

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Biologie moléculaire et cellulaire : Immunologie approfondie.
Département: Biologie

Thème :

Revue Bibliographique sur une maladie auto-immune: L'Arthrite

Présenté par :

LATRAOUI Loubna

KHALED Nawal

Devant le jury composé de :

Président: Mme BENDEJEDDOU Dalila (Professeur)

Université de Guelma

Examineur : Mme BOUKEMARA. H (M.A.A)

Université de Guelma

Encadreur : Mme SANSRI. S (M.C.B)

Université de Guelma

Juin 2016

Remerciements

Mes remerciements s'adressent également à mon encadrant Madame Sansri. S Pour le privilège qu'elle m'a fait en acceptant de diriger ce travail.

Sa gentillesse, sa modestie, sa riche expérience et l'accueil cordial qu'elle m'a toujours réservé m'ont inspiré une grande admiration à son égard.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui me font le grand honneur d'évaluer ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à tous mes camarades Pour leurs encouragements.

Merci





Dédicace

Jedédiecemémoire

A mes parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

A mon cher frère et ma très chère sœur.

A mes amies : Rima, Imen et Charifa.

A mon binôme : Nawal.

A tous ceux qui me sont trop chers et que J'ai omis de citer.

*A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin dans la réalisation de ce
travail.*

A tous mes professeurs et maitres, avec tous mes respects

LOUBNA





DÉDICACE

Je dédie ce travail :

A ma Mère : Sadaoui Rebiha

‘Tu m’as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir, les sacrifices et pour l’affection dont tu m’as toujours entourée, je te offre en témoignage ce travail pour te remercier ‘

A mon Père :Khaled Mouloud

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments, merci, tu es toujours dans mon cœur, que dieu ait ton âme.

Ames Frère : Adel, Anis.

A ma sœur : Nesrine.

A mes amies : karima H., Amira B., wafa, Menel M., kamilia ,Afaf B.

A mon binôme : Loubna

A tous ceux qui sont chers, proche de mon cœur et a tous ceux qui m’aiment et qui aurait voulu partager ma joie...

NAWAL



Sommaire :

I-Introduction	01
II-Définition	02
III-Epidémiologie	04
IV-Facteurs déclenchant la polyarthrite rhumatoïde	06
1-facteurs environnementaux.....	06
2- facteurs génétiques	06
3- facteurs hormonaux.....	07
4- autres facteurs.....	07
V-physiopathologie	10
1- Phase de déclenchement de la maladie.....	11
2- Phase d'inflammation de la synoviale.....	11
2-1-Acteurs cellulaires.....	11
2-2-Acteurs intercellulaires.....	16
3- Phases de destruction cartilagineuse.....	18
VI- Évolution de la polyarthrite rhumatoïde	20
1- Manifestations articulaires à la phase d'état	20
1-1- Aspects cliniques.....	20
1-2- Evaluation clinique de la poly arthrite rhumatoïde.....	23
1-3- Aspects radiographiques.....	25
2-Manifestations extra- articulaires	26
2-1-Les signes généraux.....	26
2-2- nodules rhumatoïdes.....	26

2-3- Vascularite rhumatoïde.....	27
2-4- Atteintes neuromusculaires.....	28
2-5- Manifestations hématologiques.....	28
2-6- Manifestations pleuro-pulmonaires.....	29
2-7- Manifestations cardiaques.....	29
2-8- Atteinte oculaire et orl.....	30
2-9 - Atteinte rénale	30
2-10- Amylose et PR.....	30
2-11- Manifestations dermatologiques.....	31
2-12- Ostéoporose.....	31
2-13- Syndrome de Gougerot-Sjögren.....	31
VII-Diagnostic.....	32
1-Intérêt du diagnostic d'une PR débutante.....	32
2- Diagnostic de la PR au début.....	32
3- Examens complémentaires.....	33
3-1-Examens biologiques sanguins.....	33
3-1-1- Syndrome biologique inflammatoire.....	33
3-1-2- Facteur rhumatoïde.....	33
3-1-3-Les anticorps anti-peptide cyclique citrullinées ou anti-CCP.....	34
3-1-4- Les anticorps antinucléaires.....	35
3-1-5- Les autres anticorps.....	36
3-1-6 - Intérêt clinique du typage HLA de classe II.....	36
3-2- Liquide synovial.....	36
3-3- Histologie synoviale.....	37
3-4- Examen radiographique.....	37

VIII- Traitement	38
1-Les traitements symptomatiques	38
1-1-Les antalgiques	38
1-2-Les AINS.....	38
1-3-Les glucocorticoïdes.....	40
1-4-Anti-TNF alpha.....	40
2-Traitements médicamenteux locaux	42
2-1-Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.....	42
2-2-Les synoviorthèses	43
3-Traitements de fond «classiques»	43
3-1-généralités.....	43
3-2-Le méthotrexate.....	44
3-3-Le léflunomide.....	48
3-4-La sulfasalazine.....	51
3-5-Les antipaludéens de synthèse (APS).....	53
3-6-Les sels d'or.....	55
3-7-Minocycline.....	58
3-8-La ciclosporine.....	58
4-Le traitement chirurgical	59
4-1-Principaux objectifs.....	60
4-2-Techniques chirurgicales disponibles.....	60
4-3-La stratégie chirurgicale.....	60
4-4-Le traitement chirurgical sera de 2 types.	61
4-4-1-Préventif.....	61
4-4-2-Palliatif.....	61

Liste des abréviations



AC: Anti Corps

ACAN: Anticorps Anti-Nucléaire

ACR : Association des Rhumatologues Américains (l'American College of Rheumatology)

ACPA : Anticorps Anti-Protéine

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANCA : Anti Neutrophyl Cytoplasme Antibodies (ou ACPN Anticorps Anti-Cytoplasme des Poly-Nucléaires)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

Anti-CCP : Anti-Peptides Cycliques Citrullinés

ARN (m) : Acide RiboNucléique (messenger)

APS : Antipaludéens de Synthèse



BCG : Vaccin Bilié de Calmette et Guérin

BCR : récepteur du lymphocyte B



CD : Cellules Dendritiques

CDAI : Clinical Disease Activity Scores

CRP : Protéine C-Réactive

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

D

DAS: Disease Activity Score

DLCO: capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone

DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

E

EBV: Virus d'Epstein Barr

E. coli: Escherichia coli

ECU: Extenseurs Ulnaire du Carpe

ECRL: Long Extenseurs du Carpe

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMA: European Medicines Agency

EULAR: European League against Rheumatism

F

Fas: Facteurs Antiapoptotiques

FR: FacteurRhumatoïde

G

G6Pd : Glucose-6-phosphate déshydrogénase



HAQ: Health Assessment Questionnaire

HERV: Human Endogenous Retro-Viruses

HHV: Human Herpes virus

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSP: Heat Shock Proteines (Protéine de choc thermique)

HTA : L'Hyper-Tension Artérielle



Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique



LB: Lymphocyte B

LGL: Large Granular Lymphocyte

LT: Lymphocyte T



MTX: Méthotrexate

N

NF-κB RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

P

P. gingivalis: Porphyromonasgingivalis

PAD: Peripheral Artery Disease

PI 3Kinase: Phospho-Inositide 3Kinase

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

R

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

RIC : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

ROR: Rougeole –Oreillons-Rubéole (vaccin)

S

SA: Spondylarthrite Ankylosante

SDAI: Simplified Disease Activity Score

SPA : Spondylarthrite ankylosante

T

TLR: Toll like Receptor

TNFa: Tumor Necrosis Factor-a

TNFR (I / II): Tumor Necrosis Factor Receptor (I / II)



VGEF: Vascular Endothelial Growth Factor

VS: Vitesse de Sédimentation

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
01	Articulation synoviale saine	03
02	Articulation inflammatoire	03
03	Différentes phases de la pathophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde	10
04	Présentation et reconnaissance de l'antigène	12
05	Voies de Co-stimulation entre la cellule présentatrice d'antigène (APC) et le lymphocyte T	14
06	Activation du lymphocyte B par le système BLys	15
07	Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires	17
08	Rôle du système Rank Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse	19
09	Les déformations de la main	21
10	Des doigts en coup de vent	21
11	Déformation du doigt en boutonnière	21
12	Déformation du doigt en maillet	22
13	Déformation du pouce en "Z"	22
14	Les signes radiographiques des articulations atteintes	26
15	La nodulite rhumatoïde	27
16	Atteintes oculaires	30
17	Eicosanoïdes, voie métabolique de la cyclo-oxygénase	39
18	Actions clés attribuées au TNF α	41

I -Introduction :

L'arthrite est un terme utilisé pour décrire les douleurs graves qui affectent les articulations et les os. Le type le plus fréquent est la polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée. C'est un rhumatisme inflammatoire chronique, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe, pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires (maladie systémique), à des stades différents de la maladie. Elle concerne préférentiellement la femme jeune.

L'origine de la maladie reste inconnue, les connaissances de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont progressé de manière importante au cours des dernières années. Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie, notamment des facteurs environnementaux, un terrain génétique prédisposé et des facteurs hormonaux. Ces facteurs réunis activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. La PR est classé parmi les maladies auto-immunes, en raison de nombreux signes d'auto-réactivité, tels que la présence d'auto anticorps (**Morel et al., 2004**).

On différencie plusieurs types de traitement pour la PR : le traitement des symptômes, comme la douleur, l'impotence fonctionnelle, les gonflements, le traitement local au niveau des articulations et le traitement de fond qui est utilisé pour agir sur la maladie (**Pham et al., 2005**).

II - Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, entraînant des manifestations extra-articulaires pouvant compromettre le pronostic vital, tel que les atteintes cardiaques **(Rat et Bissier., 2004)**.

L'inflammation synoviale chronique est un des points clés de la PR, Le synovial est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation (fig 1) **(Grilo., 2007)**.

Au cours de la PR, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Il y a un épanchement de synovie. Ce phénomène se produit dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaississement de cette membrane que l'on appelle pannus synoviale **(Baclé., 2012)**.

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela due à un dérèglement du système immunitaire du patient, au niveau de ce dernier.

Il existe une responsabilité des lymphocytes T dans l'initiation de la synovite, mais peut-être également, et de façon aussi importante, des lymphocytes B. Cela conduit à un phénomène inflammatoire dont la chronicité aboutit à la destruction articulaire (fig 2) **(Grilo., 2007)**.

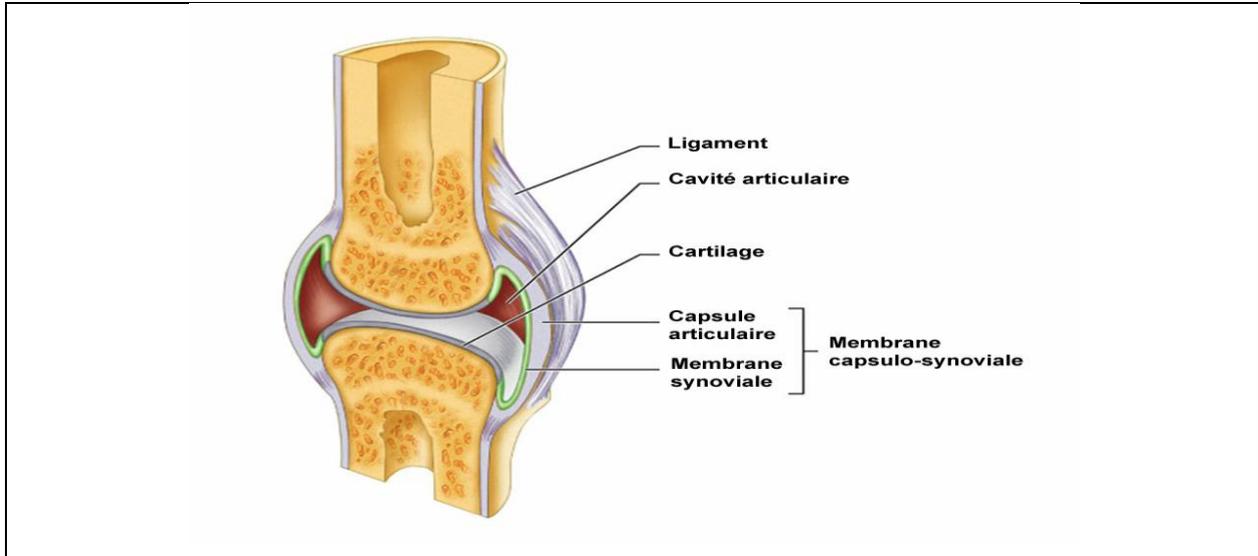


Fig 1 . articulation synoviale saine (Grilo., 2007).

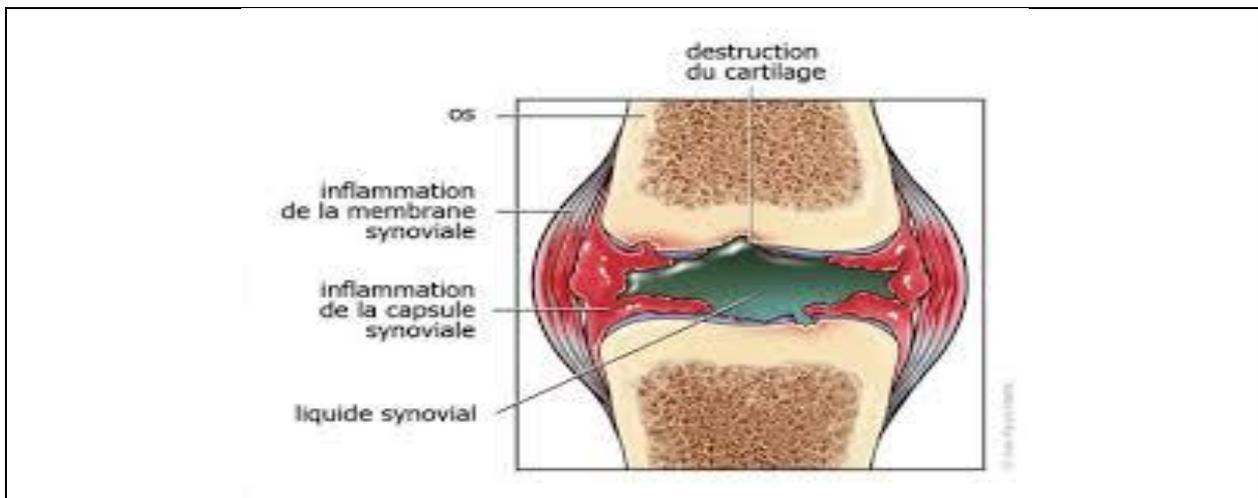


Fig 2 . articulation inflammatoire (Grilo., 2007).

III - Epidémiologie de la PR

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Comme beaucoup de maladies auto immunes, c'est une affection poly factorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. Les facteurs génétiques ne représentent que 30 % des facteurs favorisant la PR. C'est à dire l'importance des facteurs environnementaux qui expliquent peut-être les différences de prévalence de la PR selon les pays.

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables pour de nombreuses raisons : la PR est une affection hétérogène, il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase de début. Les critères de classification ont varié dans le temps (critères de l'ARA en 1958, critères de Rome, critères de New York puis critères de l'American Collège of Rheumatology (ACR) révisés en 1987). Les critères de l'ACR 1987 (tableau I) sont assez satisfaisants. Dans la description de ces critères (**Arnett *et al.*, 1988**).

Rapportent une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Cependant ces données sont contredites par d'autres études et semblent varier en fonction de la durée d'évolution de la polyarthrite. Ces critères sont peu adaptés à la PR débutante et sont donc peu performants pour le diagnostic précoce de la PR (**Saraux *et al.*, 2001**).

De nouveaux critères à la fois de classification et de diagnostic viennent d'être élaborés par l'ACR et l'EULAR et seront publiés en 2010.

La PR est présent dans le monde entier. Certaines études ont rapporté une prévalence très élevée, peut-être due au fait qu'elles incluait des rhumatismes inflammatoires transitoires régressant spontanément après quelques années et qui n'étaient pas d'authentiques PR. Il y a de grandes variations en fonction des pays et des ethnies (**Saraux., 2000., 1999**). Ainsi, en Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte alors qu'elle est, en Asie, de 0,3 à 0,8 %. En Afrique, dans certaines ethnies Sud-Africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %) mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale. Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chippewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %). Elle est rare en Chine, à la fois en milieu rural et urbain. (**Guillemin *et al.*, 2005**).

On peut estimer que la prévalence générale de la PR oscille, selon les pays, entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte tous sexes confondus.

La PR peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. La PR est 2 à 3 fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints ; sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 % et, chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10 % (Sany., 2003).

Tableau I : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010 (Aletaha D., 2010).

TABLEAU 2 Critères de classification de l'ACR/EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde	
Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4 à 10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif OU ACPA fortement positif	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

ACPA : anticorps antiprotéines citrullinées ; **CRP :** protéine C-réactive ;
FR : facteur rhumatoïde ; **IPP :** interphalangiennne proximale ;

IV-Facteurs déclenchant la PR

1-Facteurs environnementaux

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (*E. coli*) et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'*E. Coli* est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR. Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des tollikereceptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les micro-organismes: TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. D'autres facteurs environnementaux, comme le statut social, la vie urbaine par rapport au mode de vie rural, le régime alimentaire et les parodontopathies ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. En revanche, la responsabilité du tabac dans le développement de la PR est confirmée (**Berglin *et al.*, 2010; Olsson *et al.*, 2012**).

2-Facteurs génétiques

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13%. L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans une populations étudiant, la PR est associée aux allèles HLADRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101.

Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi «épitope partagé», pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T (**Olsson *et al.*, 2012**).

3-Facteurs hormonaux

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec une sex-ratio de un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR.

Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum. Cette implication des facteurs hormonaux endogènes est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. Les hormones exogènes, que ce soit la pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif, ne modifient pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité (**Berglin *et al.*, 2010**).

4-Autres facteurs

4-1-Tabac

En plus de ses effets connus sur les maladies cardiovasculaires, pulmonaires et sur plusieurs formes de cancer, le tabagisme est le facteur de risque le mieux étudié et le plus puissant pour la PR. Depuis les premières études publiées il y a vingt ans, la cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR (**Sugiyama *et al.*, 2010**). Le risque est d'autant plus prononcé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps (**Stolt *et al.*, 2003**). Cependant, le risque de développer une PR en réaction au tabac existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées, en particulier les personnes présentant une ou deux copies de l'épitope partagé (**Linn *et al.*, 2006; Padyukov *et al.*, 2004**), ou les personnes qui ont un déficit héréditaire des enzymes impliquées dans la détoxification des agents cancérigènes et la protection contre le stress oxydatif (**Keenan *et al.*, 2010**). Si l'épitope partagé est détecté dans le sang, fumer augmente le risque de développer la maladie d'environ vingt fois (**Klareskog *et al.*, 2006**).

La consommation de tabac ne favorise pas toutes les formes de PR, mais seulement les PR classiques «séropositives», c'est-à-dire présentant des anticorps anti-CCP ou des facteurs rhumatoïdes (**Pedersen *et al.*, 2007**). Ces résultats confirment le rôle de l'épitope partagé qui interviendrait en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le

tabac, amplifiant ainsi la production d'anticorps antiprotéines citrullinées, probablement pathogènes (Klareskog *et al.*, 2006). Globalement, on estime qu'un cas de PR sur six pourrait être directement dû à la fumée de cigarette.

4-2- Interaction entre prédisposition génétique et tabagisme

La consommation de tabac ne favorise que les formes «séropositives» (anti-CCP +) de polyarthrite rhumatoïde (PR). Le mécanisme pathogénique postulé est que le tabagisme favorise une modification post-translationnelle (citrullination) des protéines pulmonaires, qui induit la genèse d'anticorps antipeptides citrullinés (AC anti-CCP) chez des individus génétiquement prédisposés. En effet, les individus porteurs des gènes de «l'épitope partagé» lient avec une grande affinité ces peptides citrullinés, favorisant ainsi la production d'AC anti-CCP, anticorps qui semblent avoir un rôle pathogène dans la polyarthrite.

4-3- Pollution de l'air

D'autres polluants inhalés semblent également jouer un rôle : ainsi, des chercheurs Américains ont découvert que le fait de vivre à moins de 50 mètres d'une autoroute augmenterait le risque de PR d'environ 30% (Hart *et al.*, 2009). Le risque peut être augmenté jusqu'à 62% (OR : 1,62 ; IC 95% : 1,04-2,52) pour des personnes non fumeuses. Travailler dans un milieu exposé aux poussières de silice augmente également le risque de la maladie.

D'autres contaminations respiratoires, telles que les pesticides ou les solvants organiques, ont été moins bien étudiées ou ont donné des résultats contradictoires (Khuder *et al.*, 2002).

4-4- Alimentation

Une méta-analyse récente suggère qu'une consommation modérée d'alcool peut protéger contre le développement d'une PR (Maxwell *et al.*, 2010). Dans ces études, des personnes abstinentes seraient entre deux et quatre fois plus susceptibles de développer une PR que celles qui déclarent consommer de l'alcool au moins un jour sur trois. Des petites doses d'alcool semblent avoir un effet anti-inflammatoire qui pourrait prévenir la survenue de la PR (Lu *et al.*, 2010).

L'effet protecteur de l'alcool semble plus important chez les personnes porteuses du marqueur génétique de l'épitope partagé (Kallberg *et al.*, 2009). Ces observations cliniques ont été confirmées par des études animales, dans lesquelles le fait d'ajouter de l'alcool à l'eau consommée par les souris réduit les signes d'arthrite, ainsi que les destructions articulaires (Jonsson *et al.*, 2007). Une analyse récente de la fameuse «nurseshealthstudy» suggère que la consommation quotidienne de sodas sucrés doublerait le risque de développer la PR (Yang *et al.*, 2013), et une étude de population suédoise suggère qu'une consommation de sel très importante serait un facteur de risque, particulièrement chez les fumeurs (OR : 2,26 ; IC 95% : 1,06-4,81) (Sundström *et al.*, 2013).

4-5- Infections

En raison des pics saisonniers de PR, les scientifiques ont suspecté que des infections virales pourraient être un facteur déclenchant de la maladie. A ce jour, les investigations sont restées peu concluantes pour des virus comme le virus d'Epstein-Barr (EBV), les herpesvirus humains (HHV-6), les endovirus (HERV) ou le parvovirus B19 (Costenbader *et Karlson.*, 2006). Récemment, l'attention s'est focalisée sur les bactéries causant des maladies parodontales, et parmi celles-ci *Porphyromonasgingivalis*. Plusieurs études ont retrouvé une association entre parodontite et PR, et entre la sévérité de la parodontite et celle de la PR (Hoovestol *et Mikuls.*, 2011). La perte de dents sur parodontite a été associée avec un doublement du risque de PR à dix ans (Demmer *et al.*, 2011).

Des anticorps dirigés contre *P. gingivalis* sont observés plus fréquemment dans le sang de patients atteints de PR que chez des personnes saines. Globalement, les résultats des études scientifiques suggèrent qu'une infection par *P. gingivalis* chez des patients génétiquement prédisposés peut induire des phénomènes immunologiques qui favorisent la survenue d'une PR. De façon intéressante, *P. gingivalis* contient l'enzyme peptidyl-arginine déiminase (PAD), qui est impliquée dans la citrullination de protéines, ce qui pourrait représenter un mécanisme plausible à l'association observée.

V - Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation, son origine reste toujours inconnue.

De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale et la phase de destruction articulaire (fig3).

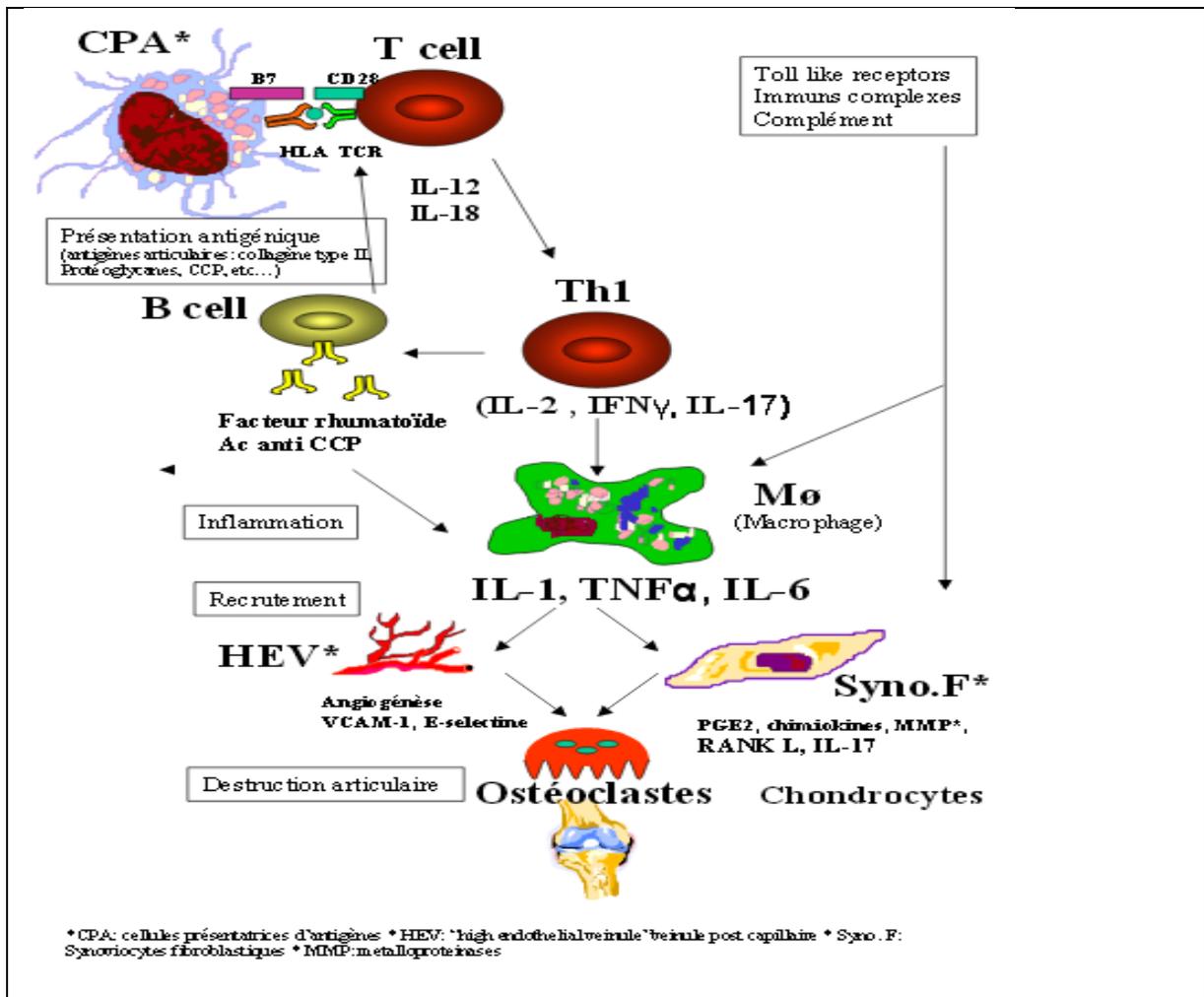


Fig 3 . Différentes phases de la pathophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde (Lebba *et al.*, 2011).

1. Phase de déclenchement de la maladie

Différents facteurs interviennent dans le déclenchement et l'initiation de la PR, des facteurs hormonaux, le terrain génétique et des facteurs environnementaux. (Voir les facteurs déclenchant la PR)

2. Phase d'inflammation de la synoviale

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

2-1-Acteurs cellulaires

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri cellulaire : CPA/ lymphocytes T/ synoviocytes.

2-1-1-Cellules présentant l'antigène

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. Les CPA ne sont pas toutes douées du pouvoir de phagocytose, mais elles ont un point commun qui est leur aptitude à l'endocytose des molécules extracellulaires et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes. Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR (fig4). Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les CD présentes dans la synoviale rhumatoïde expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent d'un contact préalable avec les lymphocytes T (Lebba *et al.*, 2011).

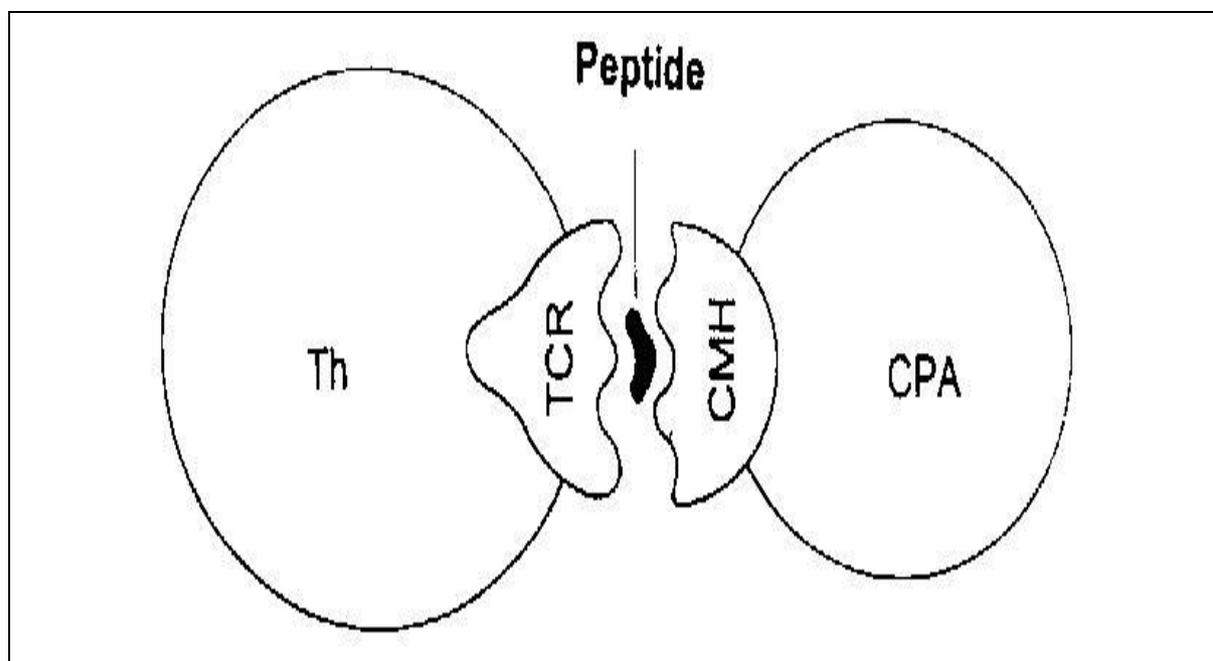


Fig 4 .Présentation et reconnaissance de l'antigène (Lebba *et al.*, 2011).

2-1-2-Lymphocytes T

Les lymphocytes T auto réactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T auto réactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ , d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition a une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4. Ces lymphocytes T sont recrutés a partir du sang périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie a l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules post capillaires (High endothelial veinules)(**Quirke *et al.*, 2011**).

Ces lymphocytes T peuvent être à nouveau actifs par les CPA par engagement des molécules du T cell receptor, des molécules HLA-DR, mais aussi de molécules de Co-stimulation comme CD28 et B7 (fig5). L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1

interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4⁺ et induit un message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

Lors de l'angiogénèse, les lymphocytes T actives interagissent avec les cellules endothéliales qui composent l'endothélium des veinules post-capillaires. Ces cellules endothéliales sont activées par des cytokines produites par les monocytes ou les lymphocytes T actives. Ces cellules endothéliales et les lymphocytes T actives expriment alors des molécules d'adhésion, d'abord des séléctines (E-selectine, L-selectine), puis des intégrines (α E β 7, α 4 β 7, α 4 β 1), qui interagissent entre elles.

L'interaction lymphocyte T/cellules endothéliales permet la diapédèse des lymphocytes T circulants qui passent alors dans la membrane synoviale. Les lymphocytes T migrent ensuite dans la synoviale en exprimant à leur surface membranaire des récepteurs aux chimiokines comme CCR5 qui reconnaissent des chimiokines telles que RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), produites dans la synoviale. Ces lymphocytes T, nouvellement arrivés dans la synoviale, produisent des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes : lymphocytes B, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes. Celles-ci libèrent à leur tour des chimiokines et des molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement de monocytes et de polynucléaires neutrophiles circulants. L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéo-cartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéine MMP-1, l'IL6 (Snir *et al.*, 2011; Beavis *et al.*, 2011).

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) (Shotorbani *et al.*, 2011).

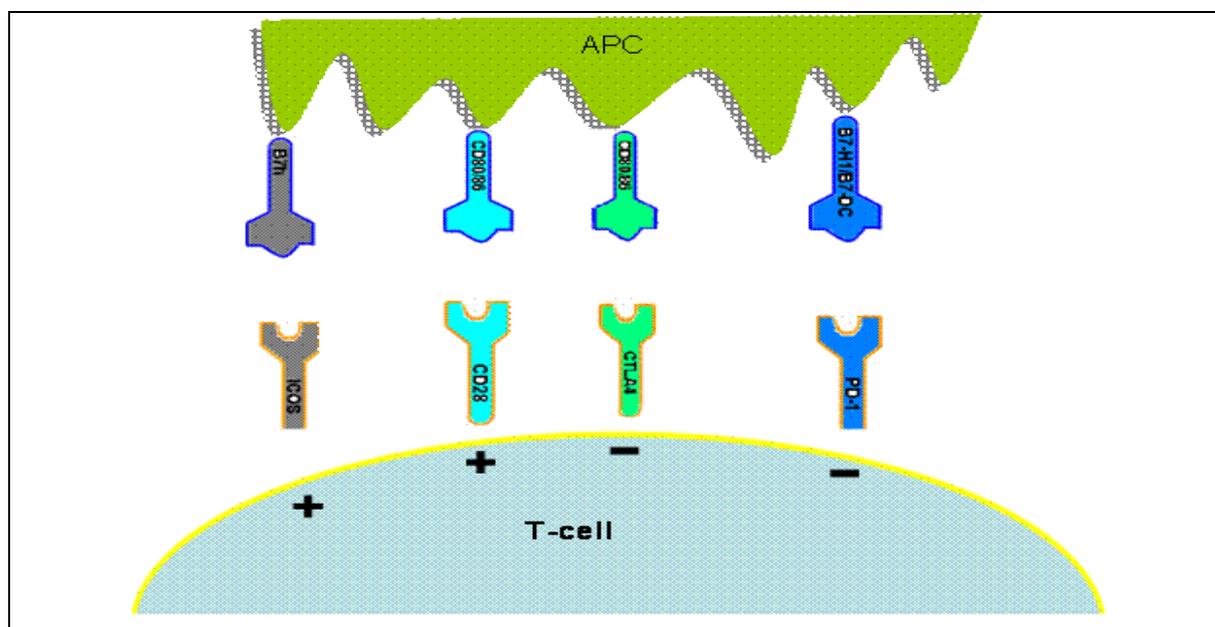


Fig 5 . voies de co-stimulation entre la cellule présentatrice d'antigène (APC) et le lymphocyte T (Beavis *et al.*, 2011).

2-1-3-Synoviocytes

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bourdante de la membrane synoviale. Stimulés par l'IL1 et le TNF α , elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NF κ B et PI3kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (Beavis *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2011).

2-1-4-Lymphocytes B

La théorie du complexe tri moléculaire minimise le rôle tenu par les lymphocytes B. Cependant, l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de PR, souligne leur importance dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter

comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+.

En effet, Ils sont capables de reconnaître des autos antigènes via leurs récepteurs de type Ig (BCR). La prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF = BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B (fig6). Ces dernières produisent également certains auto anticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-peptides citrullinés et les antis carbamyl peptides récemment découverts (Di *et al.*, 2011).

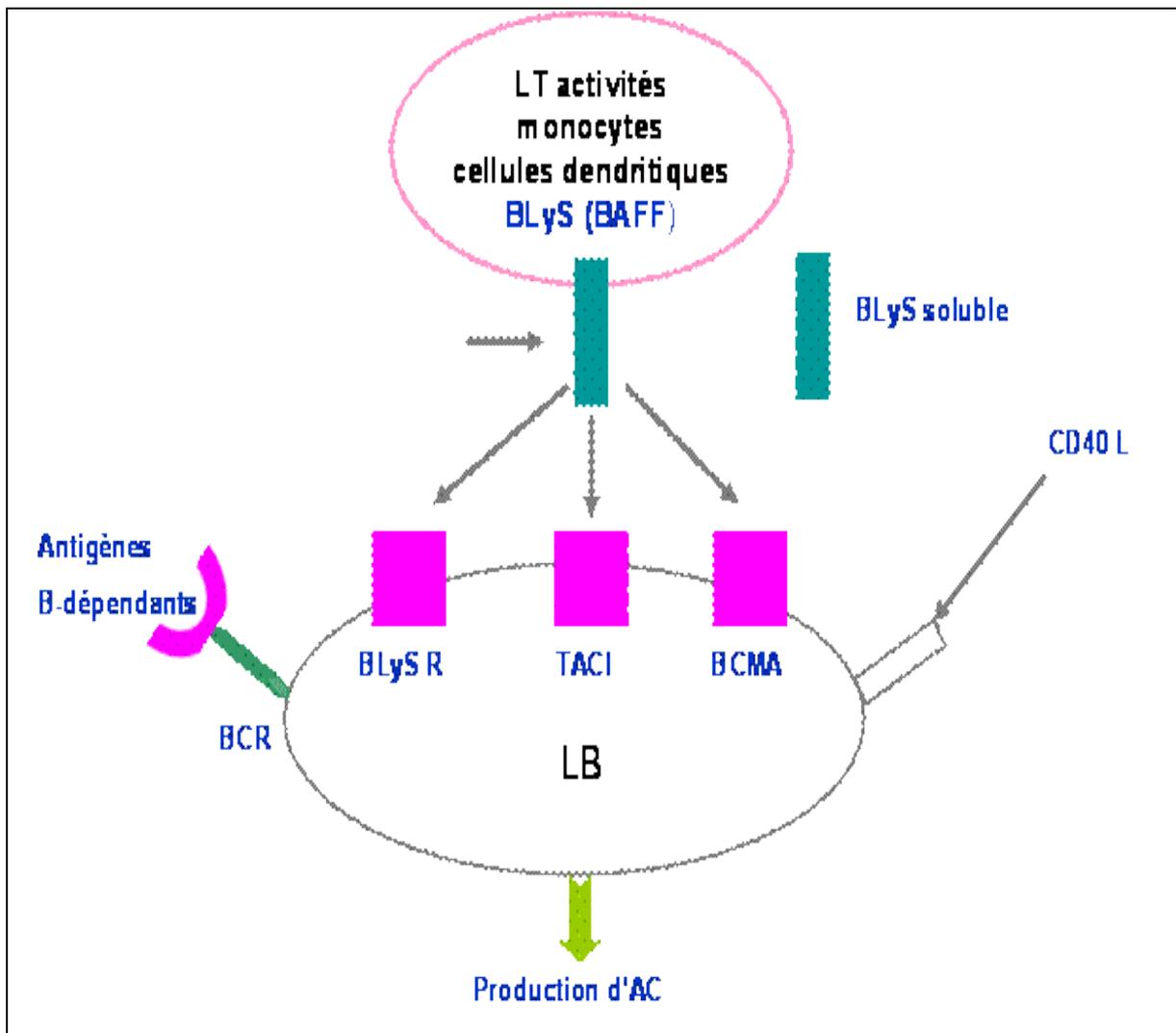


Fig 6 . activation du lymphocyte B par le système BLys (Di *et al.*, 2011).

2-2-Acteurs intercellulaires :

2-2-1-les cytokines

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Dans la PR, il existe un des équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires (fig7). Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes a des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR.

Des traitements anti-TNF α et anti-IL6 ont montre une efficacité anti-inflammatoire remarquable en réduisant l'angiogénèse et l'infiltrat inflammatoire dans la synoviale. L'IL17et l'IL18 induit l'expression de nombreux médiateurs de l'inflammation par activation du facteur de transcription NF κ B. L'IL6 est une cytokine qui cumule des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires. En effet, d'une part l'IL6induit les protéines de la phase aigue de l'inflammation, et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde d'autre part elle est capable de freiner la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. La neutralisation de l'IL6 parun anticorps monoclonal dirige contre le récepteur de l'IL6 (tocilizumab) donne en effet des résultats très pertinents dans la PR (**Chen *et al.*, 2011**).

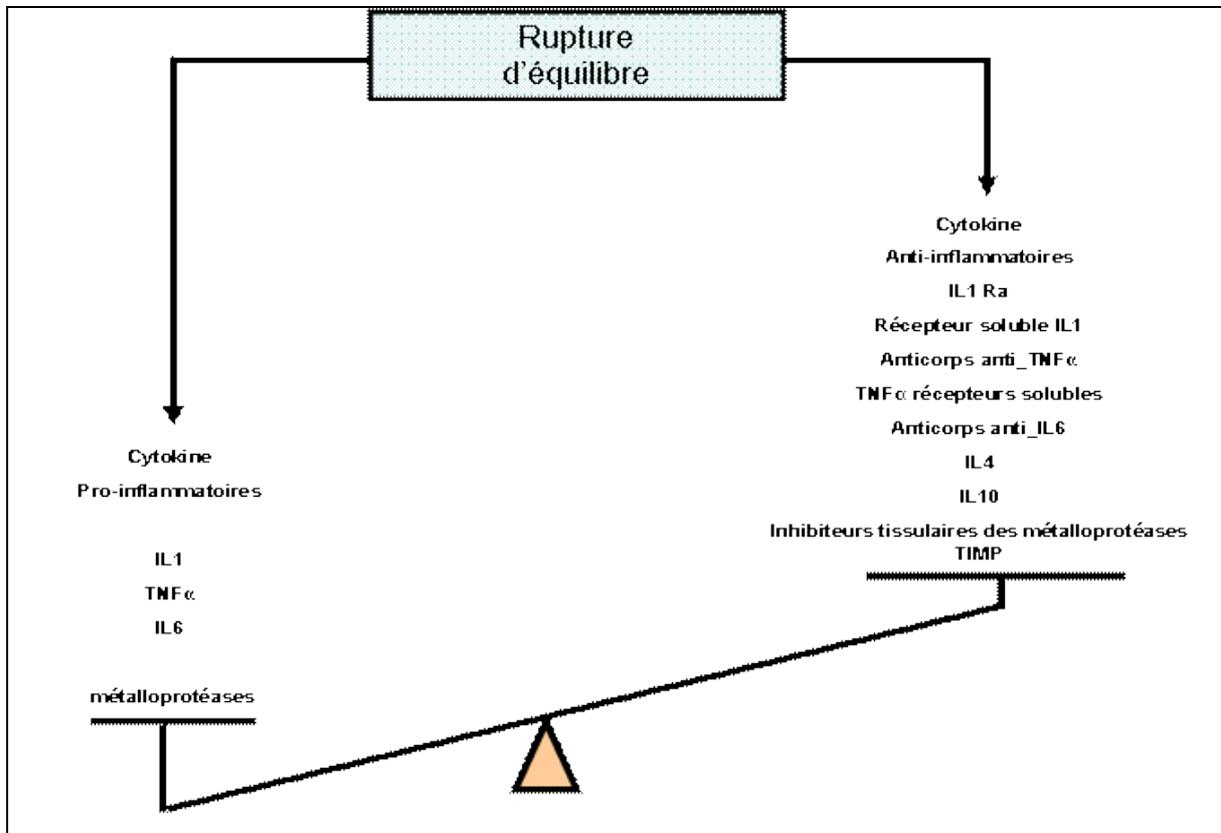


Fig 7 . rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires (Chen *et al.*, 2011).

2-2-2-les voies de signalisation

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes. L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante.

Cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des metalloproteinases responsables de la destruction cartilagineuse (**Saber et al., 2011**).

3. Phases de destruction cartilagineuse

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la destruction ostéo-articulaire. La destruction ostéo-articulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie. Les cytokines pro-inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de metalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage. L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le récepteur activator of NF κ B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes actifs et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α , mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les préostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR (fig8) (**Yeo et al., 2011**).

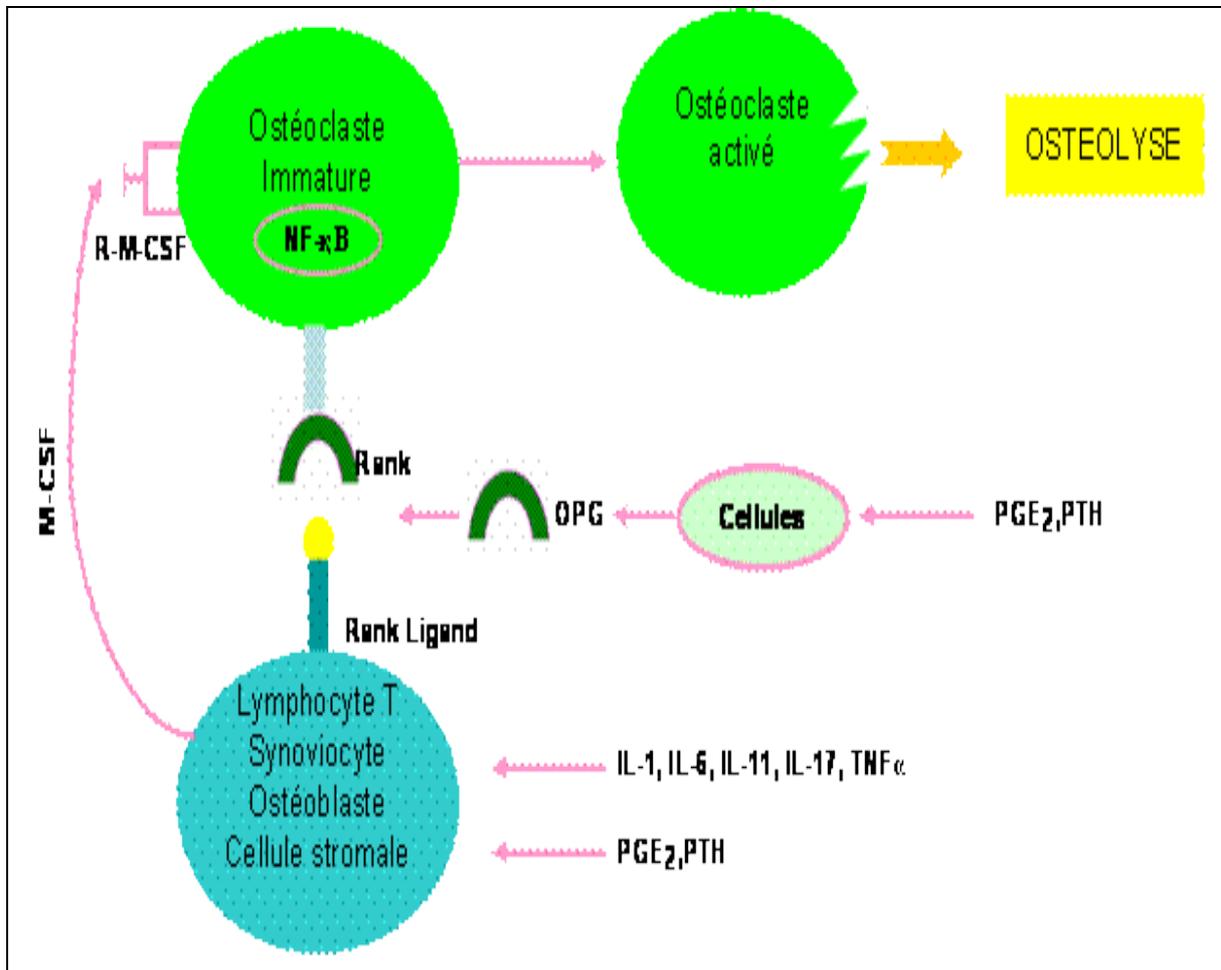


Fig 8. rôle du système Rank Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse. (Yeo *et al.*, 2011).

VI-Évolution de la polyarthrite rhumatoïde

1-Manifestations articulaires à la phase d'état

1-1-Aspects cliniques

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques (**Sany., 2003 ; Combe., 2007**).

Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). La corrélation entre les déformations et la fonction de la main n'est pas bonne : certains malades ayant des mains très déformées conservent une fonction satisfaisante (fig9). Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts "en coup de vent" (fig10), la déformation en "col de cygne" qui touche plus particulièrement l'index et le médus, la déformation en boutonnière (fig11) qui est particulièrement fréquente (36 à 64% des patients), la déformation du doigt en "maillet"(fig12) ou en marteau est plus rare, enfin l'atteinte du pouce est particulièrement fréquente (60%) prenant soit l'aspect du pouce en "Z" (fig13) liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne.

Les poignets sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation de la styloïde cubitale et arthrite radio-carpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe.

Évolution de la polyarthrite rhumatoïde

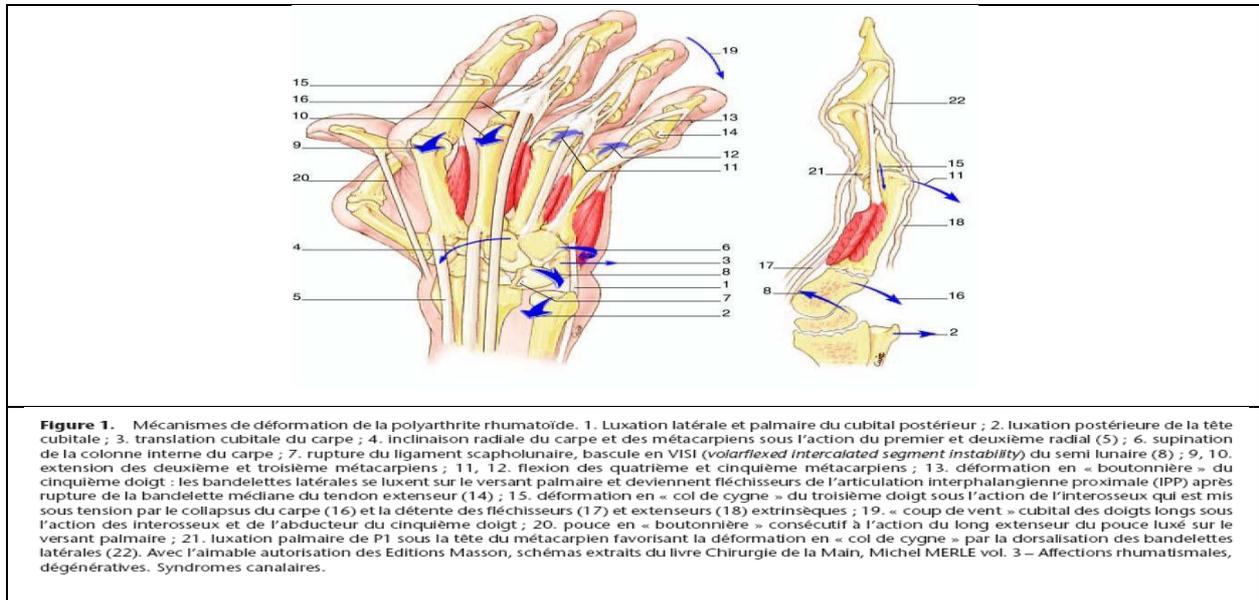


Fig 9 . les déformations de la main (Celerier *et al*,2008)



Fig 10 . des doigts en coup de vent (www.fondation-opale-org)

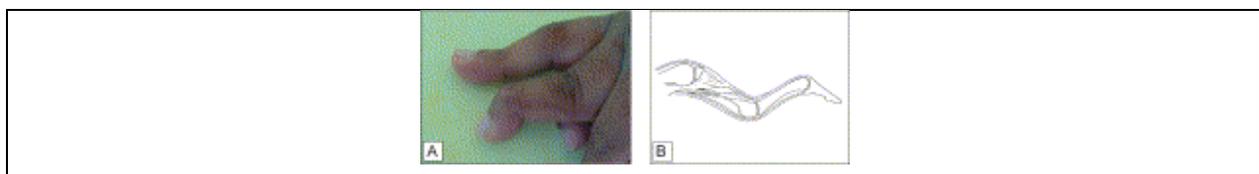


Fig 11 . déformation du doigt en boutonnière (www.mr-plantes.com)

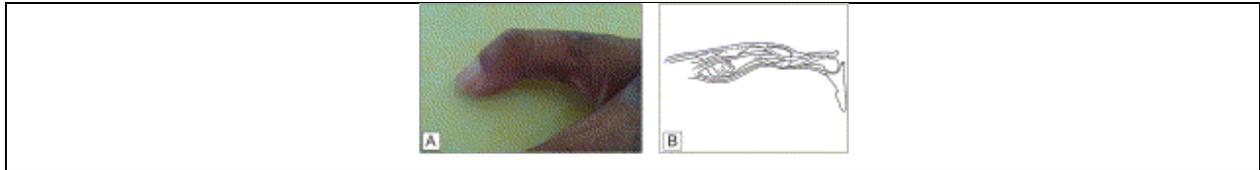


Fig 12 . déformation du doigt en maillet (www.mr-plantes.com)



Fig 13 . déformation du pouce en Z (www.mr-plantes.com)

L'**atteinte des pieds** survient chez 90% des patients. Les arthrites métatarso-phalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens. Des arthrites talo-naviculaires et sous-taliennes sont également fréquentes, souvent plus tardives et très douloureuses, gênant la marche et contribuant à l'affaissement de l'arche plantaire interne. L'atteinte tibio-tarsienne est plus rare mais douloureuse et source d'instabilité.

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

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

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

La coxite rhumatoïde est retrouvée dans environ 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux.

Le rachis cervical est intéressé dans près de 40% des cas et surtout dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'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 ou par une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et souvent asymptomatique. Cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. Le dépistage de l'atteinte cervico-occipitale est nécessaire par une radiographie du rachis cervical de face bouche ouverte et de profil avec cliché dynamique. L'IRM pourra préciser les lésions et leur retentissement neurologique. Plus rarement il existe une atteinte du rachis cervical moyen ou bas.

D'autres atteintes telles que celles des articulations temporo-mandibulaires, des sternoclaviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes sont rares. Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elle favorise les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied, favorisant là douleur et la déformation.

1-2- Evaluation clinique de la poly arthrite rhumatoïde

L'évaluation de l'activité clinique de la PR dans les essais thérapeutiques est actuellement parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (Disease Activity Score) (**Combe., 2006; Felson *et al.*, 1995; Van Gestel *et al.*, 1996**).

Les scores SDAI (Simplified Disease Activity Score) et CDAI (Clinical Disease Activity Scores) ont également été validés et sont faciles à utiliser (42 bis). En pratique clinique, les possibilités de traitements et les recommandations de stratégies thérapeutiques actuelles justifient à l'échelon individuel, un suivi clinique très régulier basé sur des critères objectifs stricts. Actuellement, pour plus de commodité, on recommande généralement pour évaluer l'activité clinique de la PR au quotidien d'utiliser le score DAS 28 (score DAS évalué sur 28 articulations)

ou ses composants (Nombre des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient, la VS ou la CRP) (**Pham *et al.*, 2005**). Ainsi l'EULAR recommande « La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue (**Combe *et al.*, 2007**).

Selon les traitements utilisés, l'efficacité clinique sera jugée entre 12 et 24 semaines de traitement.

L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR sera évaluée sur la maintenance thérapeutique, sur la survenue de rémission et sur l'effet structural. Environ 50 à 60 % des patients vont répondre initialement à un traitement de fond donné mais un pourcentage de ces patients, variable selon le traitement, vont ensuite l'arrêter pour échappement thérapeutique plus ou moins rapide ou pour effet indésirable. L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts (**Pinals *et al.*, 1981 ; Prevo *et al.*, 1996**).

Il est cependant souvent difficile de savoir si la rémission induite est due à l'évolution spontanée de la maladie ou au traitement mis en place. L'évolution et l'effet des traitements à moyen et long terme se jugent surtout sur l'effet structural c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la destruction ostéo-cartilagineuse. Une surveillance radiographique régulière est donc nécessaire même chez les sujets qui vont cliniquement bien car il peut y avoir une dissociation radio-clinique (**Gossec *et al.*, 2005 ; Welsing *et al.*, 2004**).

Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) qui est un auto-questionnaire rempli par le patient. Au début de la maladie et pendant les premières années le handicap fonctionnel est très corrélé à l'activité de la PR, alors que plus tard entre la 8ème et la 15ème année d'évolution le handicap est plus lié à l'importance de la destruction articulaire. L'EULAR recommande également un suivi radiographique et fonctionnel strict «Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle que le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux » (**Combe *et al.*, 2007**).

1-3- Aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, surtout pour le suivi des patients. Elle permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire. Elle doit être effectuée systématiquement dès le début de la maladie puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (tous les 6 mois la première année puis tous les ans les 3 premières années) (**Combe *et al.*, 2007; Gossec *et al.*, 2005**).

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

L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie (**Sharp *et al.*, 1991; Plant *et al.*, 1994**).

Les signes élémentaires articulaires caractéristiques de la PR comportent au début un épaissement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, "l'ostéoporose en bande" (**Sany., 2003; Larsen *et al.*, 1987**). Ensuite apparaissent les érosions péri articulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage. L'association des érosions et des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères.

Les signes débutent généralement aux mains, poignets et pieds et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations (fig14) (**Sany., 2003**).



Fig 14 . Les signes radiographiques des articulations atteintes (Sany., 2003).

2- Manifestations extra- articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires. Les gènes HLA DRB 1*0401 et 404 sont souvent présents de manière homozygote.

2-1 - Signes généraux

Une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement peuvent parfois s'observer dans les PR sévères en poussée.

2-2 - Nodules rhumatoïdes

Ce sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes, s'observant chez 10 à 20 % des malades. Exceptionnels dans les autres connectivites, ils font partie des 7 critères de classification de la maladie (Arnett *et al.*, 1988).

Rarement présents au début de la maladie ils apparaissent le plus souvent au bout de quelques années d'évolution. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude ou en regard de l'olécrane, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples et petits (fig15), plus rarement au tendon d'Achille, aux pieds, au cuir chevelu, aux

genoux, au sacrum, aux ischions, aux épaules. Des localisations viscérales sont classiques mais rares (poumon, œil, cordes vocales, valves cardiaques, etc). Ces nodosités sont souvent stables ; parfois elles augmentent lentement de volume ou au contraire diminuent voire disparaissent spontanément ou sous l'effet du traitement de la PR. Certains médicaments comme le méthotrexate peuvent favoriser leur développement. L'ouverture à la peau avec risque d'infection est rare. Leur exérèse chirurgicale n'est nécessaire que pour des impératifs esthétiques ou plus rarement fonctionnels. Leur récurrence après exérèse est fréquente. Ils sont constitués d'une zone centrale de nécrose fibrinoïde, entourée d'une bordure palissadique de fibroblastes et de macrophages puis de tissu conjonctif plus ou moins fibreux et d'un infiltrat lympho plasmocytaire.



Fig 15 . La nodulite rhumatoïde (www. jpm.polyarthrite-andar.com)

La nodulite rhumatoïde est une entité rare caractérisée principalement par de nombreux nodules rhumatoïdes des mains, avec souvent de volumineuses images géodiques intra-épiphysaires des mains ou des pieds (Couret *et al.*, 1988).

Les signes articulaires sont souvent discrets, pouvant se limiter à des arthralgies simples ou, plus fréquemment, à un rhumatisme intermittent. La sérologie rhumatoïde y est souvent positive.

2-3 - Vascularite rhumatoïde

Des lésions de vascularite sont fréquentes à l'autopsie. Par contre la vascularite rhumatoïde cliniquement parlante est rare, évaluée à environ 1% des malades atteints de PR (Sany., 2003).

Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois aussi les veinules. On en distingue plusieurs variétés, parfois associées chez un même malade ; elles pourraient représenter des stades évolutifs d'une même lésion. L'angéite nécrosante ressemble à celle de la périartérite noueuse mais sans micro-anévrysmes. La vascularite leucocytoclasique est la plus fréquente. Une endartérite fibreuse oblitérante est plus rarement observée aux doigts ou dans la synoviale. Elle

est proche des lésions observées dans la sclérodermie. La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Ces patients ont fréquemment des complexes immuns circulants contenant du facteur rhumatoïde, une cryoglobulinémie ou une baisse du complément sérique. Des dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires sont habituellement retrouvés en immuno fluorescence sur les biopsies cutanées. Des anticorps dirigés contre les cellules endothéliales pourraient également favoriser ces lésions.

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

2-4 – Atteintes neuro-musculaires

Elles comprennent :

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

2-5 - Manifestations hématologiques

- L'anémie est fréquente. Son degré est habituellement corrélé avec l'activité de la maladie. Il s'agit habituellement d'une anémie inflammatoire avec ferritinémie élevée. Il faut la différencier de l'anémie ferriprive microcytaire habituellement d'origine médicamenteuse.
- Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30% des PR.
- Un syndrome d'hyperviscosité est exceptionnel.
- Le syndrome de Felty comprend, associée à la PR, une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie (**Campion *et al.*, 1990; Sibley *et al.*, 1991**).

Il est rare (moins de 0,5% des PR), habituellement associé aux allèles HLA DRB1*04. Il complique habituellement une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec anticorps antinucléaires. Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves et récidivantes favorisées par la granulopénie.

- La lymphocytose à larges lymphocytes granuleux (LGL) ou "pseudo-syndrome de Felty" est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57+. La prolifération lymphocytaire T est monoclonale. La neutropénie est presque constante, la splénomégalie est fréquente; plus rares sont l'anémie, la thrombopénie, l'hépatomégalie et les infections récidivantes. L'évolution est habituellement bénigne (**Loughran et al., 1994; Combe et al., 1991**).

2-6 - Manifestations pleuro-pulmonaires

Des infections pleuro-pulmonaires sont particulièrement fréquentes sur ce terrain, favorisées par le traitement de fond et la corticothérapie. Des manifestations pleuro-pulmonaires spécifiques sont rares mais peuvent être inaugurales (**Sany., 2003; Macdonagh et al., 1994; Roschmann et al., 1987**): pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires. Le syndrome de Caplan-Colinet est décrit chez des mineurs atteints de PR présentant de volumineux nodules des deux champs pulmonaires dont l'étude histologique peut révéler au centre des particules de silice. La bronchiolite oblitérante est rare mais très sévère. Un syndrome pneumo-rénal a été décrit, simulant le syndrome de Goodpasture. Enfin des bronchiectasies sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que dans la population générale.

2-7 - Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque de la PR a rarement une traduction clinique. Les cardiopathies peuvent intéresser les 3 tuniques, plus fréquemment le péricarde (**Hara et al., 1990**).

Des signes évocateurs de péricardite sont fréquemment retrouvés, que ce soit dans les séries autopsiques ou échographiques. La péricardite à expression clinique est moins fréquente, retrouvée dans environ 2% des cas. Le pronostic est habituellement satisfaisant. L'atteinte du myocarde serait plus fréquente dans la PR que chez les sujets témoins. L'atteinte de l'endocarde est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère (**Didry**

et al., 1992). Si les atteintes cardiaques spécifiques de la PR sont peu fréquentes, le risque cardiovasculaire de la PR lié en grande partie à l'inflammation systémique est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie (**Pham *et al.*, 2006**).

Dans la prise en charge des patients, la PR doit être considérée comme un facteur indépendant de risque cardiovasculaire.

2-8 - Atteinte oculaire et ORL

Il existe des atteintes oculaires spécifiques de la PR : la sclérite est la plus fréquente, surtout dans les formes sévères, séropositives, nodulaires avec autres manifestations extra-articulaires. L'évolution est longue et souvent difficile. L'épisclérite est une inflammation plus bénigne. Des atteintes des cartilages laryngés sont rares mais classiques (fig16) (**Lawry *et al.*, 1984**).



Fig 16 . atteinte oculaire (galerieunf3s-univ-nantes.fr)

2-9 - Atteinte rénale

Les complications rénales de la PR sont pratiquement toujours d'origine iatrogène ou secondaire à une amylose. Il a cependant été décrit des glomérulonéphrites mésangiales ou extra-membraneuses et plus rarement des glomérulonéphrites prolifératives nécrosantes ou des néphropathies interstitielles dont le lien avec la maladie rhumatoïde n'a jamais été formellement établi (**Cantagrel *et al.*, 1990; Helin *et al.*, 1995**).

2-10- Amylose et PR

L'amylose est une complication classique de la PR (**Husby., 1985**). Il s'agit d'une amylose AA dite "secondaire" qui est retrouvée dans environ 15% des cas aux autopsies. Cliniquement l'amylose est par contre beaucoup plus rare et se manifeste surtout par une atteinte rénale avec,

au début, une protéinurie puis, secondairement, un syndrome néphrotique et enfin une insuffisance rénale progressive.

2-11- Manifestations dermatologiques

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

2-12- Ostéoporose

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

2-13- Syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquent dans la PR (**Sany., 2003**). Il est retrouvé par des explorations systématiques chez 10 à 30% de patients selon les séries. Les symptômes cliniques sont un peu plus rares, et sont surtout la traduction de la sécheresse oculaire. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR est plus bénin que le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, avec notamment moins d'hypertrophies parotidiennes et de manifestations extra-glandulaires. Les formes sévères sont rares. Le risque de lymphome serait cependant comparable au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Enfin le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR paraît associé à un terrain génétique différent du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif classiquement lié à l'haplotype HLA B8 DRB1*03.

VII - Diagnostic de la PR

1. Intérêt du diagnostic d'une PR débutante

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car, au stade de début, le traitement a plus de chances d'être efficace, il n'y a pas encore de lésions irréversibles et les traitements " de fond " actuels sont capables de limiter la progression de la maladie. Il est avant tout clinique. A ce stade où n'existe aucune déformation, de nombreux problèmes diagnostiques se posent. Certains événements de vie peuvent précéder le début de la PR. Elle apparaît volontiers après un traumatisme affectif ou dans les suites d'un accouchement. Les modes de début sont variables (Sany., 2003; Anderson *et al.*, 2000).

2- Diagnostic de la PR au début

La nécessité d'une prise en charge très précoce de la PR justifie un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes. Le diagnostic d'une PR débutante est cependant difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques évocatrices (Visser., 2005). Parmi les examens biologiques, le facteur rhumatoïde reste utile même si sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes. Les anticorps anti-CCP sont très spécifiques de la PR, mais la sensibilité même avec les tests les plus récents n'est que de l'ordre de 60 à 70 %. Pour 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 (Combe *et al.*, 2007; Huizinga *et al.*, 2002).

1ère étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (=PR « possible »). Ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiennes.

2ème étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel)

3ème étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice. (Recherche des facteurs pronostiques).

De nouveaux critères à la fois de classification et de diagnostic viennent d'être élaborés par l'ACR et l'EULAR et seront publiés en 2010.

Le diagnostic sera envisagé dès la présence d'une synovite articulaire. L'atteinte des poignets et des métacarpo-phalangiennes souvent symétrique, associée à une raideur matinale évoquera la maladie.

3- Examens complémentaires

3-1-Examens biologiques sanguins

3-1-1- Syndrome biologique inflammatoire

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la C Réactive protéine (CRP). Dix pour cent des PR ont une VS normale mais cela n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines. Il existe parfois une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire. Elle est assez bien corrélée avec l'évolutivité de la maladie articulaire. Il arrive qu'une anémie hémorragique, le plus souvent par lésion digestive chronique, se surajoute (ferritinémie basse). Dans 25 % des cas environ, on note une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie. La leuco-granulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty (0,5 % des PR) voire dans le cadre d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux. Une hyperthrombocytose est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire (**Sany., 2003**).

3-1-2- Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE (**Sany., 2003**). Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre les immunoglobulines G humaines ou animales. La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétéro spécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homo spécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou auto spécifiques réagissant alors avec les allo types des IgG du malade lui-même.

* - Détection des facteurs rhumatoïdes.

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui est seuls agglutinants. La réaction de Waaler-Rose est de

moins en moins utilisée. Elle est réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton. En France, une variante de ce test utilise des hématies humaines O rhésus négatif sensibilisées par un sérum de lapin anti-globules rouges humains O rhésus négatif. La réaction de Waaler-Rose peut être considérée comme positive en pratique à partir du titre de 1/64e (test en tube). Le test au latex utilise des particules de polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines. Le test au latex en tube est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80e. En règle générale les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant des réactions dissociées sont possibles : latex positif - Waaler-Rose négative, l'inverse étant exceptionnel. Cela peut s'expliquer par la plus grande sensibilité du test au latex et par la nature différente des immunoglobulines avec lesquelles réagissent les FR dans ces deux réactions. Ces 2 tests « historiques » ne devraient plus être effectués en routine et systématiquement remplacés par une des 2 techniques suivantes qui ont une bonne sensibilité et une meilleure spécificité :

- La détection du FR par néphélogéométrie laser est une technique d'agglutination rapide, automatisée d'une bonne précision.
- L'ELISA, est une méthode très sensible de détection des FR qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG).

L'interprétation convenable des résultats de la détection du FR nécessite que le laboratoire précise la technique utilisée et exprime la réponse, si elle est positive, de manière quantifiée en unités internationales (**Sany., 2003 ; Combe., 2007**)

3-1-3- Les anticorps anti-peptide cyclique citrullinés ou anti-CCP

Autrefois appelé anticorps anti-kératine ou anti-stratum corneum selon les leurs cibles biologique supposées, ces anticorps font en fait tous partis de la famille des anticorps anti-fillagrines. Dans les années 2000, des chercheurs mettent en évidence que les résidus spécifiques reconnus par ces anticorps sont en fait des résidus citrullinés de la fibrine. Il semblerait donc que ces anticorps anti-CCP ciblent au niveau de la synoviale rhumatoïde les chaînes A et B déminées de la fibrine.

En pratique clinique, l'ELISA anti-CCP2 est le test le plus fréquemment utilisé. Afin de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés, il utilise comme antigène des peptides synthétiques citrullinés cycliques, modifiés pour augmenter la reconnaissance par les

auto- anticorps de plusieurs cibles antigéniques (collagène, alpha-énolase, fibrine...). Ces anticorps sont souvent présent dès le diagnostic, voir même plusieurs années avant les premiers symptômes cliniques.

L'intérêt de ces anticorps est leur très grande spécificité (entre 90 et 99%) pour la PR. De plus ils peuvent être fréquemment exprimés avant les FR et parfois avant même le début des symptômes. Cependant, ils ont un inconvénient majeur qui est leur manque de sensibilité (35 à 55% environ). Ainsi Prés d'un patient sur deux atteint de PR n'exprimera jamais ces anticorps. Les anticorps anti-CCP présentent aussi une valeur pronostic importante et constituent un facteur prédictif de la progression radiographique (**Syversen *et al.*, 2010**).

Si les anti-CCP sont actuellement le meilleur outil diagnostique pour la polyarthrite rhumatoïde, ils ont également un grand intérêt pronostique. En effet, la présence d'ACPA est associée à tous les marqueurs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde : plus grand nombre d'articulations gonflées (arthrites), importance du syndrome inflammatoire au diagnostic, présence de signes extra-articulaires, risque plus élevé de progression des destructions articulaires et donc de l'handicap.

C'est donc très logiquement que la présence et le taux de ces auto-anticorps ont été intégrés dans les nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde.

La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR pourrait augmenter la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test. Enfin, comme pour le FR on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR (**Rahal *et al.*, 2014**).

3-1-4- Les anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (ACAN) doit être systématique devant une PR débutante.

Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR et alors souvent à un taux relativement faible. Les PR présentant des ACAN sont généralement séropositifs et s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces anticorps sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la PR mais pour éliminer celui d'une maladie lupique. En effet au cours de cette dernière, ils sont très souvent présents et à des taux nettement supérieurs à ceux rencontrés lors des PR. De plus lors d'une maladie lupique, ils sont associés à des anticorps anti-ADN natifs que l'on ne retrouve pas chez les polyarthrites (**Baclé., 2012**).

3-1-5- Les autres anticorps

Plusieurs anticorps peuvent orienter le diagnostic ou aider à évaluer le pronostic de la maladie. Notons qu'il n'y a cependant aucun intérêt à les rechercher systématiquement chez les polyarthrites. Parmi ces anticorps, citons :

Les anticorps anti-péri nucléaires qui sont très proches des anticorps anti-CCP en terme de spécificité et sensibilité mais qui nécessitent des techniques de dosages plus complexes.

Les anticorps anti-cytoplasme des granulocytes (ANCA) qui, malgré leur faible sensibilité et faible spécificité, présentent l'intérêt d'être fréquemment associés à des phénomènes de vascularisés et de néphropathie (**Saraux *et al.*, 2002**).

3-1-6- Intérêt clinique du typage HLA de classe II

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1*04 et DRB1*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60 % des patients et 20 % des témoins et les allèles DR1 chez environ 30 % des malades et 20 % des témoins. Du fait de cette très forte représentation dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR mais a une certaine valeur pronostique que nous reverrons (**Combe., 2007 ; Combe *et al.*, 1995**).

3-2- Liquide synovial

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du FR dans le liquide synovial mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang. Le taux de complément et de certaines de ses fractions est bas à cause de sa consommation par les complexes immuns mais le dosage du complément synovial n'a pas d'intérêt clinique.

3-3- Histologie synoviale

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

La synovite est hétérogène d'un malade à l'autre et parfois chez le même sujet d'un point à un autre. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre des vaisseaux synoviaux augmente, leurs parois s'hypertrophient, un infiltrat lymphocytaire commence à apparaître à leur périphérie. Parallèlement de nombreux polynucléaires neutrophiles et des macrophages infiltrent la synoviale. 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. Des nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+ s'organisent en follicules péri vasculaires. Ces lymphocytes sont de type " mémoire " et activés. Il s'y associe une inflammation vasculaire avec une néo vascularisation et une congestion capillaire. Si l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, aucune n'est totalement spécifique.

3-4- Examen radiographique

Les radiographies comportent systématiquement au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le pannus aura progressivement détruit les structures articulaires. On note parfois sur les radiographies une tuméfaction des parties molles ou une simple déminéralisation épiphysaire "en bande" métacarpo-phalangienne qui n'est pas spécifique, ou encore plus rarement l'érosion de l'extrémité antérieure du 5ème métatarsien, très évocatrice (Gossec *et al.*, 2005).

VIII - Traitement de la PR

1- Les traitements symptomatiques

Destinés à traiter les douleurs et contrôler les poussées inflammatoires.

1-1- Les antalgiques

Les antalgiques ont une place importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais moindre pour les spondylarthropathies. Le paracétamol, peut être utilisé, mais généralement en association avec les AINS pour être efficace. En l'absence des contre-indications habituelles, il est prescrit à la posologie de 3 à 4 g par jour, les intervalles de prises étant de 4 à 6 heures. Si l'intensité douloureuse est plus marquée, on recourra au tramadol ou au paracétamol associé au tramadol ou à la codéine. Les morphiniques peuvent être utiles en cas de poussées inflammatoires mal contrôlées par le traitement antirhumatismal (**Bardin *et al.*, 2007; Bannwarth *et al.*, 2003**).

1-2- Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont incontournables dans le traitement de certains RIC. Dans la spondylarthrite ankylosante, leur efficacité est telle qu'elle a été proposée comme test diagnostique et fait partie des critères de classification des SpA d'Amor (**Amor *et al.*, 1990**).

Les AINS apportent une probable amélioration de l'évolution structurale. Dans le rhumatisme psoriasique, ils peuvent tous être utilisés à l'exception de l'aspirine, soupçonnée d'aggraver le psoriasis pustuleux (**Bardin *et al.*, 2007**).

En revanche, ils sont très peu prescrits dans la PR.

L'action anti-inflammatoire des AINS s'explique par leur faculté à inhiber la cyclo-oxygénase de type 1, induisant ainsi une diminution de la synthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs de la réaction inflammatoire.

On préférera une forme à libération prolongée afin d'assurer une meilleure couverture pendant la nuit et au « dérouillage matinal » (**Calop *et al.*, 2012**).

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs), autre classe d'AINS, en préservant la cyclo-oxygénase 1, en particulier gastrique, offriraient une meilleure tolérance digestive, mais nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque (fig17).

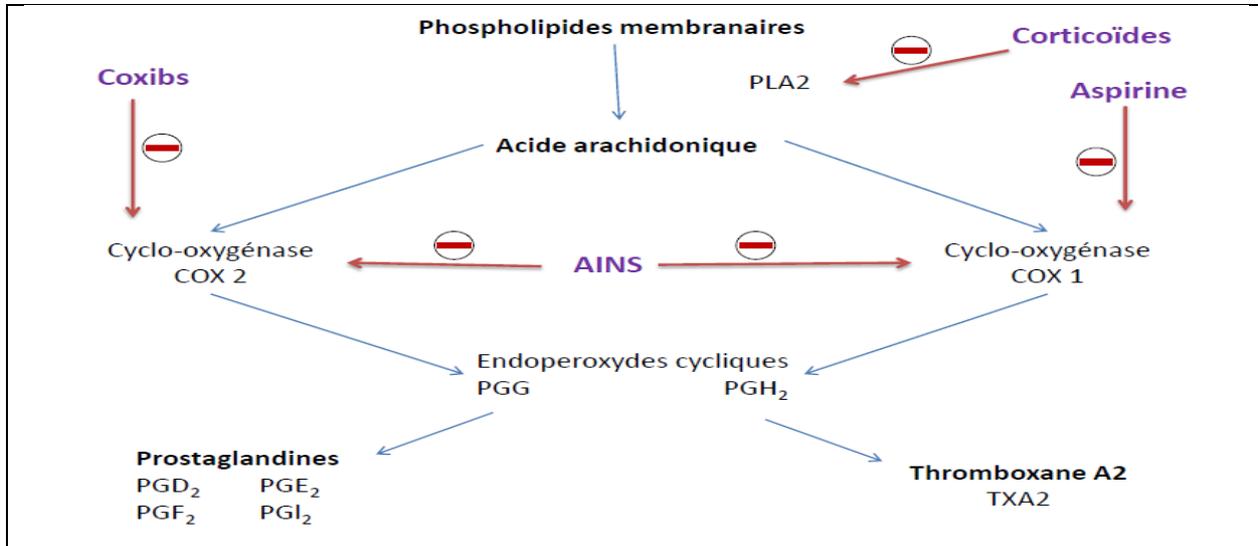


Fig 17 . Eicosanoïdes, voie métabolique de la cyclo-oxygénase (Bardin *et al.*, 2007).

Actuellement en France, deux coxibs utilisés *per os* sont disponibles sur le marché : le célécoxib (Celebrex®) et l'étoricoxib (Arcoxia®). Seul le célécoxib a obtenu une AMM dans l'indication de la PR et des SA.

Le recours aux AINS amène à chercher pour chaque patient la bonne molécule, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. La sensibilité de chaque patient est imprévisible, d'où une démarche de tâtonnement initial qui doit être comprise par le patient. Il faut également apprendre au patient à faire varier la dose quotidienne de son AINS en fonction de ses symptômes, en lui donnant la posologie maximale possible sur 24 heures. La tolérance, en particulier digestive, peut-être un facteur limitant le recours aux AINS chez certains patients. Différents aménagements thérapeutiques, tels que l'ajout de médicaments inhibiteurs de la pompe à protons, peuvent parfois permettre de poursuivre ou reprendre un traitement AINS, par ailleurs efficace (Bardin *et al.*, 2007).

Le 21 Aout 2013, l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicament) et l'EMA (*European Medicines Agency*) ont restreint les indications du diclofénac, en raison d'une augmentation du risque d'évènements thromboemboliques artériels sous diclofénac, comparable à celle observée lors d'un traitement par coxibs. Il ne peut désormais plus être prescrit chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. On comprend ainsi la

nécessité de surveiller les effets indésirables tout au long du développement clinique du médicament et après sa mise sur le marché (**Agence Nationale de Sécurité du Médicament., 2013**).

1-3-Les glucocorticoïdes

Dans le cadre des affections rhumatismales, l'EULAR a publié en 2010 dix recommandations concernant l'utilisation de la corticothérapie. *Per os*, ils sont souvent utilisés pour contrôler une crise aiguë de PR (**Saag et al., 1996**), mais le sont très peu pour les SpA. Les deux molécules prescrites *per os* sont la prednisolone et la prednisone (Cortancyl® et Solupred®). Elles sont administrées en une seule prise, le matin vers 8h, afin de respecter le cycle nyctéméral du cortisol et ne pas activer l'axe hypophyso-surrénalien. La posologie est d'environ 10 à 15mg, cette dose étant réduite progressivement en fonction de l'efficacité du traitement de fond.

Un régime hyposodé est alors nécessaire, accompagné dans certains cas d'une supplémentation vitaminocalcique, voire l'introduction de bisphosphonates si la corticothérapie est prolongée plus de trois mois à des doses supérieures à 7,5 mg/jour.

La voie parentérale est exclusivement utilisée sous forme de boules cortisoniques comme traitement ponctuel et adjuvant de poussées très inflammatoires, à raison de 250 à 500 mg de Solumédrol® (**Calop et al., 2012**).

Les injections intra-articulaires peuvent également être très utiles en cas d'atteintes mono-articulaires ou de douleurs localisées au niveau des grosses articulations. Les formes retards de triamcinolone hexacétonide sont les plus indiquées pour les arthrites rhumatismales. Dans les SA, l'articulation sacro-iliaque étant la plus touchée et aussi plus difficile d'accès, des injections sous contrôle radioscopique ou tomodensitométrie ont démontré leur faisabilité et une amélioration symptomatologique nette sur plusieurs mois. Toutefois, leur efficacité n'est que transitoire (**Hanly et al., 2000**).

1-4-Anti-TNF alpha

Les anti-TNF α ont été les premières immunothérapies utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.

*-Mécanisme d'action

Le TNF α est l'une des principales molécules impliquées dans les interactions cellulaires. Il peut se lier à deux types de récepteurs membranaires : le TNF RI (p55-TNF-R) et le TNF RII (p75-TNF-R) (**Bardin et al., 2007**).

Il est impliqué dans différents processus clés qui pourraient potentialiser les manifestations pathologiques observés au cours des RIC. La stimulation des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires induirait une augmentation de l'inflammation. Une expression accrue de molécules d'adhésion endothéliales potentialiserait l'infiltration cellulaire et augmenterait la sécrétion de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), conduisant à la stimulation de l'angiogenèse. L'accroissement de la réponse inflammatoire aiguë causerait une élévation de la CRP, fréquemment observée au cours des RIC. Une augmentation de la synthèse de métalloprotéases serait à l'origine de la dégradation du cartilage articulaire ; l'expression accrue du ligand du récepteur activateur de NF- κ B RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*) aboutissant de son côté à la constitution d'érosions osseuses (fig 18) (**Mease et al., 2009**).

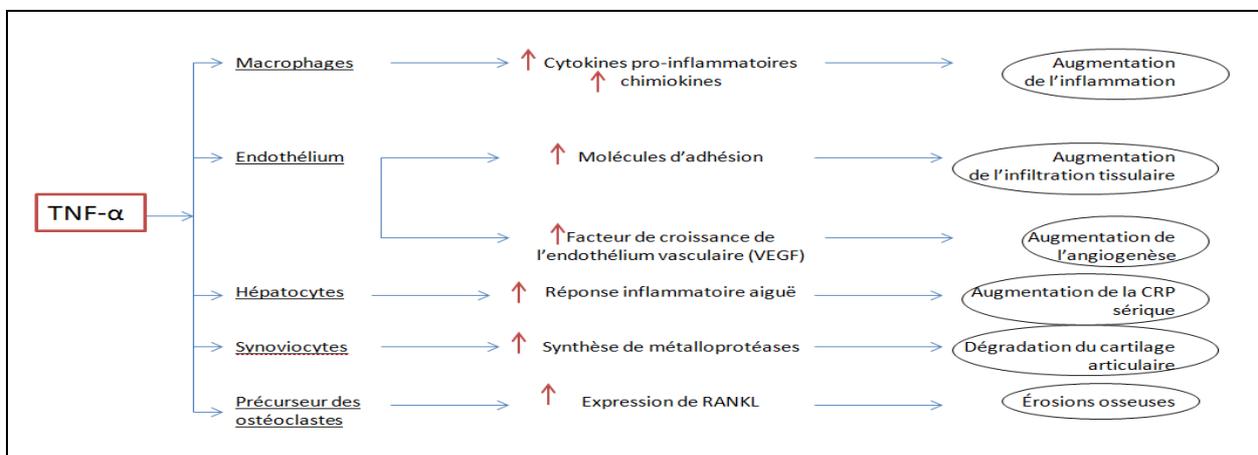


Fig 18 . Actions clés attribuées au TNF α (Mease et al., 2009).

Premiers traitements d'immunothérapie à avoir été commercialisés dans le traitement des RIC, les inhibiteurs du TNF α regroupent pour le moment cinq molécules disponibles sur le marché Français :

- L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique IgG1, qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF α . Cette liaison diminue la bioactivité du TNF α par formation de complexes stables avec le TNF α .

- L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α . Il inhibe de façon compétitive la fixation du TNF α , ce qui diminue l'action pro-inflammatoire sur les organes cible.
- L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon spécifique au TNF α et neutralise ainsi ses fonctions biologiques par interaction avec les récepteurs p55 et p75 (Calop *et al.*, 2012).
- Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le TNF alpha (European Medicines Agency., 2013).
- Le golimumab (Simponi®) un anticorps monoclonal humain (European Medicines Agency., 2013). Le recensement des différentes molécules utilisées dans le service de rhumatologie du CHM ne révèle pas de prescriptions de certolizumab ni de golimumab chez les patients admis en hospitalisation de journée.

Les anti-TNF α , comme les autres immunothérapies, contre-indiquent l'administration de tous les vaccins vivants : BCG, ROR, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite par voie buccale. Les autres vaccins, dits « inertes », peuvent être administrés chez les patients traités par anti-TNF α : grippe injectable, hépatites A et B, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* b, vaccin contre les infections invasives à méningocoques, pneumocoque, fièvre typhoïde.

Toutefois, il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées avant de débiter un traitement par immunothérapie (Club Rhumatismes et Inflammation., 2013).

2-Traitements médicamenteux locaux

2-1-Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes

Des ponctions articulaires évacuatrices en particulier sur les grosses articulations doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfiera du risque de rupture tendineuse.

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Il sera préféré des produits retard, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®)

Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse (Sany., 2003; Sany *et al.*, 1997).

2-2-Les synoviorthèses

Les synoviorthèses peuvent être soit isotopiques (Yttrium 90, Rhénium 196, Erbium 169) soit très rarement chimiques car l'acide osmique est actuellement exceptionnellement disponible. Les synoviorthèses doivent être proposées précocement à un stade où les lésions radiographiques sont absentes ou peu évoluées. Ce traitement donne souvent d'excellents résultats volontiers prolongés. Ces derniers peuvent être améliorés en mettant l'articulation au repos strict pendant 2 à 3 jours. Le choix du produit radioactif dépend de l'articulation à traiter : l'Yttrium est beaucoup plus pénétrant que les autres isotopes. Il est utilisé pour les grosses articulations tandis que le Rhénium est employé pour le poignet et l'Erbium pour les articulations digitales. La période de ces produits varie de 2,7 (Yttrium) à 3,7 (Rhénium) et 9,5 (Erbium) jours. Les posologies sont de 5 millicuries d'Yttrium pour les genoux et les hanches, 2 à 3 millicuries pour la cheville, l'épaule et le coude, 1 millicurie d'Erbium pour les métacarpo-phalangiennes, 0,5 millicuries d'Erbium pour les inter phalangiennes proximales et 1 à 2 millicuries de Rhénium pour le poignet.

Il est possible, chez l'adulte jeune, d'utiliser les isotopes radioactifs car l'irradiation gonadique est faible. Néanmoins, les synoviorthèses de hanche seront évitées avant la quarantaine. L'acide osmique qui était très utilisé chez le sujet jeune l'est maintenant rarement du fait de disponibilité du produit extrêmement difficile. Les injections doivent être faites sous contrôle radioscopique avec arthrographie simultanée pour garantir l'administration strictement intra-articulaire. La tolérance est généralement satisfaisante. Un corticoïde est généralement associé pour réduire les réactions douloureuses qui sont rares après synoviorthèse isotopique, plus fréquentes avec l'acide osmique (environ 20 à 25 % des cas).

3-Traitements de fond «classiques»

3-1-généralités

Le terme de traitement de fond désigne un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-saxons parlent de DMARD pour « Disease Modifying Anti Rheumatic Drug » (**Dougados *et al.*, 2002**).

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de six mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments. Aucun critère clinique ou biologique ne permet actuellement de prévoir la réponse d'un patient donné à l'un de ces traitements de fond ni de prédire la survenue des effets indésirables. Actuellement, l'évaluation clinique des traitements de fond de la PR est

parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères Européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (Disease Activity Score).(score DAS évalué sur 28 articulations) (**Pinals *et al.*, 1981; Prevo *et al.*, 1996**).

3-2-Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial (**Sany., 2003; Banwarth *et al.*, 1994 ; Berthelot *et al.*, 2002**).

Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable (Méthotrexate®, Ledertrexate®).

*-Mécanisme d'action

Le MTX a de multiples mécanismes d'action.

L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus anti-inflammatoire qu'immunodépresseur.

Le MTX agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire (**Banwarth *et al.*, 1994**).

*-Métabolisme

La biodisponibilité moyenne du MTX varie de 45 à 80 % ; elle n'est pas influencée par l'alimentation, les variations intra-individuelles de la biodisponibilité restent modestes. Le MTX est lié pour 35 à 50 % dans le sang à l'albumine. En cas d' hypo-albuminémie, ce qui est fréquent au cours des PR sévères, le taux de MTX libre peut être anormalement élevé. Le MTX s'accumule de façon plus importante dans le rein, le foie et les poumons, la peau et les cellules intestinales. Sa concentration dans le liquide synovial est la même que celle dans le sérum, elle est 10 fois plus grande dans la synoviale rhumatoïde et l'os cortical ou spongieux que dans le plasma (**Sany., 2003; Banwarth *et al.*, 1994**).

Le métabolisme du MTX dépend de la dose. Dans le cas de la PR où les doses sont faibles, peu de métabolites du MTX sont retrouvés dans le plasma. La majeure partie de la dose est excrétée telle quelle dans les urines au cours des 24 premières heures après l'administration (**Edno et al., 1995**).

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7-OH-MTX et de poly glutamates et peut y persister longtemps, notamment dans les hépatocytes et les cellules intestinales. Ceci peut expliquer des effets toxiques retardés survenant même après l'interruption du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. Aussi, toute altération de la fonction rénale peut retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques (**Bressolle et al., 1998**).

L'excrétion du MTX est également biliaire (10 à 30 %), avec un cycle entéro-hépatique et fécal (4 à 6 %). Le MTX est retrouvé dans la salive et dans le lait. Il ne semble pas exister de corrélation entre la pharmacocinétique du MTX, son effet clinique et les éventuels effets secondaires.

*-Efficacité dans la PR

L'efficacité clinique du MTX a été démontrée au cours de nombreuses études contrôlées en double aveugle contre placebo et au cours d'études comparatives avec le léflunomide, l'azathioprine, les sels d'or, la ciclosporine ou la pénicillamine (**Berthelot et Combe., 2002**).

Ces travaux ont été menés au cours de PR établies évoluant depuis plusieurs années. Récemment, des études dans la PR récente ont été menées comparativement à un anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab) ont montré une efficacité clinique après un an et deux ans du même ordre que celle obtenue avec les anti-TNF en monothérapie bien que d'obtention moins rapide (**Bathon et al., 2000; Breedveld et al., 2004**).

Les anti-TNF gardent néanmoins un avantage net sur le contrôle de la progression structurale. La posologie recommandée en France est de 7,5 à 15 mg par semaine. Une récente réunion nationale d'experts retient une posologie initiale conseillée du MTX dans la PR au minimum de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie et le terrain du patient (rencontres d'experts – Chantilly – Juin 2005). Il est souvent utile d'augmenter cette posologie jusqu'à 20 mg par semaine voire plus, en fonction du poids et de la tolérance, chez les sujets insuffisamment répondeurs. Les mêmes doses peuvent être proposées par voie intramusculaire avec parfois une meilleure efficacité surtout aux doses supérieures et des effets indésirables notamment digestifs différents. Le pourcentage de malade répondant au MTX varie de 50 à 60 %. L'efficacité du

produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines. La réponse maximale survient en général dans les 6 premiers mois. Une rémission selon les critères de l'ACR est rapportée dans 6,8 à 14 % des cas.

L'arrêt du MTX s'accompagne souvent d'un rebond précoce de la PR 4 semaines plus tard. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution favorable des indices fonctionnels et de qualité de vie. Plusieurs études ont démontré la possibilité de réduire les corticoïdes de 30,2 à 65 % de la dose initiale. Le pourcentage de malades pouvant interrompre la corticothérapie varie de 12,6 à 33,3 % (**Sany., 2003; Banwarth et al., 1994**).

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR a été démontré au cours d'études récentes et principalement lors des études de développement du léflunomide et versus placebo

(**Jeurissen et al., 1991; Cohen et al., 2001**), Il s'agit d'un ralentissement de la progression radiographique et non d'un arrêt comme ceci peut être observé au cours des traitements anti-TNF.

N'oublions pas toutefois qu'environ un malade sur deux n'a aucune progression radiologique significative sous MTX et avec des recul de 1 à 2 ans. Le MTX est également actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec une biothérapie

(**Pincus et al., 2003**).

*-Effets secondaires

La fréquence des effets indésirables liés au MTX est élevée, variant de 37,1 à 96 %, certains malades pouvant avoir plusieurs effets secondaires cliniques ou biologiques survenant en majorité pendant la première année du traitement. Ils sont le plus souvent bénins, les seuls incidents potentiellement graves étant respiratoires ou hématologiques, plus rarement hépatiques. La toxicité constitue la première cause d'arrêt du traitement : 10,3 à 31 % des cas, tandis que les arrêts pour inefficacité (0 à 13 % des cas) ou pour échappement (5 à 6 % des cas) sont rares.

*-Autres effets secondaires

D'autres effets indésirables ont été rapportés : rash cutané, alopecie partielle régressant généralement à l'arrêt du MTX ou à l'adjonction d'acide folique, manifestations osseuses à type de fractures, rares troubles neurosensoriels ou sexuels Le MTX semble agir sur les ostéoblastes immatures et ses effets indésirables osseux décrits depuis peu ne sont pas encore bien connus. Le MTX peut déterminer des manifestations extra-articulaires et notamment une nodulose

rhumatoïde dans 5,8 à 11 % des cas ou aggraver une nodulose préexistante (**Patatanian et Thompson., 2002**).

Ce sont généralement des nodules de petite taille d'apparition rapide, siégeant de préférence sur les doigts parfois associés à des lésions de vascularite.

*-Mode d'emploi, surveillance

Certaines contre-indications absolues doivent être respectées : insuffisance rénale chronique ou aiguë, alcoolisme, hépatopathie chronique, état infectieux chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise, anomalie hématologique à type d'hypoplasie, de plaquettopénie ou d'anémie, grossesse. Certaines contre-indications sont relatives et sont laissées à l'appréciation du clinicien qui mettra en balance les risques possibles du traitement et l'efficacité attendue : il s'agit de l'obésité, du diabète sucré, d'un ulcère gastrique évolutif et de certaines maladies respiratoires à type de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire.

Il faut être prudent chez les sujets ayant passé 70 ans. Dans ces cas, le traitement peut être envisagé à condition que l'état rénal (clairance de la créatinine) soit satisfaisant. La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire. L'exploration fonctionnelle respiratoire avec DLCO peut être utile comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (analyse comparative en cas d'accident respiratoire secondaire). Le bilan biologique de départ comporte un hémogramme complet avec numération des plaquettes, une détermination des transaminases, de la créatininémie avec calcul de la clairance. Lors du premier bilan, il est souhaitable de réaliser une sérologie des hépatites B et C et un dosage de l'albuminémie. 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 4 à 12 semaines est conseillé. Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par MTX dans la PR sont l'hémogramme, les transaminases et la créatininémie (rencontres d'experts – Chantilly – Juin 2005).

Le MTX est utilisé dans le traitement de la PR par voie orale. Il peut aussi être administré par voie intramusculaire ou exceptionnellement intraveineuse ou sous-cutanée, bien que son administration parentérale ne bénéficie pas pour l'instant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France.

*-Interactions médicamenteuses

Certaines interactions médicamenteuses ont été rapportées chez les patients recevant du MTX. L'association MTX-AINS était classiquement contre-indiquée, cependant des études pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre le MTX à faible dose utilisé dans la PR et différents AINS (**Combe *et al.*, 1995**).

Il est donc possible d'utiliser un AINS ou un coxib en association au MTX.

L'addition d'acide folique au MTX peut être utile pour lutter contre certains effets secondaires liés aux propriétés anti foliques de la drogue, comme la stomatite, l'alopecie, l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases ou la cytopénie. Une diminution des paramètres pharmacocinétiques a cependant été notée lors de cette association (**Bressolle *et al.*, 2000**), pouvant faire craindre une diminution d'efficacité. Il est le plus souvent recommandé d'utiliser systématiquement l'association acide folique-MTX, On propose l'acide folique (Speciafoldine® 5 mg) en une prise par jour, 1 à 4 fois par semaine le plus souvent à posologie hebdomadaire équivalente à celle du MTX. Bien qu'il n'y ait pas d'argument scientifique, il est généralement recommandé d'éviter la prise d'acide folique le même jour que le MTX. L'acide folinique (Lederfoline®) est à réserver à certains effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques.

3-3-Le léflunomide

Le léflunomide (Arava®) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable au MTX et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication.

*-Mécanismes d'action

Le léflunomide est un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, l'A 77 1726. Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-dehydrogénase, une enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide, et, en particulier, des lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. Les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule (**Herrmann *et al.*, 2000**).

*-Métabolisme

La demi-vie du métabolite actif est longue, de l'ordre de 15 et 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. Le léflunomide persiste pendant environ deux ans dans l'organisme car la molécule est réabsorbée dans un cycle entero-hépatique. La réabsorption peut être interrompue par l'utilisation de cholestyramine ou de charbon activé. L'activité de la molécule est proportionnelle à sa concentration sérique à l'équilibre. Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de léflunomide, cette concentration est atteinte en deux mois à trois mois. L'utilisation d'une dose de charge (100 mg/j pendant 3 jours) permet d'obtenir plus rapidement la dose efficace.

*-L'efficacité

L'efficacité du léflunomide dans la polyarthrite a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées, versus placebo (**Li *et al.*, 2004; Smolen *et al.*, 2004**).

L'efficacité de la molécule apparaît globalement comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine.

L'efficacité se traduit par une diminution significative des paramètres d'activité de la maladie et des indices fonctionnels. L'efficacité du traitement sur la progression des lésions radiologiques a également été bien démontrée dans des études contrôlées contre placebo de six à douze mois (**Sharp, 2000; Cohen *et al.*, 2001**).

L'efficacité du léflunomide a été observée chez les polyarthrites d'apparition récente ou tardive (**Smolen *et al.*, 2004**).

Le taux de maintenance du léflunomide dans la PR a été comparé au MTX et aucune différence significative entre les deux molécules, n'a été rapportée à deux ans, avec 85 % de patients sous léflunomide et 79 % sous MTX (**Cohen *et al.*, 2001**).

Pendant plus de 4 ans (4,6 ans en moyenne), 214 polyarthrites rhumatoïdes traitées par léflunomide ont été suivies. Le léflunomide a été continué chez plus de 75 % des patients, avec une fréquence de répondeurs ACR 20, 50 et 70 à 4 ans de respectivement 69,2%, 43 % et 19,6 % (**Kalden *et al.*, 2003**).

Dans ce travail, 4,2 % des patients ont arrêté le traitement pour inefficacité et 9,3 % pour effets indésirables. La progression radiologique après 5 ans de traitement par léflunomide était également diminuée de façon significative par rapport à celle observée avant le traitement chez 128 patients (**Van der Heijde *et al.*, 2004**).

*-Les effets secondaires

Dans les premières études cliniques qui ont conduit à la commercialisation de la molécule, la fréquence des arrêts pour inefficacité ou intolérance était globalement identique à celle des traitements comparateurs utilisés, la sulfasalazine et le MTX (**Osiri et al., 2003**).

Les effets indésirables surviennent le plus souvent dans les six premiers mois et semblent favorisés par l'utilisation de la dose de charge (**Smolen., 2004**).

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs, avec en particulier, des diarrhées, qui apparaissent chez environ 17 % des patients, le plus souvent dans les trois premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, ces diarrhées s'améliorent spontanément ou sous traitement symptomatique. Leur mécanisme reste mal connu, mais pourrait être secondaire à l'action de la molécule sur le cycle cellulaire de l'épithélium gastro-intestinal) (**Van Riel et al., 2004**).

Des pertes de poids peuvent survenir, associées ou non aux troubles digestifs. La cause de cette perte de poids n'est pas connue. Une hypertension artérielle a été observée chez environ 10 % des patients. Il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une hypertension artérielle latente, ou plus rarement (2 à 5 % des cas) d'une HTA d'apparition récente, pouvant être favorisée par l'utilisation concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une alopecie réversible ou des manifestations cutanées à type de rash sont fréquentes, observées chez environ 10 % des patients. Les atteintes cutanées sont le plus souvent modérées, et réversibles. La fréquence des infections sous léflunomide reste faible, identique à celle observée chez les patients sous placebo. Aucune augmentation du risque opératoire liée à des complications infectieuses n'a été rapportée avec le léflunomide.

Dans les études cliniques, 18 à 28 % des patients ont présenté une cytolyse hépatique, le plus souvent modérée. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la normale était observée chez 4 % des patients (**VanGestel et al., 1996**).

A partir de 2001, des cytolyses hépatiques sévères ont été rapportées, avec quelques rares cas de nécroses hépato-cellulaires, dont 15 cas mortels (**Cannon et Kremer., 2004**).

Bien que l'imputabilité n'ai pas été démontrée, ces observations ont jeté un trouble sur la tolérance du léflunomide et les observations des hépatites sous léflunomide ont été soigneusement analysées (**Van Riel et al., 2004; Van Roon et al., 2004**).

La toxicité hépatique de la molécule est favorisée par les co-médications et les pathologies hépatiques associées. Les hépatites sous léflunomide apparaissent chez environ 2 à 4 % des

patients. L'élévation des transaminases est le plus souvent modérée, inférieure à 3 fois la fois la normale, et elle est réversible avec une diminution voire un arrêt du traitement. La fréquence des hépatites cytolytiques graves est en fait faible, estimée à 14 pour 100 000 patients-année et celle des hospitalisations pour hépatite cytolytique sévère est estimée à 0,02% des patients traités. La fréquence des hépatites cytolytiques semble diminuer avec une surveillance biologique adaptée. Des pans cytopénies, des neuropathies périphériques, des vascularites ont été décrites mais restent rares. Des pneumopathies interstitielles et un lupus cutané induit ont également été observés.

La molécule est tératogène. L'utilisation du léflunomide oblige à l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme. Un désir de grossesse nécessite d'attendre deux ans l'élimination de la molécule, ou plus, plus simplement, de réaliser une procédure de Wash-out par la chole tyramine (8 g x 3/jour x 11 jours). La molécule ne semble pas diminuer la fertilité.

*-Mode d'emploi, surveillance

La posologie habituelle de 20 mg/j. Le traitement d'attaque de 100 mg/j pendant trois jours, qui était initialement recommandée ne doit plus être proposée en raison de fréquents effets indésirables sans gain démontré d'efficacité (**Perdriger et Combe., 2005**).

L'utilisation d'une dose de 10 mg/ jour peut être parfois proposée.

Une surveillance clinique (pression artérielle) régulière et de l'hémogramme-plaquettes et des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois est recommandée.

Si les recommandations d'utilisation du léflunomide ne conseillent pas l'association avec d'autres traitements de fond, les travaux actuels montrent que le léflunomide peut être, associé à différentes molécules (MTX, sulfasalazine, anti-TNF, anakinra), avec une surveillance clinique et biologique attentive (**Perdriger et Combe., 2005; Kalden et al., 2005**).

3-4-Lasulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. Cette molécule très ancienne, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® a surtout été utilisée dans le traitement des entérocolopathies inflammatoires et a déjà été testée il y a de très nombreuses années avec succès dans la PR. Ce n'est que depuis le début des années 80 que, par analogie avec son effet dans les entérocolopathies inflammatoires, la sulfasalazine a été évaluée avec succès dans la PR puis dans les spondylarthropathies.

*-Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu. C'est la sulfapyridine qui est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires.

*-Métabolisme

Après administration orale, la sulfasalazine est absorbée par l'intestin grêle à raison de 10 à 30 %. Elle est scindée par les bactéries coliques en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et est éliminée dans les urines après avoir subi une acétylation hépatique. Chez les acétyleurs lents, la demi-vie de la molécule est allongée. L'acide 5-aminosalicylique a une action essentiellement digestive. Il est éliminé dans les selles.

*-L'efficacité dans la PR

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide (**Scott *et al.*, 2001; Macconkey *et al.*, 1978**).

Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois. Si l'effet clinique à 1 an paraît globalement comparable à ce qui est constaté avec le MTX et le léflunomide, il y a fréquemment avec la sulfasalazine un échappement thérapeutique expliquant notamment le taux de maintien thérapeutique faible, de 51% à 1 an et de moins de 20% à 5 ans. Par contre, l'effet sur la progression radiographique a été démontré notamment au cours d'une étude versus placebo et léflunomide (**Sharp *et al.*, 2000; Mackenzie *et Scherbel.*, 1983**).

*-Effets secondaires

Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Apparaissant le plus souvent pendant la première année, ils sont à l'origine d'un arrêt de la sulfasalazine dans 25 à 37 % des cas. Les plus fréquents sont des effets secondaires digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois de vertiges ou de céphalées. Ils régressent après une diminution de la posologie. Une intolérance cutanée est rapportée dans 5 % des cas : prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell. Une leucopénie est observée chez 5 % des cas. Une agranulocytose a été rapportée dans 0,4 % des cas ; les thrombocytopénies sont rares, de même que la macrocytose qui est liée à l'effet antifolique de ce produit. Une hémolyse peut être observée, surtout chez des patients ayant un déficit en glucose 6-phospho-dihydrogénase. D'autres effets secondaires ont été rapportés : hépatite

parfois sévère (en général il s'agit d'une cytolyse ou d'une cholestase modérée), pneumopathie grave à éosinophiles ou de type alvéolite fibrosante, apparition d'anticorps antinucléaires, anti-ADN voire exceptionnels lupus induits, et oligospermie. Cette dernière est fréquente (70 % des cas) et régresse à l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité à type d'éruptions cutanées, de fièvre avec éosinophilie sont possibles.

*-Mode d'emploi, surveillance

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500 mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2ème semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie 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. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiantes. Il n'y a pas de recommandation précise concernant les modalités de surveillance clinique et biologique de la sulfasalazine dans la PR. La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes tous les mois jusqu'au 6ème mois, puis de manière plus espacée par la suite.

3-5-Les antipaludéens de synthèse (APS)

Les APS ont été utilisés depuis longtemps dans la PR comme dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la maladie lupique ou d'autres connectivites. On utilise le sulfate d'hydrox chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour). Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés.

*-Mécanisme d'action

Le mode d'action des APS reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres. De plus ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont de plus un effet immunosuppresseur. En effet la chloroquine peut inhiber in vitro les réponses lymphocytaires aux mitogènes. L'action des APS rejoint donc celle des sels d'or car elle semble intéresser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés.

*-Efficacité

L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées (**Van der Heijde *et al.*, 1990**).

Un méta analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés.

L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives (**Mackenzie *et Scherbel.*, 1983**).

*-Effets secondaires

Dans l'ensemble les APS sont bien tolérés (**Sany., 2003**).

Des effets indésirables mineurs nécessitant, rarement, l'interruption du traitement sont notés dans 10 à 20 % des cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash divers), nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles).

Lorsque le traitement est prolongé on peut observer des troubles cutanés : coloration brunâtre des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage et du lit des ongles. Une alopecie discrète est possible. Les effets indésirables neurologiques sont exceptionnels. Il s'agit de neuromyopathies lentement progressives, s'accompagnant d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux avec, à la biopsie musculaire, un aspect vacuolaire des fibres musculaires évocateur. Cette neuromyopathie régresse à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables hématologiques sont rares : leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique.

Les complications oculaires des APS constituent le seul effet indésirable préoccupant. Les troubles de l'accommodation dus à la neurotoxicité du produit sur les corps ciliaires s'observent à fortes doses et sont complètement réversibles, de même que les dépôts cornéens. Ces effets indésirables ne constituent pas des contre-indications à la poursuite du traitement mais une simple adaptation. En revanche, la rétinopathie liée aux APS peut entraîner une baisse ou une perte définitive de la vision, en fait exceptionnelle, depuis l'instauration d'une surveillance ophtalmologique régulière et l'utilisation de plus faibles posologies. La rétinopathie liée aux APS est en effet dose-dépendante et également liée à l'âge. L'atteinte de la rétine et de la macula peut être sévère et définitive. La rétinopathie peut apparaître sans manifestation fonctionnelle, ce qui

explique la nécessité de bilans ophtalmologiques répétés. Cependant certains signes subjectifs comme une difficulté à lire ou surtout une anomalie de la vision des couleurs notamment du rouge, peuvent être des symptômes révélateurs. Au fond d'œil, la macula est anormale : il s'agit de modifications pigmentaires sous forme de fines granulations, constituant parfois l'aspect en « œil de bœuf » évocateur (**Rigaudiere et al., 2004**).

*-Mode d'emploi, surveillance.

Il faut prévoir un examen ophtalmologique avant de débiter le traitement par APS. Il est recommandé classiquement d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les 6 à 18 mois selon la présence ou non de facteurs de risque (champ visuel central automatisé et vision des couleurs éventuellement électro-rétinogramme). Si le sujet est jeune et la posologie inférieure ou égale à 6 mg/kg/jour d'hydroxychloroquine, cette surveillance semble pouvoir être espacée (**Rigaudiere et al., 2004**).

3-6-Les sels d'or

Jusqu'au milieu des années 80 et l'avènement du MTX, les sels d'or injectables ont été le traitement de référence de la PR (2 La mise à la disposition de produits plus efficaces et mieux tolérés rend compte de leur utilisation devenue rare, réservée à certains cas particuliers par exemple lorsque les nouveaux traitements sont contre-indiqués). En France le produit utilisé est l'aurothiopropanolsulfonate de sodium contenant 30 % d'or (Allochrysine®). L'aurothiomalate de sodium ou myocrysine (contenant 50 % d'or) est commercialisé en Grande-Bretagne, au Canada et aux Etats-Unis. Un sel d'or oral, l'auranofin a également été commercialisé (Ridauran®), la posologie conseillée étant de 6mg par jour soit 2 comprimés.

L'efficacité clinique limitée et les effets secondaires supérieurs aux sels d'or injectables n'ont jamais justifié l'utilisation pratique de ce produit. D'utilisation empirique, le mécanisme d'action des sels d'or n'a jamais été clairement montré.

*-Efficacité

L'efficacité des sels d'or essentiellement empirique au début a ensuite été démontrée par des études contrôlées. La réponse thérapeutique est cependant tardive, rarement avant 3 à 4 mois de traitement. Le maintien thérapeutique est relativement faible surtout du fait de la fréquence des effets secondaires, et inférieur à 20% à 2 et 5 ans. Si des rémissions sous sels d'or ont été décrites par contre les sels d'or, même si certaines études le suggèrent, n'ont jamais montré de manière claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR.

*-Effets secondaires

Les effets secondaires des sels d'or constituent un facteur limitant de leur utilisation. Ils sont fréquents (environ 1/3 des cas) mais rarement graves (**Sany., 2003; Sany et al., 1997**).

Ils justifient l'arrêt du traitement plus d'une fois sur deux. Ils sont, aux faibles doses utilisées, plutôt de cause immuno-allergique que toxique.

Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents (environ 60 %). Révélés par un prurit persistant, ce sont des éruptions maculeuses ou papuleuses diverses, parfois diffuses. Le lichen aurique est rare mais rebelle. L'érythrodermie aurique généralisée constitue un accident cutané grave. Certaines dermites sont exfoliatrices, bulleuses ou peuvent ressembler à un psoriasis. Lorsque les traitements sont très prolongés, une coloration grise ardoisée de la peau (chrysiase ou chrysocyanose) peut s'observer. Elle n'entraîne aucun trouble. Une stomatite est observée dans 7,5 à 13,4 % des cas. Elle peut être associée à une éruption cutanée. Elle est souvent très douloureuse, invalidante et persistante. Des effets secondaires rénaux sont notés dans 10 à 20 % des cas. Il s'agit d'une protéinurie, parfois importante, constituant un véritable syndrome néphrotique. La biopsie rénale montre qu'il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, plus rarement mésangiale ou à lésions glomérulaires minimales. Parfois ce sont des tubulopathies isolées. Le pronostic est favorable, la guérison de l'atteinte rénale survenant sans séquelle après l'arrêt du traitement en quelques mois à un an. En pratique, l'apparition d'une protéinurie persistante sous sels d'or nécessite impérativement l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables hématologiques sont classiques sous sels d'or : l'éosinophilie n'est pas exceptionnelle (5 % des cas) et précède parfois les intolérances cutanéomuqueuses. L'agranulocytose et la thrombocytopenie sont rares. Quelques cas d'aplasie médullaire, parfois mortels, ont été publiés. D'autres effets secondaires plus rares mais parfois graves ont été décrits tels que l'atteinte pulmonaire. Elle se traduit par des bronchiolites oblitérantes ou par une fibrose interstitielle diffuse d'apparition parfois très brutale. Les hépatites liées aux sels d'or sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cholestatique. Une entérocolite a été décrite, pouvant aboutir à une véritable desquamation de l'ensemble du côlon.

Exceptionnellement des complications neurologiques à type de polynévrite ou de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique ou une chorée fibrillaire de Morvan ont été signalées. Ces incidents régressent à l'arrêt du traitement. Des dépôts auriques cornéens sont observés chez pratiquement tous les patients. Ils sont asymptomatiques. La tératogénicité des

sels d'or a été démontrée chez l'animal. Chez l'homme, quelques cas de malformation fœtale ont été rapportés mais aussi de nombreuses grossesses normales. Cependant les sels d'or traversant la barrière foeto-placentaire et étant retrouvés dans le lait maternel, ils sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

*-Mode d'emploi, surveillance

Les modalités d'utilisation des sels d'or reposent sur l'empirisme. En pratique, aujourd'hui, l'Allochrysine® est utilisé chez l'adulte à raison d'une injection la 1^{ère} semaine de 0,05 g, puis une injection hebdomadaire de 0,10 g, pour atteindre une dose totale de 2 à 3 cg/kg, soit pour un adulte de 60 kg environ 1,20 à 1,80 g. Certains préconisent de rester à la posologie de 0,05 g par injection et d'atteindre une dose totale plus faible de l'ordre de 1 g. Lorsque le résultat clinique est obtenu, une chrysothérapie d'entretien est réalisée par 0,05 ou 0,10 g d'Allochrysine® toutes les 3 à 4 semaines. Certaines contre-indications de la chrysothérapie doivent être respectées : néphropathies, troubles de la crase sanguine, dermatose évolutive, maladie lupique, grossesse, allaitement. La surveillance du traitement par les sels d'or est clinique et biologique : recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection, contrôle de l'hémogramme complet avec plaquettes au minimum une fois par mois au début...

La D-pénicillamine et la tiopronine.

La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®) sont des dérivés sulfhydrylés. Ils ont été utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990 et sont actuellement rarement prescrits dans la PR en raison notamment de la fréquence de leurs effets secondaires (**Sany et al., 2003; Sany et al., 1997**).

La DP se prescrit habituellement à 600mg par jour (2 comprimés) et la tiopronine à 1g par jour (4 comprimés) voire 1.5 g (6 comprimés). L'efficacité clinique pour ces deux produits a été démontrée dans des études contrôlées contre placebo. L'effet thérapeutique est retardé n'apparaissant qu'après 3 à 6 mois de traitement. La maintenance thérapeutique est relativement faible de l'ordre de 50% à 1 an et moins de 20% à 5 ans. Ces médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité sur la progression radiologique de la PR.

Les effets secondaires sont fréquents. Ils apparaissent surtout dans les 18 premiers mois de traitement. Ils comportent des effets cutanés ou muqueux (prurit, rashes, toxidermie, alopecie), des effets digestifs (dyspepsie, nausée, agueusie, stomatite), des effets rénaux se manifestant par une protéinurie voire un syndrome néphrotique en rapport histologiquement avec une

glomérulonéphrite extra-membraneuse. Plus rarement, il s'agit d'accidents hématologiques rares mais graves (leucopénie, thrombopénie, aplasie médullaire), de complications respiratoires à type surtout de bronchiolite oblitérante particulièrement grave ou encore d'effet secondaire hépatique (hépatite cholestatique).

Ces dérivés sulfhydrylés peuvent induire certaines maladies auto-immunes pouvant être très sévères. Il peut s'agir d'une myasthénie, d'un pemphigus, d'un syndrome de Goodpasture, de polymyosite, de lupus induit ou plus simplement d'anticorps antinucléaires voire d'une biologie lupique. Une surveillance clinique et biologique est indispensable.

3-7-Minocycline

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, dont l'efficacité dans la PR a été évaluée initialement dans deux études ouvertes, puis dans trois essais thérapeutiques randomisés contre placebo avec analyse en intention de traitement. La minocycline à la dose de 200 mg/jour a une efficacité confirmée mais modeste sur les paramètres cliniques usuels. Deux études ne montrent pas d'effet structural potentiel de la minocycline. Un essai thérapeutique récent a été réalisé avec comme comparateur actif l'hydroxychloroquine. Avec un recul de deux ans, cette étude montre sur les deux critères principaux de jugement (pourcentage de répondeurs à 2 ans ACR 50 % et dose moyenne de corticoïdes), qu'il existe une différence significative en faveur de la minocycline (60 % de répondeurs ACR 50 versus 33 % sous hydroxychloroquine – $p = 0,04$).

Si la tolérance de la minocycline est globalement bonne, il reste difficile aujourd'hui de définir de façon précise la place de la minocycline dans l'arsenal thérapeutique de la PR (molécule qui par ailleurs ne dispose pas d'AMM dans cette indication).

3-8-La ciclosporine

La ciclosporine (Néoral®) est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interferon γ ...).

La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale.

La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo (**Dougados *et Amor.*, 1986**).

Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR (**Tugwell *et al.*, 1995**).

Les effets indésirables sont fréquents notamment sur le plan rénal et justifient une surveillance stricte de la fonction rénale et de la pression artérielle. En dehors de la l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont : l'hyper trichose dose dépendante, une neuro-toxicité, une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. Le risque de lymphome pour les patients atteints de PR serait faible ou nul.

*-Autres médicaments immunosuppresseurs

L'azathioprine (Imurel®) est prescrite à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour. L'azathioprine peut également être utilisée en association aux anti-TNF à la place du MTX.

Des agents alkylants tels que le cyclophosphamide (Endoxan®) le sont à la posologie de 750 mg/m² en perfusion I.V. ou le chloraminophène (Chlorambucil®) à la posologie de 0.1 à 0.2 mg/kg/jour par voie orale 2) (**Sany ., 2003 ; Berthelot et Combe ., 2002**).

Ces médicaments sont essentiellement réservés actuellement aux manifestations extra-articulaires de la PR réfractaire aux autres traitements. Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique stricte en raison notamment des risques hématologiques infectieux sévères voire du risque oncogène pour les agents alkylants.

4-Le traitement chirurgical

Comme vu précédemment, la PR touche les articulations, l'inflammation provoquée par le pannus synovial entraîne la destruction du cartilage articulaire et une érosion osseuse. Il s'ensuit des douleurs pour le patient et une perte fonctionnelle. Ces destructions nécessitent une prise en charge chirurgicale (**CELERIER *et al.*, 2008; MOUTET *et al.*, 2012; Fontaine *et al.*, 2012**).

La chirurgie se place dans la stratégie globale de la prise en charge de la PR.
« Il n'y a pas de place pour un traitement chirurgical isolé. La collaboration médico-chirurgicale est indispensable et doit regrouper autour du patient rhumatologues, chirurgiens, médecins physiques, kinésithérapeutes, ergothérapeutes... » (**ALLIEU., 1996**).

La coopération chirurgien-rhumatologue est nécessaire pour déterminer les temps chirurgicaux en fonction de l'évolution de la maladie. La chirurgie ne doit être réalisée que si le traitement médical le permet. En effet, les patients sont sous immunosuppresseurs, corticoïdes ou biothérapies et présentent une fragilité sur le plan infectieux et tissulaire.

4-1- Principaux objectifs

- Stabiliser une articulation instable et prévenir les ruptures tendineuses.
- Rétablir au mieux une fonction articulaire.
- Soulager définitivement la douleur.

4-2- Techniques chirurgicales disponibles

- Les arthroplasties prothétiques. Elles permettent de garder et souvent d'améliorer la mobilité préopératoire. Le chirurgien doit tenir compte du capital osseux et d'éventuels antécédents septiques de l'articulation du patient visée par cette chirurgie. Les muscles moteurs doivent être présents et suffisamment puissants pour la motricité de l'articulation.

- Les résections arthroplastiques. Elles permettent de conserver la mobilité préopératoire mais ne stabilisent pas l'articulation.

- Les Arthrodèses. Elles suppriment la mobilité de l'articulation. Indiquées lorsque la pose d'une prothèse n'est pas possible ou bien indisponible pour l'articulation concernée.

- La synovectomie. Elle permet de réduire le Pannus synovial, elle est souvent associée à d'autres gestes chirurgicaux (ex : ablation du tubercule de lister lors d'une synovectomie des extenseurs). Du fait de l'amélioration des traitements médicaux contre l'inflammation ses indications se sont restreintes. Elles prennent souvent leurs places dans les PR réfractaires au traitement médical.

- Les Ténodèses. Permettent de corriger les déviations au niveau des doigts.

- Réparations ou transferts tendineux. En cas de lésions ou ruptures complètes associées à un geste protégeant les tendons d'une récidence.

4-3- La stratégie chirurgicale

- Ecoute du patient. Elle permet de déterminer les besoins du patient, connaître son handicap et l'impact sur sa vie quotidienne.

- Geste gagnant. Un résultat perceptible par le patient l'engagera à poursuivre la séquence thérapeutique.

- Privilégier la chirurgie des membres inférieurs afin de permettre au patient de libérer ses membres supérieurs de l'aide à la locomotion. L'amélioration de ses déplacements aura un effet bénéfique sur sa vie sociale.

- De la partie proximale du membre vers la partie distale.

- Regroupement des opérations lors d'une même hospitalisation et si possible d'une même intervention afin de limiter les risques opératoires et les hospitalisations successives et coûteuses, désagréables pour le patient.

Au niveau du membre inférieur

Les interventions gagnantes sont dans l'ordre :

- La chirurgie de l'avant pied.
- La prothèse totale de hanche.
- La prothèse totale de genoux.
- La chirurgie de l'arrière pied.

Au niveau du membre supérieur

- Epaule. Prothèse totale inversée, la coiffe des rotateurs présentant souvent une rupture massive.
- Coude. Prothèse totale.
- Poignet, main, doigts.

4-4-Le traitement chirurgical sera de 2 types :

4-4-1-Préventif

- Au poignet dorsal : synovectomie des extenseurs associée à une abrasion du tubercule de Lister, passage du LADC en avant des extenseurs.

Réaxation du carpe, réaxation ECU ou ECRL, avec arthrodèse scapho-lunaire.

Stabilisation de la radio cubital par Darrach ou arthrodèse sauvé-Kapandji : conservation de la pronosupination.

- Au poignet palmaire : syndromes canauxaires, ténosynovite des fléchisseurs, réparation des fléchisseurs, subluxation antérieure du carpe.

Si la luxation est réductible on fait une arthrodèse radio lunaire, luxation non réductible une arthrodèse totale ou arthroplastie prothétique.

4-4-2-Palliatif

- Réaxation de parties molles.
- Transferts tendineux.

Le traitement chirurgical effectué, la coopération chirurgien, médecin-rééducateur, kinésithérapeute, ergothérapeute commence (**CELERIER *et al.*, 2008; MOUTET *et al.*, 2012; Fontaine *et al.*, 2012**).

Conclusion

La connaissance de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement changé au cours des dernières années, que ce soit sur les connaissances pathogéniques, l'approche diagnostique, les données du suivi clinique, biologique et radiographique et par voie de conséquence, sur les traitements et sur les stratégies thérapeutiques.

Dans le cadre thérapeutique la polyarthrite rhumatoïde a changé de visage depuis l'arrivée des biothérapies, permettant d'atteindre l'objectif de la rémission de la maladie et de stopper la progression structurale. Les voies de la recherche fondamentale pour contrôler l'inflammation rhumatoïde sont de plus en plus importantes et prometteuses.

Glossaire



Anémie normo ou hypochrome : L'anémie hypochrome désigne une diminution du taux d'hémoglobine dans les globules rouges. Leur couleur est plus claire, d'où le terme d'hypochrome. L'anémie hypochrome est souvent due à un manque en fer, indispensable à la production de globules rouges. Ces carences peuvent provenir d'hémorragies chroniques ou aiguës telles les menstruations fréquemment chez la femme ou les pertes sanguines digestives, ou d'un manque d'apport en fer. Un traitement pour soigner la cause des hémorragies en plus de compléments en fer, permet dans la plupart des cas de rétablir le taux d'hémoglobine dans les globules rouges.

Angiogenèse : L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou néovascularisation. Elle est normale dans les cadres du développement embryonnaire, de la cicatrisation ou encore du cycle reproducteur féminin.

Anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) : sont des anticorps qui réagissent avec des protéines et des peptides contenant de la citrulline, une forme modifiée de l'acide aminé arginine. La transformation de la protéine en forme citrullinée constitue un processus physique essentiel dans la régulation de la différenciation cellulaire et dans la mort cellulaire programmée (apoptose).

Arthrites métatarso-phalangiennes : L'hallux rigidus se définit comme l'arthrose de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Il s'agit donc d'une usure de l'articulation, caractérisée par une disparition progressive du cartilage articulaire, responsable d'une douleur et d'une raideur variables.

Arthrodèses : Une arthrodèse est une intervention chirurgicale qui consiste à bloquer la mobilité d'une articulation, en réalisant une fusion des deux pièces osseuses qui la forment en un seul bloc.

Articulation atloïdo-axoïdienne : sert à relier la première vertèbre cervicale (atlas) supportant le crâne à la deuxième vertèbre cervicale (**axis**). Son rôle est essentiellement celui d'un pivot, autour duquel tournent l'atlas et la tête. C'est donc au moment de la rotation du cou que cette articulation est mise en jeu.

Articulation scapulo-humérale : est l'articulation de l'épaule. Cette articulation donne aux membres supérieurs une certaine mobilité par rapport au thorax sur lequel elle s'insère. Il s'agit d'une articulation complexe constituée de deux surfaces articulaires (celle de l'omoplate d'un côté, que l'on appelle la glène ou surface glénoïde, et celle de l'extrémité supérieure de l'humérus : la tête humérale).

Articulation temporo-maxillaire : réunit l'extrémité postérosupérieure des deux branches du maxillaire inférieur (c'est-à-dire la mandibule) à deux cavités articulaires, situées à la base du crâne, au niveau des os temporaux (sur le côté du crâne). Cette articulation fait intervenir un ménisque comme le genou.

Atteinte tibio-tarsienne : L'arthrose de la cheville (articulation talo-crurale ou tibio-talienne ou tibio-tarsienne) est une atteinte dégénérative du cartilage articulaire, soit sans raison apparente (« idiopathique » ou familiale), soit post-traumatique (ex : après une fracture bi malléolaire), soit d'origine rhumatismale (ex : polyarthrite rhumatoïde...).



Coiffe des rotateurs : de l'épaule correspond à la capsule recouvrant l'articulation de l'épaule, constituée de fibres tendineuses issues des quatre muscles de l'épaule (Sus-épineux, Sous-épineux, Sus-scapulaire, Petit rond).

Compartiment fémoro-tibial : C'est l'usure du cartilage qui recouvre les extrémités osseuses au niveau d'une articulation.

coxite : arthrite de la hanche quelle qu'en soit l'origine ou une arthrose d'évolution aiguë.

Cycle entero-hépatique : La circulation entéro-hépatique ou cycle entéro-hépatique est la circulation en boucle des acides biliaires à partir du foie où ils sont produits et sécrétés dans la

bile, jusqu'à l'intestin grêle où ils permettent la digestion des graisses et d'autres substances, avec retour vers le foie.

D

Déhydroépiandrostérone : La dehydroepiandrosterone (DHEA) est une hormone stéroïdienne, produite par les glandes surrénales localisées au-dessus des reins et surnommée « hormone de jeunesse ». Elle intervient dans le développement des caractères sexuels de l'homme et stimule la destruction des graisses. La quantité de DHEA dans le sang diminue naturellement avec l'âge. Il semblerait qu'une administration de DHEA puisse conduire à une amélioration de l'état de la peau et des os, mais ceci n'aurait été prouvé que chez des femmes âgées, d'où le sujet à controverse autour de son utilisation détournée comme « anti-vieillesse ».

Dihydrofolate réductase : La dihydrofolate réductase, ou DHFR est responsable de la réduction de l'acide folique (vitamine B9) afin qu'elle puisse servir aux cellules mais aussi aux bactéries et aux cellules cancéreuses. C'est donc en inhibant la dihydrofolate réductase que certains médicaments (le triméthoprim ou la pyriméthamine par exemple) ont des propriétés antibiotiques et anticancéreuses.

E

Examen ophtalmologique : L'examen des yeux (examen ophtalmologique) comprend l'évaluation de l'acuité visuelle, de la mobilité oculaire, des champs visuels, des structures externes et le fond d'œil

H

Hydarthrose : On parle d'hydarthrose lorsque la quantité de liquide synovial (ou synovie) est anormalement élevée, entraînant un gonflement douloureux de la capsule articulaire

(ensemble de tissus fibreux entourant l'articulation) et la formation d'un kyste par épanchement de synovie. Le liquide synovial, servant à lubrifier l'articulation, est produit naturellement par la membrane synoviale, tapissant la face interne de la capsule articulaire. L'hydarthrose peut concerner toutes les articulations mobiles comme celle du genou ou de la cheville par exemple. Elle est généralement le symptôme d'une lésion articulaire (ésion due à une chute ou à une maladie comme l'arthrose) ou encore d'une tendinite (inflammation d'un tendon). Le traitement est celui de la cause. Il est toutefois possible de réduire la douleur et le gonflement grâce à des anti-inflammatoires, la pose de poches de glace ou éventuellement une ponction du liquide synovial.

Hypoandrogénie : L'hypoandrogénie est l'insuffisance de sécrétion des hormones androgènes, c'est-à-dire celles fabriquées par l'hypophyse et les surrénales et qui sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires masculine, de la maturation des gonades et de la formation du sperme.

K

Kyste poplité (kyste de Baker) : est une pathologie bénigne qui correspond au développement d'une bourse remplie de liquide synovial articulaire, située dans le creux du genou. Selon son volume, elle peut s'accompagner d'une gêne ou d'une douleur derrière le genou. Revenons sur les conditions de sa formation, ses symptômes, ses traitements et les meilleurs moyens de prévention.

L

Lésions ligamentaires du genou : Les lésions ligamentaires du genou sont consécutives à des mécanismes d'entorse. Ce sont des situations dans lesquelles les structures capsulo-ligamentaires du genou dépassent leur limite élastique entraînant des lésions partielles ou totales de ces structures. Lors de traumatismes extrêmement violents, elles peuvent aboutir à

une luxation vraie de l'articulation du genou (fémoro-tibiale). Les luxations vraies sont cependant exceptionnelles.



Métacarpophalangienne : L'articulation métacarpophalangienne, est l'articulation qui unit la tête des os des métacarpes, à la base des premières phalanges des doigts de la main. Le métacarpe est la partie du squelette de la main située entre le carpe (qui correspond au poignet), et les doigts.

Méta-analyse ou métanalyse : désigne le regroupement de plusieurs études de nature statistique et de taille relativement modeste ayant pour but d'augmenter le nombre des malades inclus. À partir des méta-analyses il est possible de tirer des conclusions générales.

Métallo-protéase : Sous-endopeptidases qui hydrolysent des protéines extracellulaires, en particulier le collagène et l'élastine. Par le contrôle de l'intégrité et de la composition de la matrice extracellulaire, ces enzymes jouent un rôle central dans le contrôle des signaux provoqués par les molécules de la matrice qui régulent la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort.



Ostéoporose en bande : L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une faible densité osseuse et une détérioration générale du tissu osseux. Une perte osseuse accélérée est induite par un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse. La fragilité de l'os entraîne des fractures qui sont la manifestation clinique principale de la maladie.

P

Parodontite : La parodontite est une inflammation qui touche non seulement la gencive mais aussi le tissu osseux sous-jacent. L'inflammation touchant l'os se traduit par une résorption de celui-ci, qui en absence de traitement, aboutit à un déchaussement des dents voire à une perte définitive de la dent, dans le pire des cas.

Placebo : Un placebo se présente sous la forme d'un médicament mais il est tout à fait neutre, c'est-à-dire qu'il n'a aucune action biologique. Il peut toutefois permettre à une personne à qui il est prescrit d'observer des changements physiques et mentaux, dus à la seule idée d'être soignée. Les placebos sont généralement utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques pour offrir une comparaison avec les effets du médicament testé

Prothèse : est un dispositif artificiel destiné à suppléer à un organe ou un membre ou à le remplacer

R

Résections arthroplastiques : Les griffes d'orteil sont des déformations des orteils latéraux, soit dans le plan horizontal et/ou vertical. Ces griffes d'orteils sont à l'origine d'appui anormal au sol ou dans le chaussage créant des zones d'hyper-appui (« durillons » ou « cors ») douloureuses. Nous ne détaillerons pas ici les déformations de l'hallux (1er orteil ou « gros orteil ») mais uniquement celles des orteils adjacents (du 2 au 5ème orteils). Elle est nécessaire quand il existe un processus d'arthrose très évoluée ou en cas de destruction complète des surfaces dans les suites d'un traumatisme.

Rhumatisme psoriasique : est un rhumatisme chronique, susceptible de frapper les adultes atteints d'un psoriasis le plus souvent sévère et étendu. Il peut prendre plusieurs aspects : La polyarthrite déformante (inflammation de plusieurs articulations) des doigts et le rhumatisme axial se traduisant alors par une inflammation de la colonne vertébrale, et plus particulièrement des articulations entre les acromion et les

deux os iliaques formant le bassin (on parle alors de spondylarthropathie). L'atteinte rhumatismale observée dans le psoriasis se différencie de la polyarthrite classique par l'absence du facteur rhumatoïde. Le rhumatisme psoriasique est quelquefois à l'origine d'hydarthrose étendue (épanchement d'un liquide dans la cavité synoviale d'une articulation), de douleurs articulaires parfois importantes ou de formes progressivement généralisées qui aboutissent à des déformations graves accompagnées de difficulté à mobiliser les membres (ankylose) avec perte d'élasticité ligamentaire et des capsules articulaires.



Spondylarthrite ankylosante : est une maladie inflammatoire articulaire chronique. Elle se manifeste par des crises douloureuses (dites "poussées"), alternant avec des périodes d'accalmie (dites "de rémission"). Après de nombreuses années, cette affection peut évoluer vers un enraidissement des zones touchées (ankylose). Grâce à une prise en charge précoce des patients, cette évolution est devenue rare aujourd'hui. La spondylarthrite ankylosante se déclare souvent entre 20 et 30 ans, mais parfois à l'adolescence ou à un âge plus tardif.

Plus fréquente chez l'homme, elle peut néanmoins toucher les deux sexes.

Synovectomie : La synovectomie est une technique chirurgicale, qui consiste à enlever la membrane synoviale. Celle-ci est située à l'intérieur de la capsule entourant une articulation touchée par une pathologie. Deux techniques sont possibles. Le chirurgien peut procéder à une ouverture large de l'articulation affectée, afin de retirer la capsule synoviale directement (on parle alors d'arthrotomie). Soit c'est la technique de l'arthroscopie qui est utilisée : elle permet de ne pas ouvrir l'articulation et utilise plusieurs points d'entrées à travers lesquels une mini-caméra et des outils seront passés pour effectuer le même travail.

Synoviale : est la membrane qui tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles, appelées également diarthroses, et qui produit et contient un liquide lubrifiant que l'on appelle la synovie (qui une sérosité).

Synovie ou liquide synovial : Ce liquide synovial, transparent et filant, est sécrété par la membrane synoviale elle-même. Il sert de lubrifiant aux surfaces articulaires, et facilite ainsi

leur glissement lors des mouvements .La synovie est constituée d'eau, de sels minéraux et de protéines.

Synoviorthèse : Le terme synoviorthèse désigne le traitement d'une affection inflammatoire articulaire, à l'aide d'une injection de produit faite dans l'articulation. Cette injection a pour but de détruire la synoviale, qui est la membrane tapissant l'intérieur de l'articulation malade.



Ténodèses : On appelle ténodèse l'intervention chirurgicale qui consiste à fixer un tendon à un autre tendon, parfois à un os. Elle est indiquée lorsqu'un tendon est déchiré ou sectionné. Cette opération permet notamment de corriger des déformations paralytiques et de retrouver une mobilité. Grâce à une ténodèse des muscles fléchisseurs, une personne qui ne pouvait pas plier ses doigts peut les fléchir de nouveau. La ténodèse est parfois précédée d'une ténotomie (section du tendon).

Ténosynovite : est une inflammation d'un tendon, et de la gaine synoviale qui l'entoure.

Ténosynovites : La ténosynovite est une tendinite caractérisée par une inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale. Cette pathologie rhumatismale peut toucher toutes les zones tendineuses (épaule, main, pied) souvent sollicitées et qui subissent des micro-traumatismes.

Trapézo-métacarpienne : La rhizarthrose est une arthrose des articulations de la base du pouce (articulation trapézo-métacarpienne). Cette articulation présente une forme en double selle, et la stabilisation ligamentaire est assurée par 4 ligaments. Cette localisation fréquente est particulièrement gênante, car l'articulation concernée est celle qui permet de mettre le pouce en opposition avec les autres doigts et donc de permettre les mouvements de pince.

Tuméfaction articulaire : Une tuméfaction est une augmentation de volume ou un gonflement d'une partie du corps sans préjuger de son siège exact et de sa nature.



Vitesse de sédimentation globulaire (VS) : La vitesse de sédimentation (VS) correspond à la mesure de la hauteur de sérum ne contenant plus de globules rouges: cette mesure se fait au bout d'une et de deux heures. Examen peu spécifique mais facile à réaliser, la vitesse de sédimentation (VS) permet d'orienter la recherche et la surveillance d'un état inflammatoire.

Bibliographies

- **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** Diclofénac par voie orale ou injectable : Nouvelles restrictions d'utilisation liées à une augmentation du risque de thrombose artérielle - Point d'Information [en ligne] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Diclofenac-par-voie-orale-ou-injectable-Nouvelles-restrictions-d-utilisation-liees-a-une-augmentation-du-risque-de-thrombose-arterielle-Point-d-Information> consulté le 21.08.2013.
- Aletaha D.** Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative, *annals of rheumatic diseases* 2010, Vol. 69, p1580 à 1588.
- Allieu Y.** La main et le poignet rhumatoïde, traitement chirurgical, traitement médical et réadaptation fonctionnelle, monographie de la société Française de chirurgie de la main, 1996, Expansion scientifique Française. Paris.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M.** Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990, 57: 85-89.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT.** Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22-29.
- Arnett FC, Edworthy SM, Block DA.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum* 1988 ; 31 : 315-324.
- Baclé M.** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine président. U.F.R DE Médecine et de pharmacie de ROUEN 2012.
- Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994; 47: 25-50.
-

- Bannwarth B, Pehourcq F.** Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003, 63 (2) : 5-13.
- Bardin T, Orcel P.** Traité de thérapeutique rhumatologique. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2007. 760p.
- Bathon JM, Martin RW, Fleixchmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC.** A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med* 2000; 343: 1586-1593.
- Beavis PA, Gregory B, Green P.** Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:16717-22.
- Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, RantapääDahlqvist S.** Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.
- Berthelot JM, Combe B.** Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 (suppl.2) : 34-43.
- Breedveld F, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, Perez JL.** Early treatment of Rheumatoid Arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:4096 (LBP 5).
- Brenchley P.** Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2001; 60: iii71-iii74.
- Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B.** Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Annals of Rheumatic Diseases* 1998;57, 110-113.
-

- Bressolle F, Kinowski J.M, Morel J, Pouly B, Sany J, Combe B.** Folic acid alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Rheumatology* 2000, 27, 2110-2114.
- Calop J, Limat S, Fernandez C, Leverge R.** Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition. Paris : Elsevier Masson SAS 2012, 1336p.
- Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I.** The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine Baltimore* 1990; 69: 69-80.
- Cannon GW, Kremer JM.** Leflunomide. *Rheum Dis N Am* 2004; 30: 295-309.
- Cantagrel A, Pourrat J, Fournié B, Conte JJ, Fournié A.** L'atteinte rénale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 1990 ; 57 : 303-307.
- Celerier S, Isel M, Merle M.** Rééducation et appareillage du poignet et de la main rhumatoïde, du stade médical au stade chirurgical, kinésithérapie médecine-physique et réadaptation, Encyclopédie médico-chirurgicale, Réf. 26-220-B-30, édition Masson. 2008.
- Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL.** Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R126.
- Cheng CP, Sytwu HK, Chang DM.** Decoy receptor 3 attenuates collagen-induced arthritis by modulating T cell activation and B cell expansion. *J Rheumatol* 2011; 38:2522-35.
- Choy EH, Panayi GS.** Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-16. Review.
-

Club Rhumatismes et Inflammation. Conduite à tenir en cas de vaccinations. [en ligne]
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=22_Vaccination consulté le 13.09.13.

Cohen S, Cannon GW, Schiff M. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *ArthritisRheum* 2001 ; 44 :1984-92.

Combe B. Traitement de la Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Masson, Paris2006, 14-220-A-220.

Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. EncyclopédieMédico-ChirurgicaleMasson,Paris 2007 ,14-220-A-10.

Combe B, Didry C, Andary M, Rème T, Clot J, Sany J. Regression of an expanded subpopulation of large granular lymphocytes in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 246-247.

Combe B, Edno L, Lafforgue P, Bologna C, Bernard J. C, P. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. *British Journal of Rheumatology* 1995, 34, 421-428.

Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. *Brit J Rheumatol* 1995, 34, 529-534.

Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu H, Breedveld F, Dougados M. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.

Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008.

Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis : Is there a link. Arthritis Res Ther 2006.

Couret M, Combe B, Chuong VT, Blotman F, Sany J. Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. J Rheumatol 1988; 15: 1427-1439.

Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. J Clin Periodontol 2011.

Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan 2011;42:175-80.

Didry C, Combe B, Flaisler F, Sany J. Insuffisances aortiques rhumatoïdes : sévérité du pronostic. Rev Rhum 1992 ; 59 : 571-576.

Dougados M, Amor B. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine. Rev Rhum 1986; 53: 283-287.

Dougados M, Dijkmans B, Khan M. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2002, 61: 40-50.109.

Edno L, Bressolle F, Gomeni R, Bologna C, Sany J, Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. Therapy Drug Monitoring, 1995, 18, 128-134.

European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia® [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR-Product-Information/human/001037/WC500069763.pdf consulté le 12.08.13.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 722-735.

Fontaine C, Waverille G, Chantelot C. Stratégie dans la polyarthrite rhumatoïde, cours européens de pathologie chirurgicale du membre supérieur et de la main, Ed. Sauramps médical, Montpellier 2012, p170 à 175.

Gossec L, Pham T, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72:229-34.

Gougerot-Pocidallo L. M.A. Halbwatchs-Mecarelli. L'activation du polynucléaire neutrophile dans la synovite rhumatoïde. *Rev. du Rhum* 2005 ; 72 : 303-9.

Grilo R .M. Modèle clinique de la polyarthrite rhumatoïde. In : douleur, inflammation 2007 :pp45-59.

Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1427-30.

Hanly JG, Mitchell M, Mac Millian L. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondylarthropathie : results of a 6 months controlled study. *J Rheumatol*, 2000, 27: 719-722.

Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990; 69: 81-91.

Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009.

Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.

Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000 ; 47 : 273-289.

- Hoovestol RA, Mikuls TR.** Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *CurrRheumatol Rep* 2011.
- Huizinga TWJ, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS.** Criteria for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 40:1155-1159.
- Husby G.** Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol* 1985; 3: 173-180.
- Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM.** Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1991; 114: 999-1004.
- Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M.** Ethanol prevents development of destructive arthritis. *ProcNatlAcadSci USA* 2007.
- Kalden J, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer J.** The use of combination of leflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2005; 32:1620-1631.
- Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H.** The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1513-1520.
- Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C.** Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: Results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis* 2009.
- Keenan BT, Chibnik LB, Cui J.** Effect of interactions of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 and HMOX1 gene promoter polymorphisms with heavy smoking on the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010.
- Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S.** Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health* 2002.
-

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K.** A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006.
- Larsen A, Thoen J.** Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 395-40.
- Lawry GV, Finerman ML, Harrafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R.** Laryngeal involvement in RA. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 873-880.
- Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F.** Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *RecentiProg Med* 2011; 102:175-82.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B.** Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26: 447-459.
- Linn-Rasker SP, Van der Helm, Van Mil AH, Van Gaalen FA.** Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006.
- Loughran TP JR, Kidd PG, Starkebaum G.** Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood* 1994; 84: 2164-2170.
- Lu B, Solomon DH, Costenbader KH.** Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010.
- Macconkey B, Amos RS, Butler EP.** Salazopyrine in rheumatoid arthritis. *Agent Actions* 1978; 8: 226-231.
- MacDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C.** High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-122.
-

- MacKenzie AH, Scherbel AC.** Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED. Antirheumatic drugs. New York: Praeger 1983: 623-645.
- Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG.** Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010.
- Mease PJ, Helliwell PS, Hayem G.** Atlas du rhumatisme psoriasique. Paris: Elsevier Masson SAS 2009. 122p.
- Morel J, P. Miossec, B. Combe.** Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médicochirurgicale, Paris 2004, 218-230.
- Moutet F, Corcella D, Forli A, Radel P.** La main rhumatoïde, physiopathologie et principe de traitement, cours du DIU de rééducation et appareillage en chirurgie de la main 2012.
- Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK.** Copy number variation of the Gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. Antioxid Redox Signal 2012; 16:71-8.
- Osiri M, Shea B, Robinson V.** Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2003; 30: 1182-1190.
- Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L.** A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004.
- Patatanian E, Thompson DF.** A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. Pharmacotherapy 2002; 22:1157-1162.
- Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M.** Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthritis Rheum 2004.
- Pedersen M, Jacobsen S, Garred P.** Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. Arthritis Rheum 2007.
-

Perdriger A, Combe B. Le léflunomide: mise au point sur son utilisation actuelle. La Lettre du Rhumatologue 2005; 312 (sous presse).

Pham T, Fautrel B, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2005; 72:222-8.

Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2006; 73:379-87.

Pinals RS, Masia T, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 24: 1308-1315.

Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31):S179-185.

Plant MJ, Saklatavala J, Borg AA. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21:1808-13.

Prevo ML, Van Gestel AM, Van T Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol 1996; 35:1101-1105

Quirke AM, Fisher BA, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of auto antigens: upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. FEBS Lett 2011; 585:3681-8.

Rahal F, Abdessemed A, Chetouane R, Haid S, Khaldoun N, Lefkir S, Brahim N. Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde dérécente. Batna T Med sci 2014 ;1:12-17.

Rat A.C, Bissier M.C. La polyarthrite rhumatoïde : cout directes et indirectes. Rev Rhume 2004 : 71 :1122-1129.

Rigaudiere F, Ingster-Moati, Andres C, Verdet R, Leid J, Haymann. Les antipaludéens de synthèse pris au long court: rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. *La Lettre du Rhumatologue* 2004; 302:19-23.

Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987 ; 16 : 174-185.

Roudier J. Evénements initiaux dans la PR. *Rev. duRhum* 2004; 71:10s-14s.

Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*1996, 39: 1818-1825.

Saber T, Veale DJ, Balogh E. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.

Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext Ed 2003, pp 298.

Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbeyed Paris 2003, pp 171-272.

Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*1997 ; 14-220-A-20, 15 p.

Saraux A. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. *La Lettre du Rhumatologue* 2000, 1999; 253, 18-21.

Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.

Saraux A, Maillefert F, Fautrel B. Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to determine the cause of recent onset polyarthritis without extra-articular manifestation. *AnnRhem Dis* 2002;61(7):626-9.

Scott DL, Smolen JS, Kalden JR. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:913-923.

Scrivo R, Di Franco M, Spadaro A, Valesini G. The immunology of rheumatoid arthritis. *Ann N Y AcadSci* 2007; 1108:312-22. Review.

Sharp JT, Strand V, Leung H. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.

Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 660-668.

Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J BiolChem* 2011; 2:167-72.

Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol*1991; 18: 1163-1167.

Smolen JS, Emery P, Kalden JR. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J RheumatolSuppl*2004; 71:13-20.

Snir O, Rieck M, Gebe JA. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinatedvimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2873-83.

Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003.

Stolt P, Yahya A, Bengtsson C. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010.

Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010.

Sundström B, Johansson I, RantapääDahlqvist S. Dietary sodium increases the risk for rheumatoid arthritis among smokers – results from a nested case-control study. American College of Rheumatology Annual Meeting, San Diego. *Arthritis Rheum* 2013.

Syversen S.W, Goll GL, Vander Heijde D, Landewe R, Lei BA, Odegard S. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10 year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:345-351.

Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 638-49.

Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-141.

Van der Heijde D, Kalden J, Scott D. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:737-739.

Van der Heijde D, Van Riel P, Noverzwart E, Van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 1: 539-540.

VanGestel AM, Prevoo MLL, Vant'Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.

VanRoos EN, Jansen TL, Houtman NM. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004; 27:345-352.

Van Riel PL, Smolen JS, Emery P. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl* 2004; 71: 21-24.

Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res. Clin Rheumatol* 2005; 19:55-72
Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2082-93.

Yang H, Costenbader KH, Hu F. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of developing rheumatoid arthritis. *American College of Rheumatology Annual Meeting 2013, San Diego. Arthritis Rheum* 2013.

Yeo L, Toellner KM, Salmon M. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.

Sites d'internet:

Galerieunf3s-univ-nantes.fr

www.fondation-opale-org

[Www. Jpm.polyarthrite-andar.com](http://Www.Jpm.polyarthrite-andar.com)

www.mr-plantes.com

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie immunitaire entraînant une irritation et une inflammation des articulations du corps due à une inflammation du liquide synovial qui entoure les articulations. Dans certains cas, la maladie provoque un handicap, ce qui conduit à la perte de la mobilité. La maladie est diagnostiquée par des tests sanguins de laboratoire, et de l'analyse tomodensitométrie.

Plusieurs traitements pour la maladie sont disponibles. Comme la physiothérapie. Le traitement médicamenteux comprend plusieurs catégories, telles que les analgésiques, anti-inflammatoires, la cortisone et ses dérivés. Ces médicaments contribuent d'une certaine façon d'arrêter la progression de la maladie et d'empêcher la destruction des articulations.

Mots clé :

La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune, le liquide synovial, l'inflammation, les articulations, traitement.

Abstract:

Rheumatoid arthritis or rheumatoid arthritis is an immune disorder which causes irritation and inflammation of the joints of the body due to inflammation of the synovial fluid surrounding the joints. In some cases, the disease causes disability, leading to the loss of mobility. The disease is diagnosed through blood testing laboratory, such as CT scan.

Several treatments for the disease are available, such as physiotherapy. Drug treatment includes several categories, such as analgesics, anti-inflammatory, cortisone and its derivatives. These medications contribute in some way to stop the progression of the disease and prevent joint destruction.

Key words:

Rheumatoid arthritis, auto immune disease, synovial fluid, inflammation, joints, treatment.

المُلخَص :

التهاب المفاصل الروماتويدي أو الروماتيزم هو مرض مناعي ينتج عنه تهيج و إلتهاب مفاصل الجسم بسبب التهاب السائل الزليلي المُحيط بالمفاصل . في بعض الحالات، يسبب المرض الإعاقة، مؤدية إلى فقدان القدرة على الحركة. ويتم تشخيص المرض بواسطة تحاليل دم مخبرية والأشعة المقطعية.

تتوفر عدة طرق علاجية للمرض مثل العلاج الطبيعي. أما العلاج الدوائي فيشمل عدة فئات مثل مسكنات الألم، مضادة الالتهاب ، الكورتيزون ومشتقاته وكلها تساهم بشكل أو بآخر لوقف تقدم المرض ولمنع تدمير المفاصل.

الكلمات المفتاحية:

التهاب المفاصل الروماتويدي ، مرض مناعي ، السائل الزليلي، التهاب، المفصل، العلاج .
