marteau



-Les grosses articulations : genou, coudes, épaules...sièges fréquents d'épanchement



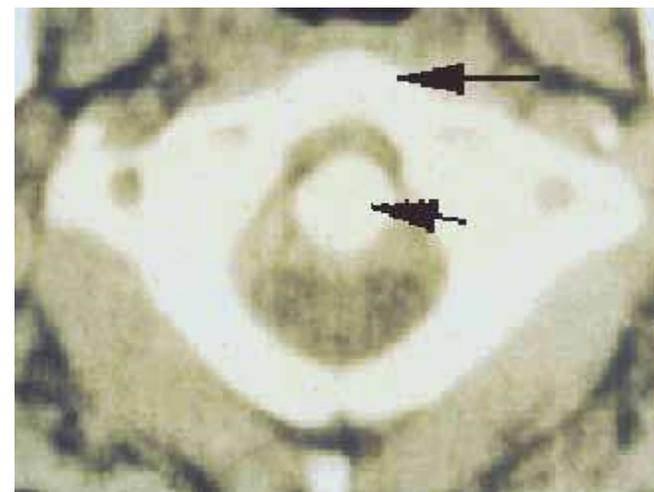
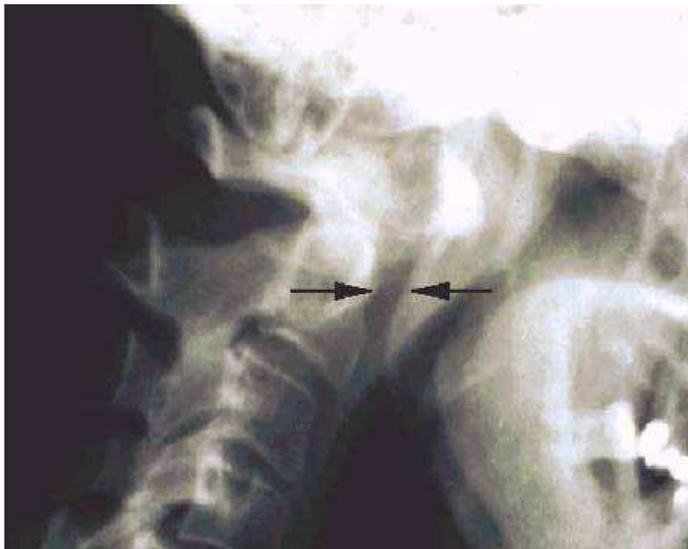
- Deux localisations ont une importance pronostique considérable :
 - **La hanche** : 10 à 30 % (Pc fonctionnel)



□ **Le rachis cervical** : (Pc vital)

luxation atloïdo-axoïdienne (C1-C2) *par destruction du ligament transverse par le pannus péri-odontoïdien*

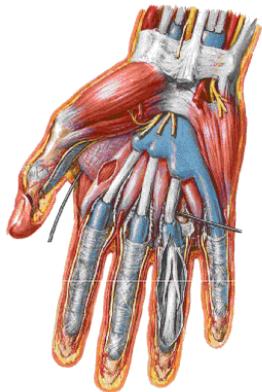
- Espace atloïdo-odontoïdien > 4 mm
- Risque : compression médullaire (Pc vital)
- Cliché du rachis cervical en flexion +++



Signes péri-articulaires

ténosynovites : Inflammation des tendons et leurs gaines :

□ Mains :



- extenseurs (face dorsale du poignet)
- Fléchisseurs : face palmaire de la main
- Fléchisseur ulnaire du carpe (cubital postérieur)



□ Autres localisations

Bursites et kystes:

- kyste poplité (de Baker)
- Rupture : aspect de pseudo-phlébite (⇒ échographie du creux poplité)



Signes extra-articulaires :

- × **Signes généraux** : asthénie, amaigrissement
- × **Nodosités sous-cutanées** :
 - face d'extension des membres (avant-bras, coudes)
- × **Hyperplasie lymphoïde** :
 - adénopathies superficielles
 - Splénomégalie discrète





× **Manifestations hématologiques (Sd de FELTY) :**

□ PR + splénomégalie + neutropénie

× **Syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN : syndrome sec**

□ Xérophtalmie : sécheresse oculaire

□ Xérostomie : sécheresse buccale

× **Manifestations neurologiques :**

□ Formes avec multinévrite et troubles ischémiques

□ syndrome du canal carpien

□ Compression médullaire due à une LAA



× Atteinte cardio-vasculaire

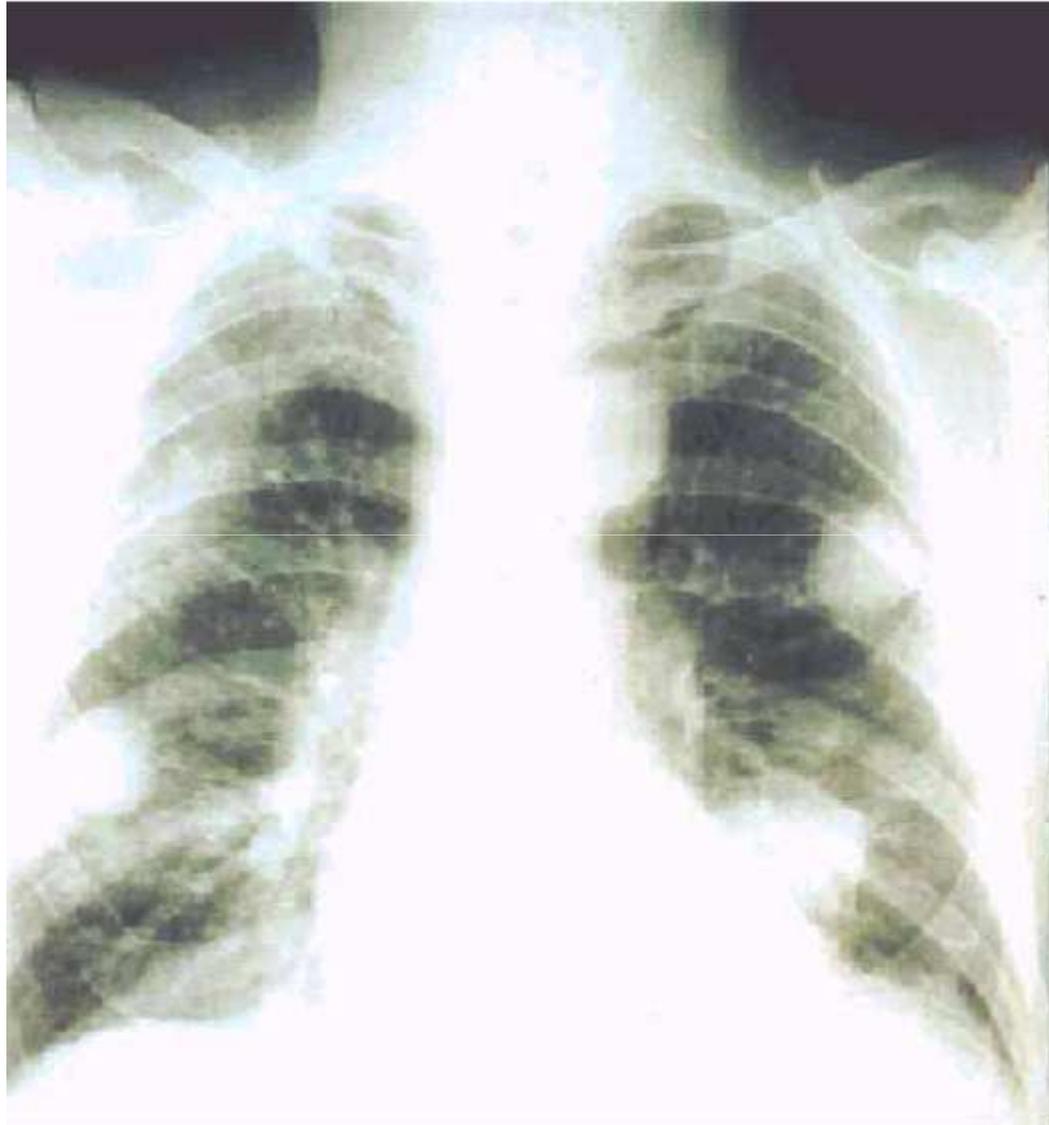
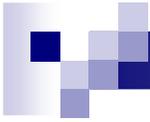
- Péricardites++, lésions valvulaires, troubles de la conduction, vascularite rhumatoïde

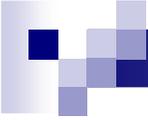
× Atteinte pulmonaire

- Poumon rhumatoïde : images réticulées, infiltrats péri-hilaires et opacités nodulaires, pleurésie, DDB

× Amylose : complication tardive et grave, Secondaire faite d'une protéine AA

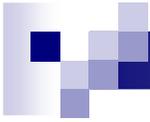
- Reins +++ protéinurie
- syndrome néphrotique
- Biopsie des glandes salivaires accessoires, de la graisse sous-cutanée ou rectale)





2. Radiologie :

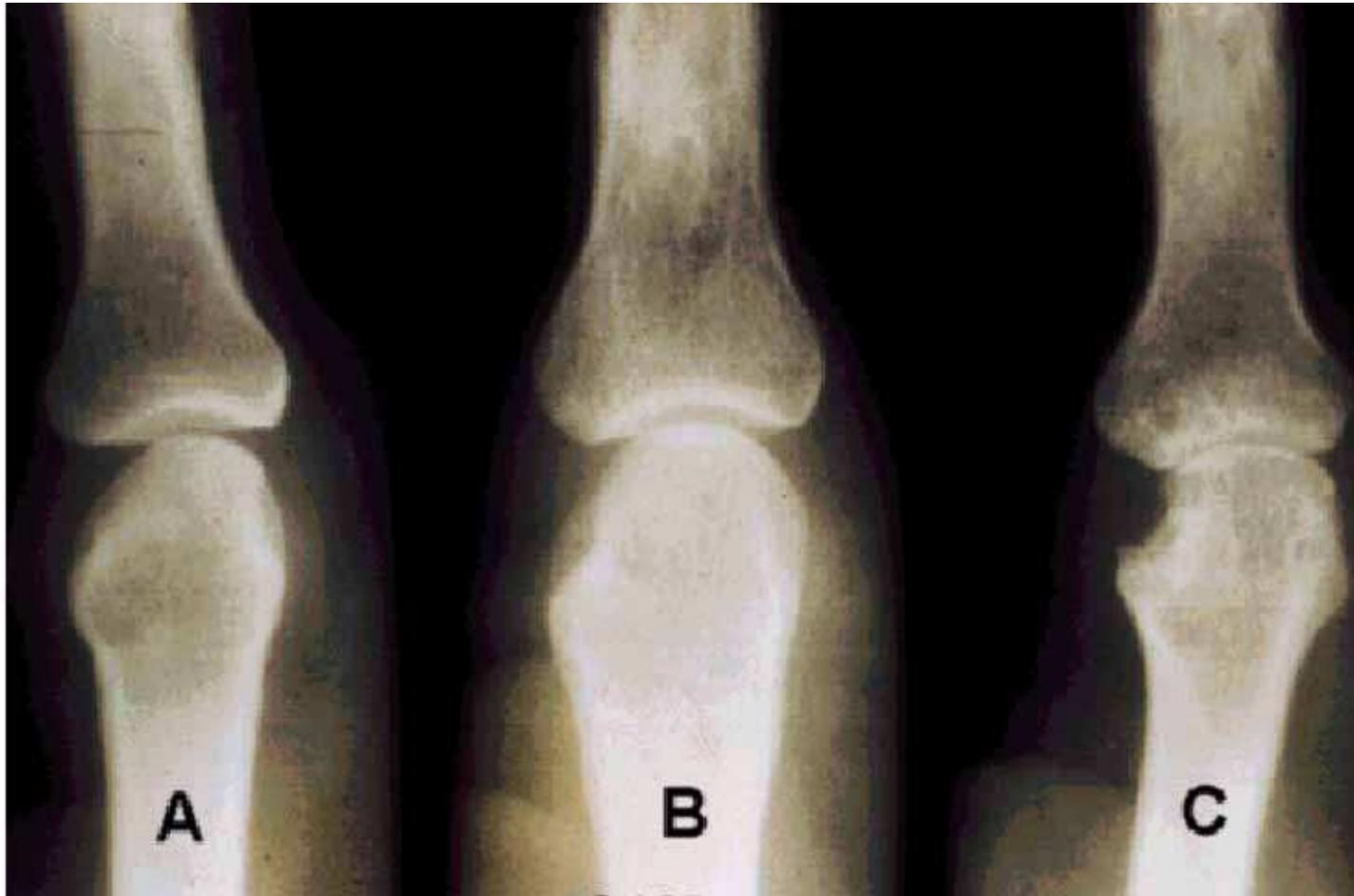
- Radiographies standards : mains, avant-pieds et autres Rx selon la clinique
- Les signes associent :
 - Épaississement des parties molles
 - Déminéralisation en bandes (ostéoporose péri-épiphysaire)
 - Pincement de l'interligne articulaire
 - Géodes sous-chondrales
 - Erosions marginales
- Selon la topographie :
 - Aux mains: carpite rhumatoïde (fusionnante)
 - À la hanche : pincement global de l'interligne puis protrusion acétabulaire
- Echographie ostéo-articulaire : activité de la PR +++
- TDM et IRM : indications particulières
 - Synovite, géodes et érosions (diagnostic précoce)
 - Troubles neurologiques : LAA



Carpite fusionnante

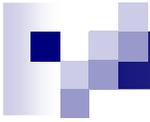


Installation progressive de pincement et d'érosion marginale



Atteinte sévère avancée avec destructions et luxations

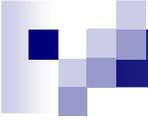






3. Biologie :

- Syndrome inflammatoire
- Liquide synovial :
 - inflammatoire
 - PN non altérés



■ Examens spécifiques :

□ **Sérologie rhumatismale** : Ig M (parfois G ou A) anti IgG

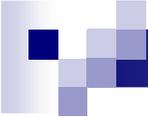
- Réaction d'hémagglutination de WAALER-ROSE
- Réaction d'agglutination au latex

Ces 2 réactions sont :

Positives dans 85 % des cas (après 1 an d'évolution) :
on parle de **formes séro-positives**

Négatives ou dissociées dans 15 %

- Facteur rhumatoïde par technique ELISA
- **Anticorps anti-CCP** : ELISA (sensibilité 50 %; spécificité : 98 %)
- **Anticorps anti-nucléaires** : non spécifiques
 - Présents dans 30% à taux faibles



FORMES CLINIQUES

A. Selon le début

1. début mono-articulaire

- Genou (50%)
- Poignet, hanche...

Au Maroc : *diagnostic différentiel avec la tuberculose*

+++

2. Début aigu polyarticulaire

B. Formes topographiques

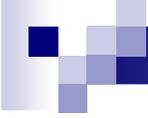
Acropolyarthrites

C. Formes systémiques

D. Formes à manifestations articulaires prédominantes :

- F. poly-hydarthrodiales
- F. Ostéolytiques
 - F. macro-géodiques
 - F. Avec un télescopage des doigts (en lorgnette)





DIAGNOSTIC

A. Positif :

critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*)

1. Raideur articulaire matinale
2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires
3. Arthrite des articulations des mains
4. Arthrite bilatérale et symétrique
5. Nodules rhumatoïdes
6. Sérologie rhumatoïde positive
7. Caractère érosif à la radiologie

Au moins 4 critères / 7

Les critères 1 à 4 présents depuis au moins 6 semaines



DIAGNOSTIC

B. Différentiel selon la phase de la PR :

■ Connectivites

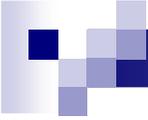
- Lupus érythémateux disséminé
- Polymyosite, sclérodermie, péri-artérite noueuse

■ Rhumatisme psoriasique

- Psoriasis, atteinte asymétrique, IPD et rachis
- Sérologie rhumatoïde négative

■ Pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) :

- Sujet âgé > 60 ans
- Atteinte des ceintures

- 
- **Polyarthrite paranéoplasique**: ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie
 - Rx Pulmonaire : cancer

 - **Spondylarthropathies formes périphériques**

 - **F. atypiques :**
 - Polyarthrite aiguë : Rh post streptococcique, LEAD, A. réactionelle...
 - Polyarthrite sub-aiguë :
 - Infections virales (hépatite B et C, parvovirus B19..)
 - Maladie de Lyme
 - Monoarthrite aiguë
 - Arthrite infectieuse ou métabolique



EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **Toute la vie**
- **Poussées entrecoupées de rémissions de durée imprévisible**
- **Formes évolutives :**
 - **F. bénignes**
 - **F. actives :**
 - **Gravité de la maladie**
 - **Complications de décubitus**
 - **Complications des traitements**



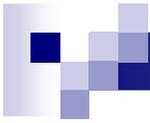
Evaluation de l'activité de la PR

Indice DAS 28

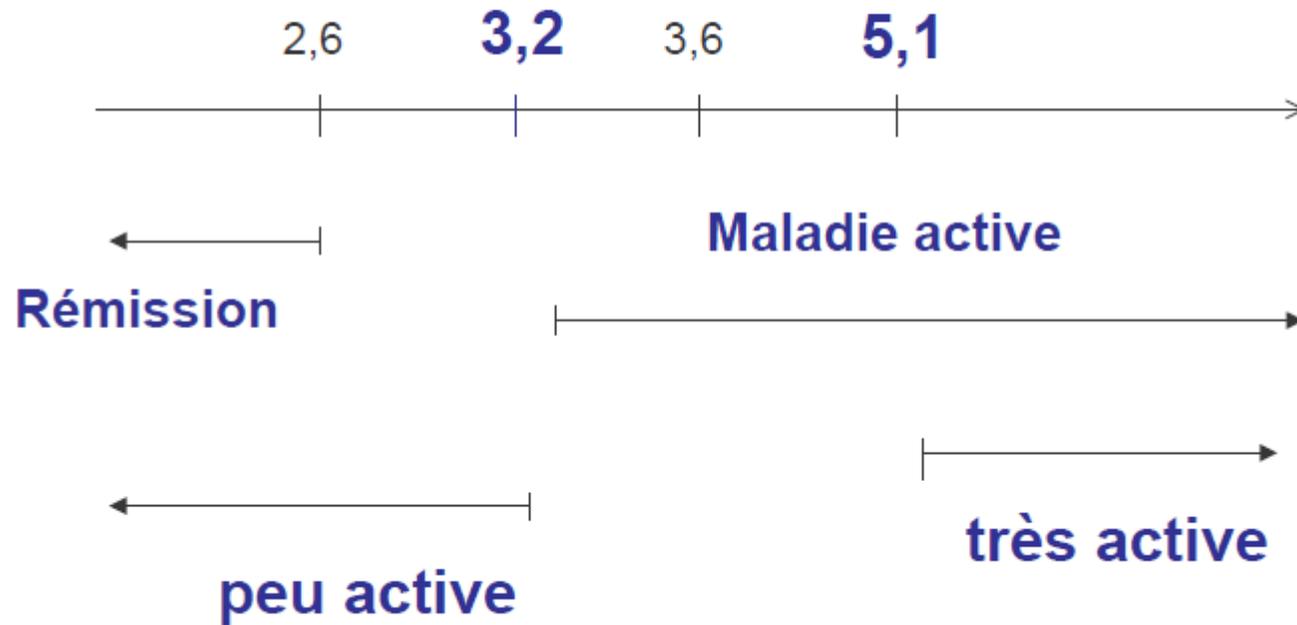
Disease Activity Score (EULAR 1996)

Indice composite à 4 variables :

- Nombre d'articulations douloureuses,
- Nombre d'articulations gonflées (synovites),
- Appréciation globale du patient,
- Vitesse de sédimentation (vs).



INDICE DAS 28





FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

A rechercher dès le début de la maladie :

- existence d'atteinte extra-articulaire ;
- lésions radiologiques précoces;
- syndrome inflammatoire élevé
- facteur rhumatoïde positif
- Anti-CCP positifs ;
- DR 0401-0404-04-05 ;
- une mauvaise réponse au traitement de fond
- statut socio-économique défavorisé



Les causes de mortalité de la polyarthrite rhumatoïde

- Les causes cardiovasculaires.
- Les causes infectieuses.
- Les affections néoplasiques
- Les causes iatrogènes
- Les causes spécifiques, vascularite rhumatoïde, amylose AA, atteintes neurologiques avec l'atteinte C1-C2.

TRAITEMENT

TRAITEMENT

TRAITEMENT

A. Buts :

- Lutter contre la douleur
- Arrêter le processus évolutif de la maladie
- Prévenir ou corriger les déformations
- Prévenir les effets secondaire des médicaments

B. Moyens :

- Traitement symptomatique
- Traitement de fond
- Orthèse, Kinésithérapie et chirurgie
- Surveillance clinique et biologique



Traitements : principes

- **Traitements pharmacologiques :**
 - **Symptomatiques :** antalgiques purs, Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), corticoïdes, gestes locaux (infiltrations),
 - **Traitements de fond,**
- **Traitements non pharmacologiques :**
 - chirurgie, rééducation, diététique, prise en charge psycho-sociale...



■ Traitement symptomatique :

□ Général :

- Antalgiques (paracétamol 3 à 4 g/j)
- AINS (doses efficace)
- Corticoïdes
 - En bolus : methylprednisolone (Solumedrol*)
250 mg à 1 g /j x 3 j
 - À faibles doses VO : 7,5 à 10 mg/j de prednisone

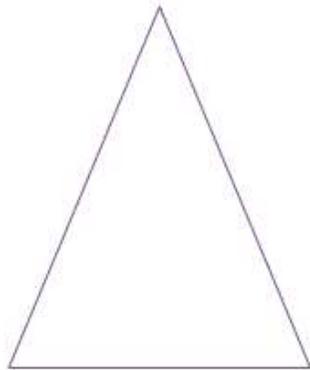
□ Local :

- Infiltrations de corticoïdes
- Synoviorthèses : hémicétonide de triamcinolone (Héxatrione*), isotopes

TRAITEMENT DE FOND

Traiter vite et fort

Pyramide



**Nouvelle
stratégie**





Traitements de fond

Traiter vite

**Débuter un(des)
traitement(s) de fond dans
les 3 mois**

Guidelines ACR 2002



Traitements de fond

Traiter fort

Maladie agressive



traitement agressif

avec des médicaments

potentiellement dangereux



Traitements de fond en fonction de leur ancienneté :

- «Classiques» souvent utilisés :

Methotrexate : Methotrexate ® ou Novatrex ®,
Sulfasalazine : Salazopyrine®,
Hydroxychloroquine : Plaquenil®,
Azathioprine (Imurel®),

- «Plus récents» :

Leflunomide (Arava®),
Agents biologiques anti TNF α (Remicade®, Humira®, Enbrel®)
Agent anti IL1ra (Anakinra®)
Neutralisation du lymphocyte B (Rituximab: anti CD20 - Mabthera®)

- « Futurs » : biothérapies émergentes

Inhibition de la voie de la costimulation(Abatacept : Orencia®)
Inhibition de l'IL6 (MRA - Tocilizumab)



Traitements en fonction de leur mécanisme d'action supposé :

Action anti Lymphocyte T :

Méthotrexate , leflunomide, ciclosporine, Azathioprine,
Abatacept (CTLA4-Ig)

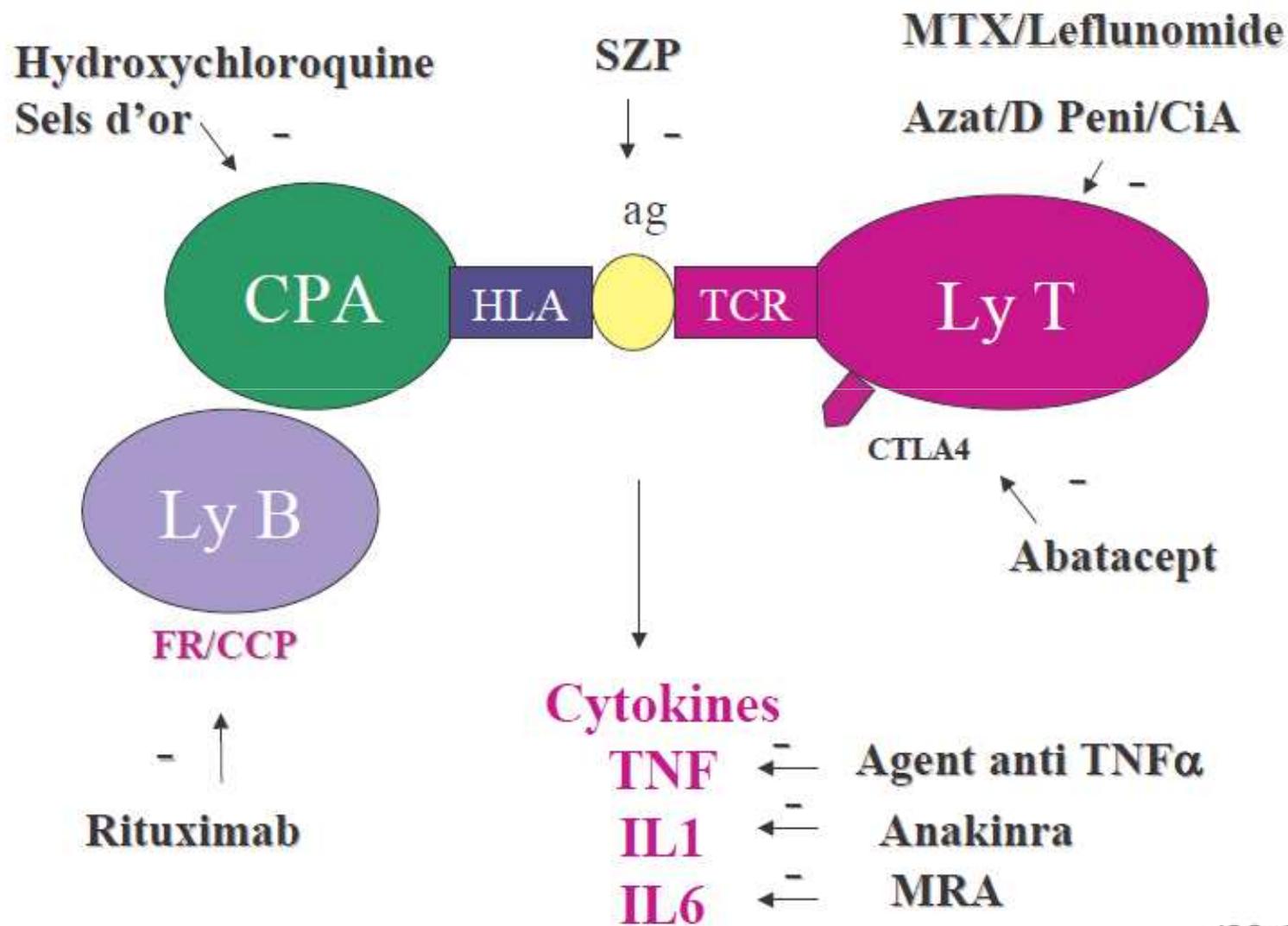
Action anti lymphocyte B :

Agents anti Ly B : rituximab

Agents anti-cytokines :

- AntiTNF α : infliximab, etanercept, adalimumab
- Anti IL1 : anakinra
- Anti IL6 : MRA : tocilizumab

Mécanisme d'action supposé des traitements de fond





Traitements de fond en fonction de leur mode d'administration:

Per os quotidien:

Methotrexate (Novatrex®), Leflunomide (Arava®),
Hydroxychloroquine (Plaquenil®), sulfasalazine (Salazopyrine®),

Voie intra-musculaire hebdomadaire

Sels d'or - Méthotrexate (Methotrexate®),

Voie Sous-cutanée :

- quotidienne : anti IL1ra (Anakinra®)
- hebdomadaire : Methotrexate (Methotrexate®),
- hebdomadaire ou 2 fois par semaine : Etanercept (Enbrel®),
- bimensuelle : Adalimumab (Humira®),

Voie intraveineuse :

- tous les 2 mois : Infliximab (Remicade®),
- mensuelle : MRA, Rituximab.



Traitements de fond en fonction de leur délai d'action :

- Rapide :

agents anti cytokines

- Retardé :

1- 4mois : MTX et Leflunomide

4- 6mois : Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, sels d'or,



Agents anti-TNF

- **Anticorps monoclonaux :**
 - **Infliximab (Remicade®),**
Anticorps chimérique (25% origine murine)
 - **Adalimumab (Humira®),**
Anticorps humain recombinant

- **Récepteurs solubles :**
 - Etanercept (Enbrel®)**
cible : lymphotoxine $LT\alpha$ (action sur le Ly B)



Agents anti-TNF

Infliximab : Remicade ®

- Hôpital : 3mg/kg,
- Perfusions 2, 6, 8 semaines,
- Association MTX obligatoire.



Agents anti-TNF

Adalimumab - Humira ® Anticorps humain recombinant

- 1 injection sous-cutanée de 40 mg
- Tous les 15 jours,
- Monothérapie ou associé au MTX,
- Prescription initiale strictement hospitalière



Agents anti-TNF

Etanercept : Enbrel[®]

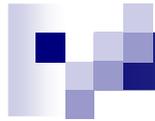
Récepteur soluble

- 2 injections sous-cutanées de 25 mg par semaine (prêt emploi en attente)
- ou 1 injection de 50mg 1 fois par semaine.
- Monothérapie ou associé au MTX
- Prescription initiale hospitalière (6 mois) :



Points clés : biothérapies

1. **Risque infectieux** (tuberculose / infections graves, opportunistes, éviter contact avec personnes infectées (varicelle, coqueluche...), hygiène de vie stricte, ...)
2. **Risque allergique** (général, douleurs et réactions locales SC)
3. **Grossesse** (Contraception efficace H et F et désir d'enfant)
4. **Vaccination** (pas de vaccins vivants : fièvre jaune - grippe /tétanos/ pneumocoque autorisés)
5. **Consultation si anomalie** (MT, rhumatologue, N° appel urgence service)
6. **Suivi dermatologique**
7. **Arrêt avant chirurgie (2m ada, 1,5m inflix, 15j eta)**
8. **Précautions en voyage**
9. **Suivi biologique régulier**
10. **Complications exceptionnelles mais graves :**
décès, lymphomes, cancers, SEP, GB, pathologie auto-immune, complications cardio-vasculaires, pulmonaires, thrombose....



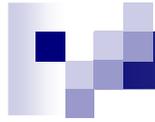
Agents anti Ly B

RITUXIMAB

Anti CD20

Mabthera®

Déplétion importante et prolongée
(24 semaines) en Ly B



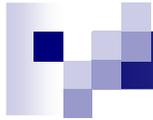
Agents anti Ly B

RITUXIMAB

Anticorps monoclonal chimérique

**2 Perfusions de 1g
à 2 semaines d' intervalle (J1+J15)
puis à 6 mois**

en association au MTX



Blocage de la voie de la co- stimulation lymphocytaire

CTLA4-Ig

**(cytotoxic T lymphocyte associated
antigen 4)**



**Blocage de la voie de la
co-stimulation Iy :**

**Abatacept
Orencia :**

10mg/kg/mois

Voie IV (perfusion) tous les mois,

en association avec le MTX.



Anti IL 6 : Tocilizumab Actemra *

- Perfusions mensuelles



Associations thérapeutiques

- **Combinaison thérapeutique pour améliorer l'efficacité:**

MTX et biothérapies

MTX et abatacept ou rituximab

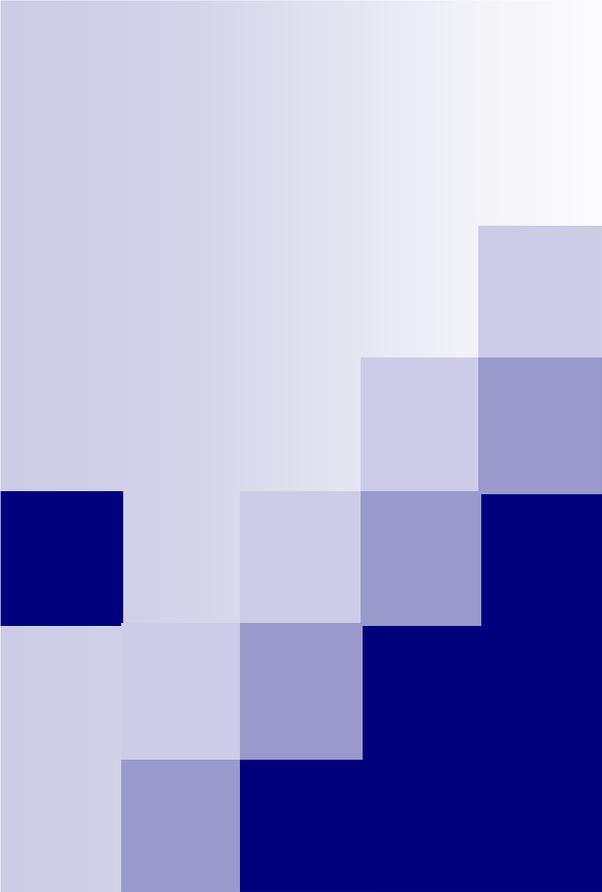
- **Combinaison thérapeutique pour améliorer la tolérance :**

MTX + infliximab pour éviter la formation d'anticorps induits par infliximab,



C. Indications :

- Vite et fort +++
- Fonction de l'âge, des facteurs pronostiques et de l'état du malade et de la maladie :
 - **Traitement symptomatique :**
 - Toujours
 - Bolus en cas de poussée polyarticulaire ou systémique
 - **Traitement de fond :**
 - Classiques ou biothérapies selon sévérité et activité de la maladie
 - **Traitement local :** arthrites qui échappent au traitement par voie général



www.lecofer.org

Accueil

Deuxième cycle

Liste des items