

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE SCIENCE DE LA NATURE ET DE VIE

Mémoire de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire : Immunologie approfondie



Thème :

**Polyarthrite rhumatoïde: Aspect épidémiologique,
diagnostic, nouvelle stratégie thérapeutique**

Préparé par :

BOUKHENAF Hana

GHERIB Saoussene

Devant le jury composé de :

Président : Mme DJEBIR Soumia (MAA), Université de Guelma

Examinatrice : Mme CHERAIRIA Mouna (MAA), Université de Guelma

Encadreur : Mr BOUDEN Ismail (MAA), Université de Guelma

Juin 2015

Remerciement

Monsieur le président du jury, madame et messieurs les jurés, permettez-nous d'entamer notre soutenance par de vifs remerciements.

Nous tenons de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de nos ' avoir donné la foi et de nos ' avoir permis d'en arriver là.

A nos rapporteurs et membres du jury, pour avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nos remerciements s'adressent également à Mme Djebir Soumia pour l'honneur qu'il nous fait d'avoir bien voulu présider notre jury. Malgré ses charges académiques et professionnelles

A Mme Cherairia Mouna, pour l'immense privilège qu'elle nous fait en voulant bien examiner ce travail malgré ces nombreuses préoccupations.

Nous voudront tout d'abord adresser toute nos gratitude à le directeur de ce mémoire, Mr : Bouden Ismail, d'avoir accepté d'encadrer notre recherche pour son patience, son disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à allmentier nos réflexions et de nos ' avoir guidée dans la conduite de ce travail.

Nos remerciements vont également à nos parents pour leurs soutiens moraux et financiers, leurs encouragements et leur patience.

Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert, une immense joie et sincère mots que je dédie cet humble travail de fin d'étude à :

*A mes chers parents : Mon père **BOUKHENAF IBRAHIM** qui a sacrifié leur vie pour ma réussite et qui m'a donné tout son amour pour reprendre mes études, Ma mère **KAFI MLOUKA** source de tendresse et de noblesse qui m'a éclairé le chemin par ses conseils judicieux et qui m'a encouragé à aller de l'avant. Qu'Allah leur procure bonne santé et longue vie*

*A mon marie **ABDAOUI HOUSSEYNE** qui je l'aime toujours, qui m'a encouragé et qui m'a soutenu tout ou long de ce projet*

*A celui que j'aime beaucoup : mon unique frère **HOUSSEM**, ma sœur **LATIFA**, mes beaux parent : Mon beau père **ABDAOUI RACHID** et Ma belle-mère **ABDA FATIHA** que j'aime, ma belle-sœur **AHLEM** et mon beau-frère **IMED**.*

À toute la famille, et mes amis

*À mon binôme **SAOUSSENE***

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

#ANA

Dédicace

A Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie ce travail à ...

A mon père GHERIB AHCEN

Tu as su nous inculquer le sens de la vertu et de la dignité.

Merci pour l'éducation que tu nous as donné et tout ton amour, tu es le meilleur père.

Que ce travail soit une fierté pour toi et aussi ta réussite.

A ma mère BOUDELAA ZOULIKHA

Toi qui te soucie tant pour nous.

Les mots sont faibles pour exprimer mon affection et mon amour pour toi.

Que Dieu te donne la santé et te protège.

Merci pour la confiance que tu as en moi.

Ce travail est aussi ta réussite.

A mes très chers frères et mon très chère sœur :

HICHEM, AMINE, et AMEL.

Dédicaces

Mille merci pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont
marqué tous les stades de ma vie.

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

À mes amies : Assia, Meriem, Hanane , Asma, Soussou, , Nassima, Lyna,
Zaineb, Iness, Nessrine, , Hadjer.

A mon binôme : Hana.

A tous ceux qui me sont trop chers

Et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

Dans la réalisation de ce travail.

A tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects.

SADUSSINE

Sommaire

Liste des abréviations
Liste des Figures
Liste des tableaux
Introduction

I. Historique.....03

II. Définition.....04

III. Aspect épidémiologique de la PR.....06

IV. Aspect étiologique de la PR.....08

1. Facteurs génétiques.....09

2. Facteurs hormonaux.....12

3. Facteurs immunologiques.....14

4. Facteurs environnementaux.....15

5. Facteurs psychologiques.....16

V. Physiopathologie.....17

1. Mécanismes lésionnels.....17

2. Immunopathologie des lésions articulaires.....18

2.1. Phase d'initiation.....19

2.2. Phase de recrutement et d'inflammation.....19

2.2.1. Migration cellulaire.....20

2.2.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde.....21

2.2.3. Dysrégulation des cytokines.....26

2.2.3.1. Cytokines pro-inflammatoires.....26

2.2.3.2. Cytokines anti-inflammatoires.....29

2.2.3.3. Cytokines régulatrices.....30

2.3. Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo-cartilagineuse.....30

2.3.1. Prolifération synoviale.....31

2.3.2. Formation du pannus.....31

2.3.3. Les chondrocytes.....31

2.3.4. Les ostéoclastes.....31

2.4. Phase de réparation articulaire.....32

3. Physiopathologie des lésions extra-articulaires.....32

VI. Aspect clinique de la PR.....33

1. La phase d'initiation.....33

1.1. La symptomatologie clinique.....	33
1.2. Signes généraux.....	35
1.3. Les principaux modes de début.....	35
2. La phase d'état.....	35
2.1. Les localisations articulaires.....	35
2.2. Les mains.....	36
2.3. Les poignets.....	38
2.4. Les pieds.....	39
2.5. Les genoux.....	39
2.6. Les épaules.....	40
2.7. Les coudes.....	40
2.8. Le rachis cervical.....	40
2.9. Les autres atteintes.....	41
2.10. Les manifestations tendineuses.....	41
2.11. Les manifestations extra-articulaires.....	41
VII. Evolution et pronostic de la PR.....	43
1. Evolution.....	43
2. Pronostic.....	43
VIII. Diagnostic de la PR.....	44
1. Intérêt du diagnostic d'une PR débutante.....	44
2. Diagnostic d'une PR débutante.....	44
3. Bilan systématique au cours d'une polyarthrite débutante.....	47
3.1. Syndrome inflammatoire biologique.....	48
3.2. Analyses immunologiques.....	48
3.2.1. Les facteurs rhumatoïdes ou FR.....	49
3.2.2. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti CCP.....	50
3.2.3. Les anticorps antinucléaires.....	51
3.2.4. Les autres anticorps.....	52
3.3. Examen du liquide synovial et typage génétique.....	52
4. Signes radiologiques.....	52
5. Critères diagnostiques.....	54
IX. Traitements de la PR.....	55
1. Objectifs thérapeutiques.....	55
2. Traitements médicamenteux.....	55

2.1. Traitements à visée symptomatique.....	55
2.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	56
2.1.2. Corticothérapie générale.....	56
2.1.3. Les antalgiques.....	58
2.2. Traitements de fond conventionnels.....	58
2.2.1. Le méthotrexate (MTX).....	59
2.2.2. Léflunomide (LEF).....	60
2.2.3. La sulfasalazine (SZP).....	60
2.2.4. Les antipaludéens de synthèse (APS).....	61
2.2.5. Les sels d'or.....	62
2.2.6. La D-pénicillamine (DP) et la tiopronine.....	62
2.2.7. La ciclosporine.....	63
2.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de la PR.....	63
2.3.1. Les inhibiteurs de TNF α	64
2.3.2. Les autres biothérapies.....	68
2.3.2.1. L'antagoniste du récepteur de l'interleukine1	69
2.3.2.2. L'abatacept.....	69
2.3.2.3. Le rituximab.....	69
2.3.2.4. Autres molécules en développement.....	70
3. Traitements non médicamenteux.....	71
3.1. Rééducation.....	71
3.2. Traitement chirurgical.....	71
3.3. Aide psychosociale.....	72
Conclusion	
Résumé	
Liste des références	

Liste des abréviations

- ACPAs** : Anticorps Anti-Protéines Citrullinées
- Anti-CCP** : Anti-Peptides Cycliques Citrullinés
- AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ACR** : Association des Rhumatologues Américains
- ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique
- APS** : Anti Paludéen de Synthèse
- BCR** : B-Cell Receptor ou (Le récepteur du lymphocyte B)
- bFGF** : Fibroblast Growth Factor
- CD** : Cellules Dendritiques
- CPA** : Cellules Présentant l'Antigène
- CRP** : Protéine C- Réactive
- DMARD** : Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs
- EBV** : Virus d'Epstein Barr
- ELAM** : Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule
- ELISA** : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- Fc** : Fragment constante
- FCγR** : Récepteur de type γ du Fc des immunoglobulines
- FR** : Facteur Rhumatoïde
- HAQ** : Health Assessment Questionnaire
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HLA** : Human Leukocyte Antigen
- HSP** : Heat Shock Proteins (Protéine de choc thermique)
- IFN-γ** : Interféron γ
- Ig** : Immunoglobuline
- IL** : Interleukine
- ICAM** : Inter Cellular Adhesion Molecule (molécule d'adhésion intracellulaire)
- IPP** : Inter-Phalangiennes Proximales

Liste des abréviations

- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- LB** : Lymphocyte B
- LT** : Lymphocyte T
- LTh** : Lymphocyte T helper
- MCP** : Les articulations Métacarpo-Phalangiennes
- MTP** : Les articulations Métatarso-Phalangiennes
- NFS** : La Numération de la Formule Sanguine
- NK** : Cellule Natural Killer
- PAF** : Platelet Activating Factor
- PN** : Polynucléaire Neutrophile
- PR** : La Polyarthrite Rhumatoïde
- RANK**: Receptor Activator of Nuclear factor (NF)-KB
- RANKL**: RANK Ligand
- STAT-4**: Signal Transducer and Activator of Transcription
- TCR** : T-Cell Receptor (ou récepteur des lymphocytes T)
- TGF**: Transforming Growth Factor
- TLR**: Toll Like Receptor
- TNF- α** : Tumor Necrosis Factor- α
- TRAF** : Receptor Associated Factor
- VCAM** : Vascular Cell Adhesion Molécule
- VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- VS** : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Fig.1 : Articulation normale	04
Fig. 2 : Le rôle des cellules immunitaires dans la PR	05
Fig.3 : les multi-facteurs déclenchant la PR.....	06
Fig.4 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR	17
Fig.5 : Migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale.....	19
Fig. 6 : Principaux effecteurs de l'infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde.....	20
Fig.7 : Effets systémiques et locaux du TNF α	26
Fig.8 : Effets du TNF α dans la pathogénie de la PR	27
Fig. 9 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main.....	33
Fig.10 : Ténosynovite des extenseurs des doigts.....	33
Fig.11 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde.....	35
Fig.12 : Déformation en "coup de vent"	36
Fig.13 : Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts	37
Fig.14 : Mécanismes des déformations des doigts. A : balance tendineuse normale B: doigt « en maillet »;C: doigt « en col de cygne »;D: déformation « en boutonnière ».....	37
Fig.15 :L'atteinte des pieds	38
Fig.16 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker.....	39
Fig.17 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale.....	40
Fig.18 : Arthrite IPP (3ème, 4ème, 5ème rayons= aspect des doigts en fuseau).....	44
Fig.19 : Squeeze test pression latérale des MCP.....	45
Fig.20:PR débutante, radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2ème, 3ème et 4ème MCP.....	52
Fig.21 :Aspect radiographique typique d'une PR évoluée ; importantes lésionsbilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP.....	53
Fig.22 : Physiopathologie et principales cibles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde.....	64
Fig.23 :L'explosion des biothérapies... un monde après les anti-TNF.....	71

Liste des tableaux

Tableau.1 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps anti fillagrine ou anti protéine citrullinée et anti périnucléaires au cours de la PR..... 47

Tableau.2 : Critères de classification d'une PR selon l'ACR52

Tableau.3 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....55

Tableau.4 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance.....57

Tableau.5 : Mécanismes d'action des anti-TNF- α 64

Tableau.6 : Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti TNF α65

Tableau.7 : Contre-indications à l'utilisation des traitements anti TNF α66

Produced with Scantopdf

Introduction

Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme, ou "auto-antigènes". Une des maladies la plus fréquentes : la polyarthrite rhumatoïde.

Le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis d'agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Les maladies auto-immunes surviennent quand cette tolérance se rompt. Le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions.

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) demeure un rhumatisme inflammatoire préoccupant de part sa fréquence et ses conséquences en termes de destructions articulaires, de perte de fonction et de l'handicap, d'altération de la qualité de vie des patients, mais aussi en termes d'augmentation de la mortalité, du moins pour certaines formes de la maladie.

Sur le plan épidémiologique sa prévalence a été estimée à moins de 1% (0,1 à 0,62%), le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée (Combe, 2007).

Cependant la polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation. Elles peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées (Morel *et al.*, 2004).

Introduction

Parmi les maladies rhumatismales, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est certainement l'une de celles qui a connu le plus de nouveautés, de progrès, au cours des 20 dernières années. Ceci a commencé au cours des années 1980, par une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, avec notamment identification de cibles cellulaires ou biologiques, pouvant justifier notamment des interventions thérapeutiques.

Secondairement, à partir de cette meilleure connaissance des mécanismes de la maladie, des traitements ciblés, essentiellement des biothérapies, ont été développés et ont apporté des progrès thérapeutiques que l'on n'aurait certainement pas pu imaginer il y a 2 décennies. Parallèlement à ces progrès physiopathologiques et thérapeutiques, les concepts de diagnostic et de prise en charge ont également évolué de manière importante grâce la plupart du temps à des validations scientifiques indiscutables. Ceci a permis de développer des stratégies thérapeutiques qui ont modifié profondément le visage de cette maladie, d'améliorer très significativement son diagnostic et de permettre d'avoir des objectifs de prise en charge actuellement très élevés comme par exemple la mise en rémission des patients ou la prévention des lésions radiographiques (Combe, 2007).



II. DEFINITION

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).

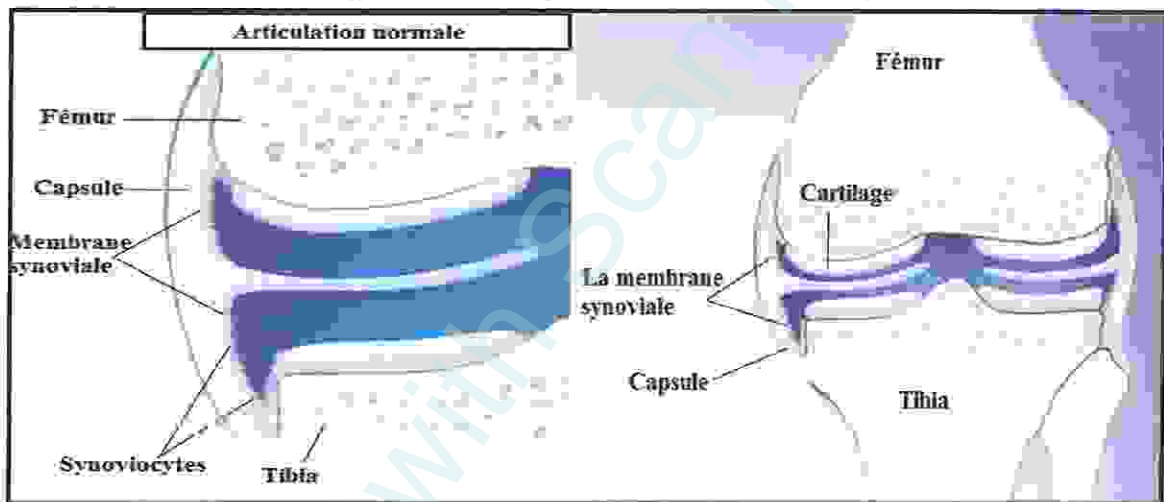


Fig.1 : Articulation normale (Ernist *et al.*, 2001).

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 épaissement de cette membrane que l'on appelle pannus synovial (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).

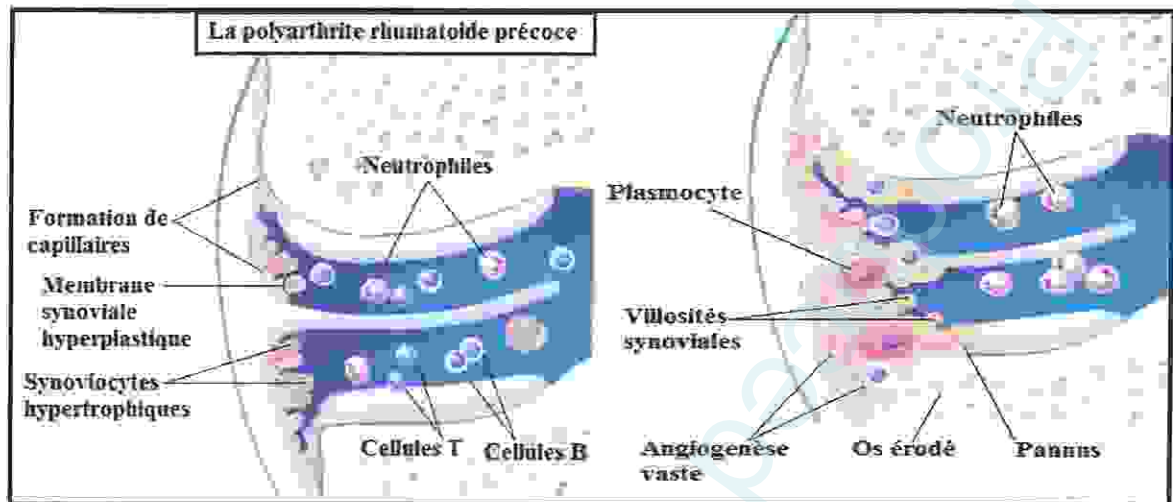


Fig.2: Le rôle des cellules immunitaires dans la PR (Ernist *et al.*, 2001).

III. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PR

La première description de la PR en France date du XVII^e siècle, alors que les observations antérieures ont pu être faites dans des populations d'Amérique.

Aussi, certains auteurs émettent-ils l'hypothèse que la PR pourrait être secondaire à la découverte du Nouveau Monde (Aouidat et El maghraoui, 2006).

La PR est une pathologie qui touche toutes les races et ethnies où elle a été recherchée mais sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiées (Sany, 2003).

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent souvent des résultats divergents en raison de l'hétérogénéité de la maladie, de l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques de la PR au début de la maladie et de l'évolution des critères de classification internationaux. Mais ces études permettent d'évaluer la prévalence de la maladie autour de 0,5 à 1%. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.



La PR elle peut débuter chez le sujet âgé ou chez l'enfant, mais par définition, la dénomination de PR ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de Still) (Contagrel et Mazieres, 1998).

Pour les pays d'Europe occidentale la fréquence de la PR est estimée entre 0,2% et 0,8% de la population adulte.

En Afrique, la prévalence de la PR est classiquement estimée entre 0,1 et 0,3%.

Une étude épidémiologique menée en 2001 en France établit un taux de prévalence à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes) soit environ 200 000 personnes.

En Espagne, la prévalence de la pathologie est estimée à 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme. Tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes (Symmons *et al.*, 2002).

Aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme.

Environ 70 000 personnes souffrent en Suisse d'une arthrite rhumatoïde, pour une prévalence de 1%.

Dans certaines tribus nord-américaines (Yakima, Chippewa, Inuit), la prévalence est très élevée, pouvant atteindre 5,3 %.

En Asie, elle varie de 0,3 à 0,8 %.

En Maroc sa prévalence étant d'environ 0,7% de la population (soit environ 200000 patients) (Aouïdat et El Maghraoui, 2006).

En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, la prévalence a récemment été estimée à 0,15% (Bengana *et al.*, 2014).

La guérison est possible surtout au début de la maladie. Les détériorations radiologiques concernant 80% des patients, sont précoces et rapides au cours des 2 à 3 premières années d'évolution. Le handicap à long terme est sévère et l'espérance de vie des polyarthritiques est raccourcie.



Actuellement plusieurs études témoignent d'une diminution récente de l'incidence de la PR, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, ce qui pourrait être lié au développement de la contraception orale ou à une amélioration des conditions d'hygiène de vie avec diminution de nombreuses maladies infectieuses. Mais cette baisse pourrait aussi n'être qu'un artefact lié aux difficultés méthodologiques des études épidémiologiques.

Cette maladie pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades se voient obligée d'arrêter toute activité professionnelle en moins de 5 ans après le début de la maladie, et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans.

La durée de vie des malades atteints est en moyenne réduite de 5 ans (Mazières *et al.*, 1999).

IV. ASPECT ETIOLOGIQUE DE LA PR

Malgré les nombreuses études menées depuis des décennies, l'étiologie de la PR n'est pas établie. La PR étant une maladie poly-factorielle, les travaux s'orientent principalement vers la recherche de facteurs génétiques, de facteurs immunologiques (troubles de l'immuno-régulation et de l'auto-immunité), et de facteurs environnementaux (principalement des agents infectieux persistants ou déclenchants), des facteurs psychologiques et hormonaux sont également évoqués (Fig.3).

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (Morel *et al.*, 2004).

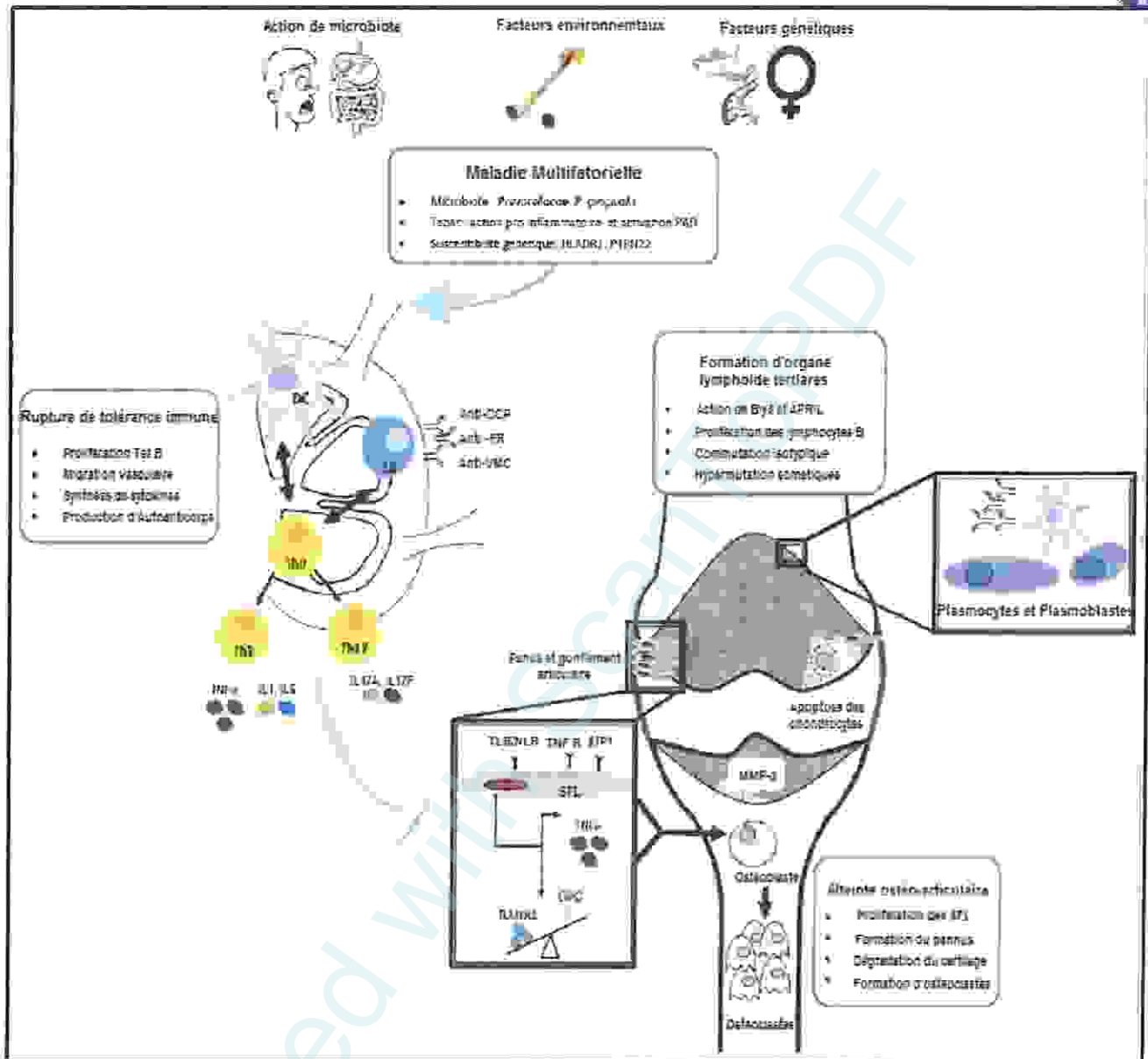


Fig.3 : les multi-facteurs déclenchant la PR (Dumontet *et al.*, 2012).

1. 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 humaines leucocytes antigène (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*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 (Ghozlani *et al.*, 2012).

Trois principaux modèles ont été proposés :

- L'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide du soi et favoriser dans le thymus la persistance d'un clone de lymphocytes T auto réactifs par sélection clonale positive ; ce clone T auto réactif pourrait dans certaines conditions être activé et déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide du soi.
- L'épitope partagé se lierait spécifiquement avec l'antigène responsable de la PR ; une étude récente a montré une affinité de l'épitope partagé pour les peptides citrullinés qui représentent un groupe de peptides candidats à l'initiation de la PR.
- L'épitope partagé interagirait avec un peptide antigénique exogène mais ayant une structure voisine à un peptide du soi. Cette théorie dite du « mimétisme moléculaire » a été observée pour une glycoprotéine du virus Epstein-Barr (gp110), mais aussi pour la protéine ADN-J d'*Escherichia coli* et les protéines de choc thermique (*heatschockproteins*) [HSP] pour (les Anglo-Saxons).

L'implication des allèles HLA-DRB1*04 et DRB1*01 dans la PR est également soulignée par l'association étroite entre ces allèles et la sévérité de la maladie.

L'allèle HLA-DRB1*04 est pratiquement constamment retrouvé dans les PR agressives, avec des dégradations ostéoarticulaires plus précoces et plus importantes.

L'allèle HLA-DRB1*01 semble également associé aux PR sévères, mais plus faiblement. Le nombre d'allèles à risque dans le génotype du patient est corrélé avec la sévérité de la PR.

La notion d'effet dose a été développée par les travaux de Weyand qui montrent que les patients homozygotes pour DRB1*04 ont un risque de développer une PR plus sévère que les sujets hétérozygotes pour cet allèle.



D'autres polymorphismes génétiques ont été décrits pour des gènes impliqués dans la présentation antigénique comme $HLADM$, ou le récepteur $FC_{\gamma}R_{III}$ des Ig, mais aussi pour des gènes codant pour des cytokines comme le tumor necrosis factor (TNF_{α}), les interleukines (IL) 1b, 4 et 10.

Ces polymorphismes génétiques représentent des facteurs pronostiques de sévérité. Ainsi, le polymorphisme du gène codant pour l'IL1b est associé à des PR plus érosives tandis que le polymorphisme du gène codant pour l'IL4 est associé à des PR moins destructrices (Morel *et al.*, 2004).

• Les gènes codant pour les cytokines

Un polymorphisme des gènes codant pour les cytokines a été mis en évidence. Il est susceptible de modifier la quantité de cytokine produite et/ou leur structure (et donc leur activité).

Ainsi, il peut être envisagé l'hypothèse que les patients atteints de PR présentent un phénotype de faible répondeur Th2 (cytokines anti-inflammatoires) et/ou fort répondeur Th1 (cytokines pro-inflammatoires) (Villano *et al.*, 2003).

• Autres facteurs génétiques

Les gènes codant pour le système HLA ne sont pas les seuls à jouer un rôle dans la prédisposition génétique à la PR :

- Plus récemment, plusieurs études ont mis en cause un gène codant pour une tyrosine kinase impliquée dans l'activation des lymphocytes T qui constituerait le deuxième facteur génétique le plus important après le système HLA dans la prédisposition à la PR. Certains allèles de ce gène PTPN22, serait corrélé à l'apparition d'une PR avec anticorps anti-CCP. Ce gène semble donc influencer l'apparition de la maladie mais aussi sa sévérité et son évolution (Lie *et al.*, 2007).
- Le gène STAT-4 (signal transducer and activator of transcription), joue un rôle important dans la médiation des réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et dans la différenciation des lymphocytes T auxiliaires.

Une étude menée sur 140 patients atteints de PR, a mis en évidence que l'allèle T de ce gène constitue aussi un facteur de susceptibilité à la PR (Ben Hamad *et al.*, 2011).



- Certaines variantes génétiques des gènes TRAF1 et C5 sont également associés à une augmentation du risque de présenter une PR avec anticorps anti-CCP. Le TRAF1 code pour un récepteur du TNF α tandis que le C5 code pour une protéine du système du complément.

De nombreux autres gènes sont supposés intervenir dans la susceptibilité génétique de la PR, parmi lesquels nous pouvons citer ceux codant pour les immunoglobulines, pour les séquences régulatrices du TNF α , pour le système de l'apoptose ou encore les gènes des récepteurs des lymphocytes T (TCR) (Baclé, 2012).

2. Facteurs hormonaux

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

Les études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risques 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.

En effet, une étude portant sur 187 femmes qui avaient développé une PR après la première grossesse montre que celles qui avaient allaité leur enfant ont un risque cinq fois supérieur d'avoir une PR (Morel *et al.*, 2004).

La production des glucocorticoïdes endogènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux de PR.

La synthèse endogène de cortisol semble aussi anormalement basse chez les patients atteints de PR.

Cet axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lorsqu'il est stimulé, par exemple par un stress physique ou psychologique, entraîne également la production d'androgènes surrénaliens (comme la DHEA) précurseurs des hormones stéroïdiennes (testostérone, œstrogènes et progestérone).



De nombreuses études mettent en évidence une diminution des taux sériques de DHEA et surtout de DHEAS (ou sulfate de déhydroépiandrostérone) chez les femmes atteintes de PR. Cette diminution semble d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie était précoce. De plus, cette déficience en androgène surrénalien semble aussi se retrouver plusieurs années avant même l'apparition de la pathologie, constituant ainsi un facteur de prédisposition.

Les conclusions de ces études sont corrélées par le fait que les femmes prenant une contraception orale (mimant sur les taux hormonaux d'une pseudo-grossesse) ou un traitement hormonal substitutif semblent retarder le déclenchement et diminuer la sévérité de la maladie.

Chez les hommes atteints de PR, ce serait la diminution du taux sérique de testostérone, plutôt que de DHEAS, qui constituerait un facteur prédisposant ou déclenchant.

Notons qu'il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire (neuro-peptides).

Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire (Husson *et al.*, 2003).

En effet, un déficit en androgènes surrénaliens semble favoriser l'expression des lymphocytes T « helpers » de type 1 (LTh1) responsables de l'immunité à médiation cellulaire et de la production d'interleukine IL-2 entraînant une prolifération lymphocytaire.

La prolactine, sécrétée en grande quantité lors de l'allaitement, oriente également préférentiellement la différenciation lymphocytaire vers le type LTh1 expliquant ainsi, au moins en partie, les poussées de la PR lors de l'allaitement. A l'inverse, l'augmentation des taux de glucocorticoïdes et de progestérone comme par exemple pendant la grossesse, vont favoriser le « Switch » des lymphocytes T « helpers » du type 1 vers le type 2 limitant ainsi la réponse immunitaire cellulaire et favorisant la sécrétion d'interleukine anti-inflammatoire comme l'IL-4 ou encore l'IL-10 (Sternberg, 2001).

De plus, les androgènes comme la testostérone sont capables d'induire l'apoptose de différents types cellulaires tandis que d'une manière générale, les œstrogènes favorisent la prolifération cellulaire et offrent une relative protection aux cellules face aux mécanismes d'apoptose.



Ainsi, un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien responsable d'une diminution des sécrétions d'androgènes surrénaliens et dans une moindre mesure des glucocorticoïdes endogènes, constitue un facteur prédisposant à la PR ou semble tout au moins corrélé à un déclenchement plus précoce de la maladie (Baclé, 2012).

3. Facteurs immunologiques

La PR est également une maladie auto-immune, Il semblerait que la maladie se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée. Plusieurs facteurs immunologiques sont supposés être impliqués dans l'apparition de la pathologie comme par exemple l'excès d'expression des antigènes HLA de classe II sur les cellules. Un dérèglement du réseau idiotypique est également mis en cause (Sany, 2003).

Ce réseau constitue un moyen de régulation des anticorps circulants et donc de la réponse humorale, puisque selon la théorie de Jerne, tout anticorps du soi est en fait reconnu comme étant un antigène par d'autres anticorps du soi. Cette réaction en cascade se fait par l'idiotype qui est un épitope propre à tous les anticorps issus d'un même clone situé à proximité du fragment Fab de l'anticorps.

Dans la synoviale rhumatoïde, on constate un important infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire, de type Th1, majoritairement constitué de lymphocytes T CD4 associés à quelques lymphocytes T CD8. On trouve près de ces lymphocytes des cellules dendritiques d'origine myéloïde ou lymphoïde. Celles qui sont d'origine lymphoïde sont porteuses des marqueurs CD8 et d'antigènes HLA de classe II. Elles induisent une réponse Th1. Celles qui sont d'origine myéloïde sont CD86 et induisent une réponse de tolérance vis-à-vis de l'antigène. Les cellules dendritiques portent également à leur surface des molécules de co-stimulation de la famille B7 qui, en liant aux molécules CD28 des lymphocytes T, constituent le deuxième signal de la réponse immunitaire.

La synoviale rhumatoïde contient aussi des lymphocytes T régulateurs CD4⁺, CD25⁺ qui sont des cellules éduquées par les cellules dendritiques pour envoyer des messages de régulation. Sont également présents, des lymphocytes T CD4⁺, CD28⁺ qui sont cytotoxiques, jouant notamment un rôle dans la chronicité des lésions.

Activés directement par contact avec les monocytes, ils sont à l'origine d'une sécrétion des grandes quantités de TNF α retrouvées dans l'articulation.



L'infiltrat cellulaire synovial comporte également des lymphocytes B qui peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter des immunoglobulines (IgG) et des facteurs rhumatoïdes ainsi que d'autres anticorps (Grilo, 2007).

Des auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G, les facteurs rhumatoïdes (FR), sont sécrétés dans le sang et le liquide synovial de 80 % des patients atteints de PR.

Ces PR sont dites " séropositives ". De fortes concentrations de FR sont corrélées à une PR plus sévère au niveau des articulations et des nodules sous-cutanés.

Cependant, les FR ne sont pas responsables de la PR. En effet, le FR est sécrété dans d'autres affections caractérisées par une stimulation antigénique chronique (endocardite d'Osler, tuberculose, syphilis, leishmaniose, viroses, toxicomanie intraveineuse et cirrhose). De plus, les FR sont parfois retrouvés chez des sujets sains, généralement âgés.

Le rôle d'autres facteurs immunologiques est également étudié : anomalie de la clairance ou de la solubilisation des complexes immuns, dysrégulation du réseau idiotypique. (Husson *et al.*, 2003).

4. Facteurs d'environnement

Les variations de prévalence de la PR entre différentes zones géographiques suggèrent la présence de facteurs environnementaux. Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (*E. coli*) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur le terrain génétiquement prédispose pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation (Meyer, 2011).

✓ Le tabac

Une méta-analyse des données de la littérature scientifique publiée en 2010 met en évidence un risque relatif significativement supérieur de développer une PR chez les fumeurs et chez les ex-fumeurs par rapport aux patients non-fumeurs.

Tout à fait logiquement, le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme.



Il est également suggéré que le tabac soit responsable d'interactions avec les allèles HLA DRB1 codant pour l'épitope partage et influence certaines réponses immunologiques. En effet, les fumeurs portant ces allèles de susceptibilité sont plus exposés à la maladie et présentent un risque supérieur de développer des anticorps anti-peptide cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP) et des facteurs rhumatoïdes (Bang *et al.*, 2010).

✓ Les agents infectieux

Le virus EBV a des propriétés d'activateur polyclonal des lymphocytes B. Les lymphocytes T de PR, semblent déficients pour contrôler la prolifération des lymphocytes B déclenchée par l'EBV.

Les mycobactéries ont été incriminées par l'intermédiaire de protéines du choc thermique, HSP 65kD, susceptibles de déclencher une réponse proliférative T croisée avec certaines protéines du choc thermique des chondrocytes humains.

Diverses bactéries d'autre nature produisent aussi différentes HSP, telle DNAJ, capables de reconnaître certaines molécules HLA de classe II DRB1*0404.

Les super-antigènes bactériens peuvent stimuler de nombreux clones T dont certains sont particulièrement représentés dans les synoviales de polyarthrite rhumatoïde.

Certaines bactéries de la flore buccale produisent une peptidyl arginine déiminase (PAD) capable de citrulliner les protéines riches en arginine. Les protéines citrullinées antigéniques pourraient susciter la production d'anticorps correspondants (ACPA)

Porphyromonas gingivalis est associé aux parodontopathies, affection fréquente dans la PR. Elle produit une PAD capable de citrulliner les protéines humaines (Aouidat et El Maghraoui, 2006).

5. Facteurs psychologiques

Sont parfois retrouvés : Dans 20 à 30 % des cas, on constate qu'elle survient après un événement marquant tel un deuil, une séparation, un accouchement, une intervention chirurgicale. Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophysosurrenalien qui, comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à un « stress » (Sany, 2003).



V. PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est une maladie non-spécifique d'organe. Elle comporte toutefois une atteinte articulaire quasi-constante tandis que les atteintes extra-articulaires sont variables et inconstantes. Bien que les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques de la PR soient très importants, la complexité des acteurs mis en jeu et de leurs interactions soulèvent encore de nombreuses interrogations.

Les avancées scientifiques faites dans ces domaines ont ainsi permis la mise au point de thérapies ciblées qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la PR. Afin de bien comprendre l'immunopathologie de la PR, il est nécessaire de différencier les mécanismes responsables des lésions articulaires (d'origine cellulaires et humorales) de ceux engendrant les lésions extra-articulaires (Baclé, 2012).

1. Mécanismes lésionnels

Les mécanismes lésionnels ne sont pas complètement connus. L'atteinte est celle de la membrane synoviale, réalisant une synovite. Cette synovite est à l'origine des lésions du cartilage et des tendons, ces lésions sont généralement irréversibles.

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices découlent de 4 types de mécanismes:

- ❖ **Mécanismes enzymatiques non spécifiques** par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéines dont les collagénases) qui dégradent le cartilage.
- ❖ **Mécanismes immunologiques à médiation humorale** avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG); d'anticorps anti-peptides citrullinés.
- ❖ **Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire** avec hyperactivité des lymphocytes T CD4+ (inducteurs) dans la membrane synoviale.
- ❖ **Mécanismes faisant intervenir diverses cytokines**, en particulier IL-1, TNF- α et IL-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromelysines), IL-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines pro inflammatoires, TNF- α et IL-1, jouent un rôle essentiel dans l'activation des collagénases (Gabay, 2004).



2. Immunopathologie des lésions articulaires

Il existe au cours de la PR une synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu entraînant une prolifération synoviale pseudo-tumorale avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéo-cartilagineuse (Sany, 2003).

Le processus immunopathologique de la maladie peut être découpé arbitrairement en 4 phases (Fig. 4) :

- Phase d'initiation.
- Phase de recrutement et d'inflammation (avec migration cellulaire, infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde et dysrégulation des cytokines).
- Phase de prolifération synoviale et de destruction articulaire.
- Phase de réparation articulaire (Husson *et al*, 2003).

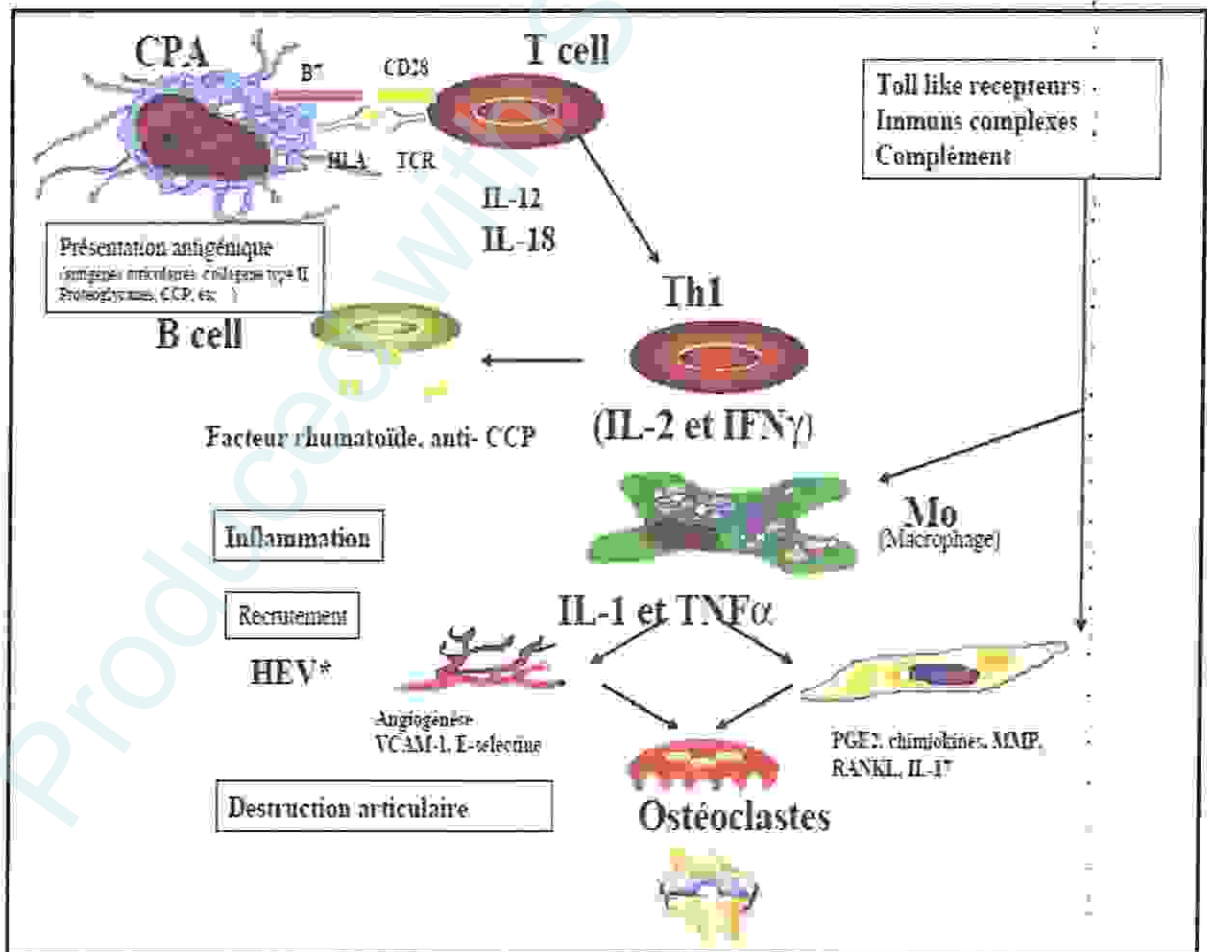


Fig.4. Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR (Combe, 2007).



Ce découpage est artificiel car différentes phases peuvent se dérouler en même temps sur différents sites d'une même articulation. (Baclé, 2012).

2.1. Phase d'initiation

La phase d'initiation est la moins bien connue à ce jour. Les différents facteurs favorisant l'apparition de la PR exerceraient à ce niveau leurs influences. Les lymphocytes T (LT) CD4 et les mécanismes de l'immunité innée joueraient un rôle prépondérant dans cette initiation.

Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4 par des molécules du système HLA de classe II (comme DR4 ou DR1 par exemple) situés sur une cellule présentatrice d'antigène (ou CPA).

C'est le complexe formé par la molécule HLA de classe II, l'antigène et le TCR du lymphocyte T qui est considéré comme initiateur de la physiopathologie de la PR. Les lymphocytes T actifs vont stimuler d'autres types cellulaires et sécréter l'interféron γ (IFN- γ) ainsi que l'interleukine 2 (IL2) participant donc à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire. L'IL2 et l'IFN- γ sont à l'origine de l'activation des macrophages, fibroblastes et lymphocytes B eux-mêmes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'inflammation et plus tardivement la dégradation ostéo-cartilagineuse.

L'antigène présent par les CPA est inconnu à ce jour. Il pourrait être d'origine exogène ou endogène. Cependant la très grande spécificité des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées laisse supposer que cet antigène est probablement riche en résidus citrullinés (Radideau *et al.*, 2010).

Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (Combe, 2007).

2.2. Phase de recrutement et d'inflammation

Les premiers signes de l'inflammation surviennent très rapidement après le déclenchement de la pathologie. A l'inverse de la phase d'initiation, cette seconde étape est principalement dépendante de l'immunité acquise. Le recrutement cellulaire et l'inflammation au niveau de la synoviale rhumatoïde s'explique par trois phénomènes majeurs, la migration cellulaire du sang vers l'articulation, l'infiltrat cellulaire de la synoviale et la dysrégulation des cytokines.



2.2.1. Migration cellulaire

L'apparition de la synovite passe par le recrutement de leucocytes (lymphocytes T et B, monocytes, polynucléaires neutrophiles) et la migration de ces éléments du sang vers la membrane synoviale.

Ainsi, très précocement au cours de la PR, une néo-vascularisation de la synoviale se développe. Ce phénomène s'observe également dans certaines affections tumorales.

L'angiogenèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs comme l'angiostatine, l'endothéline, le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou encore le bFGF (fibroblast growth factor b).

Les éléments figurés du sang adhèrent à l'endothélium des capillaires de la membrane synoviale et traversent la paroi endothéliale. Cette migration et l'attraction des lymphocytes dans l'articulation se fait grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) ou encore ELAM (endothelial-leukocyte adhesion molecule) (Baclé, 2012) (Fig. 5).

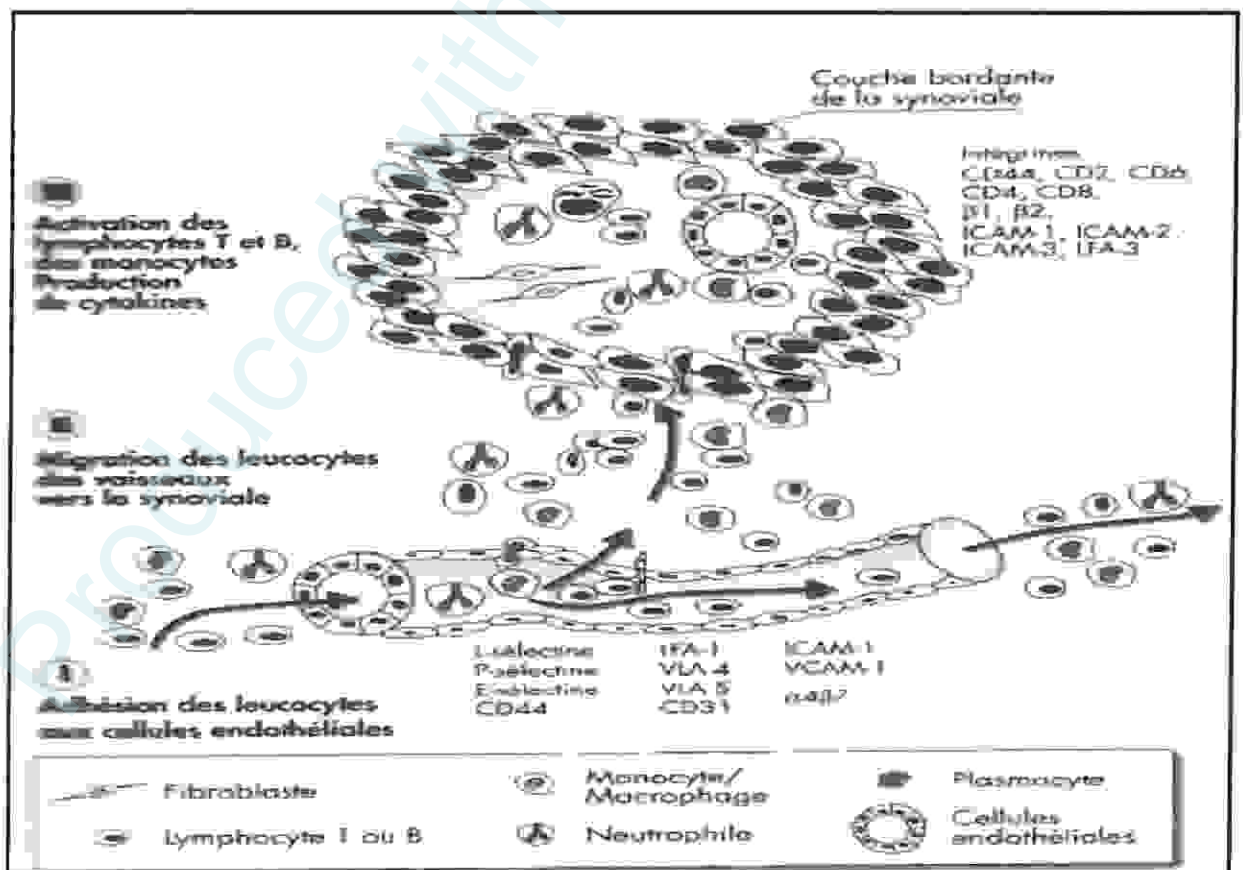


Fig.5 : Migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale (Saury, 2003).



La synoviale rhumatoïde ainsi constituée est principalement constituée de lymphocytes T, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles (Baclé, 2012).

2.2.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

L'infiltrat ainsi constitué au niveau de la membrane synoviale est responsable de l'inflammation articulaire et donc des premiers signes cliniques de la pathologie.

De nombreux types cellulaires sont présents au niveau de la synoviale rhumatoïde, les principaux étant les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages, les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules souches mésenchymateuses. Les interactions extrêmement complexes entre tous ces types cellulaires ne sont pas parfaitement expliquées par les connaissances scientifiques actuelles. Le schéma suivant illustre de façon simplifiée les principaux effecteurs et mécanismes mis en jeu dans l'infiltrat cellulaire de la synoviale rhumatoïde (Fig. 6) (Radideau *et al.*, 2010).

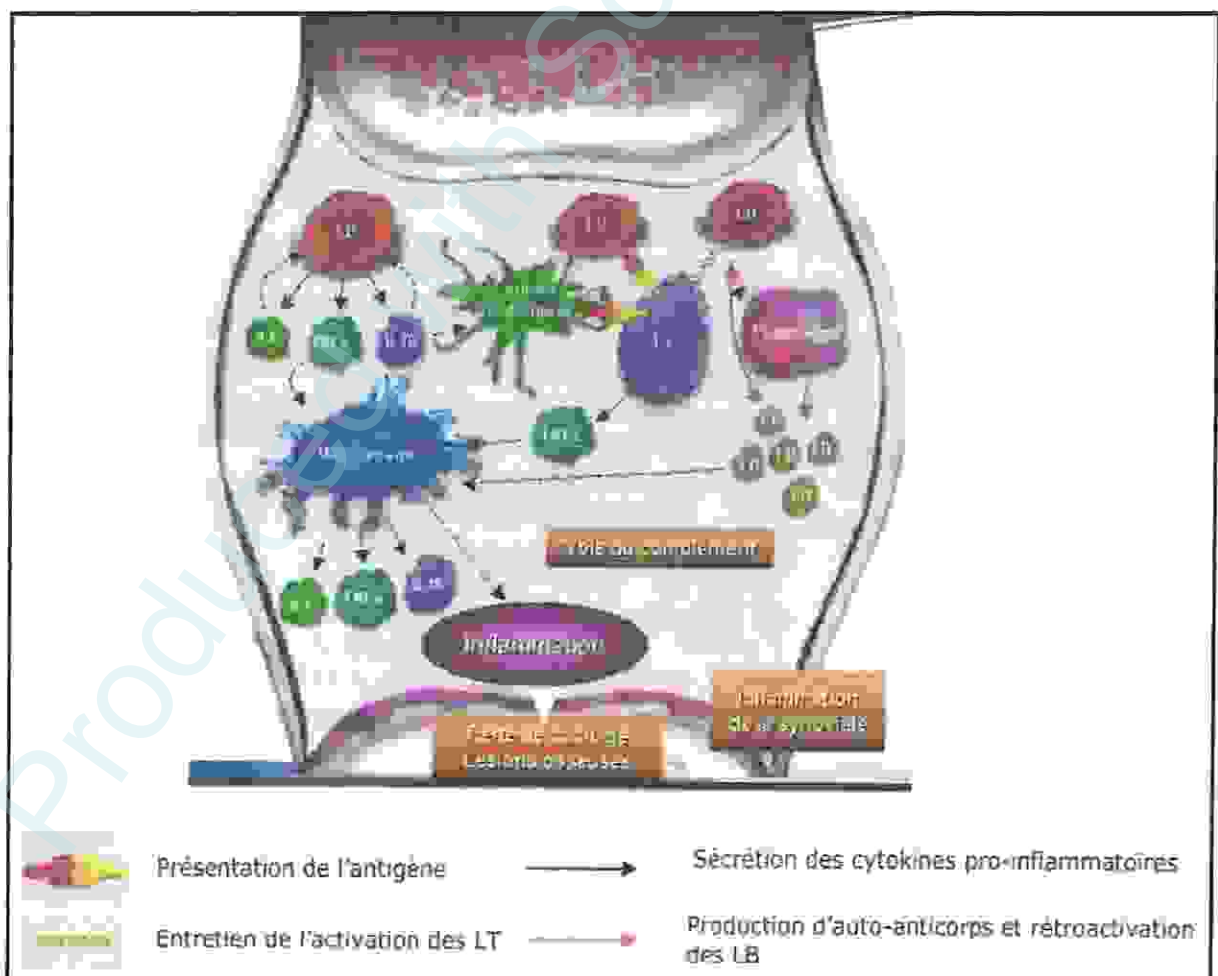


Fig.6 : Principaux effecteurs de l'infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde (Radideau *et al.*, 2010).



➤ Les lymphocytes T (ou LT)

Les lymphocytes T ont un rôle principal dans la phase initiatrice et dans la formation de l'infiltrat cellulaire par leur grande capacité à activer les autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou encore les macrophages. La cascade d'activation des cellules immunitaires du synovial rhumatoïde est dépendante de l'activation des LT. Cette activation des LT se fait en deux étapes:

- ✓ **1er signal.** interaction entre la molécule HLA de classe II de la CPA, l'antigène et le récepteur TCR du LT. Ce signal que nous avons déjà vu est celui responsable de la phase d'initiation.
- ✓ **2ème signal :** interaction entre les molécules CD40 et B7 de la CPA avec la molécule CD28 du LT. Ce deuxième signal est systématiquement secondaire au premier. L'absence de ce deuxième signal aboutit à l'induction d'une tolérance de l'antigène (Combe, 2007).

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4⁺ ; CD45RO.

Ce sont des LTh (lymphocytes T « helpers ») mémoire qui ont déjà rencontré un antigène. Ils vont se différencier en 4 sous-types différents selon la réponse immunitaire qu'ils induisent et les cytokines qu'ils secrètent :

- **LTh1:** ils sont pro-inflammatoires et secrètent l'IL-2 et l'IFN- γ . Ces LTh1 activent aussi les LT cytotoxiques.
- **LTh2 :** ils secrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 qui sont des interleukines majoritairement anti-inflammatoires. Les LTh2 activent aussi les lymphocytes B.
- **LTh reg :** ils sont anti-inflammatoires et capables d'induire la tolérance vis-à-vis d'un antigène.
- **LTh 17:** ils produisent l'IL-17 impliquée dans la destruction ostéo-articulaire ainsi que l'IL-21 et l'IL-22 qui sont pro-inflammatoires. Ces LTh 17 assurent aussi le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Les LT présents dans la synoviale sont majoritairement de type LTh1 et dépassent ainsi l'action régulatrice des LTh reg, notamment leur capacité à bloquer le 2ème signal d'activation (Sany, 2003).



En plus des LT auxiliaires (dits LT « helpers »), plusieurs autres populations de LT jouent un rôle dans l'immunopathologie des lésions articulaires :

- **LT CD8** : qui sont les lymphocytes T cytotoxiques induisant la mort cellulaire. Ces lymphocytes sont indépendants du 2ème signal d'activation des LT vu précédemment.
- **LT CD4⁺ ; CD28** : qui sont cytotoxiques également. Ces LT sont plus souvent connus sous le nom de cellule « Natural Killers » ou NK. Ces lymphocytes n'ont pas besoin du 2ème signal d'activation pour être effective. Ces cellules NK sont aussi responsables de lésions viscérales de la PR et en partie de l'augmentation de la fréquence des accidents vasculaires chez les patients polyarthritiques puisqu'ils jouent un rôle dans la rupture des plaques d'athérome.
- **LT cK** : qui représente des sous-populations particulières de LT. Ils jouent notamment un rôle dans la chronicité des lésions de la PR et sont à l'origine d'une sécrétion importante de TNF α (Baclé, 2012).

➤ Les lymphocytes B (ou LB)

Les LB jouent un rôle très important dans l'immunopathologie des lésions articulaires de la PR

Ils sont principalement secondaires au recrutement induit par les LT mais d'autres signaux cellulaires peuvent les activer:

- ✓ **1er signal** : Reconnaissance de l'antigène par le BCR (B cell receptor) du LB.
- ✓ **2ème signal** : Interaction entre LT et LB selon le même principe que l'interaction des LT avec les CPA. Ce signal est dépendant du 1^{er}.
- ✓ **3ème signal** : C'est un signal cytokinique indépendant du 1er. Ce sont par exemple les cytokines produites par les LTh2 qui induisent l'activation des LB par ce processus.
- ✓ **4ème signal** : Co-stimulation des LB par différentes molécules de l'immunité innée notamment les TLR (Toll-Like receptor) (Raissouni *et al.*, 2005).

Les LB ainsi activés vont se différencier en plasmocytes capables de sécréter de nombreuses immunoglobulines. Parmi ces anticorps nous pouvons citer les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP, ou encore certains anticorps spécifiques du collagène de type II.



Les LB activés sécrètent également de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α .

➤ *Les cellules dendritiques*

Ces cellules ont deux origines possibles, ce qui détermine leur activité :

- ✓ Les cellules dendritiques d'origine lymphoïde induisent une réponse immunitaire de type Th1 et sécrètent l'IL-12.
- ✓ Les cellules dendritiques d'origine myéloïde qui induisent une tolérance vis-à-vis de l'antigène.

Les cellules dendritiques en plus d'être d'excellentes CPA, sont aussi porteuses à leur surface des molécules de co-stimulation B7 qui sont responsables du deuxième signal d'activation des LT par leurs interactions aux molécules CD28 de ces derniers (Kusunoki *et al.*, 2010).

➤ *Les macrophages et synoviocytes fibroblastiques*

Ces cellules sont principalement retrouvées à l'interface entre le pannus synovial et le cartilage. Elles sont activées par les LT.

Les macrophages et fibroblastes sécrètent des chimiokines qui entretiennent l'inflammation et le recrutement cellulaire par chimiolactisme. Ces chimiokines vont entrer autre stimuler les LT_{h1}.

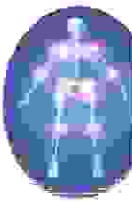
Les macrophages de la synoviale constituent la principale source d'IL-1 et de TNF α au niveau de l'articulation. Ils sécrètent également le PAF (platelet activating factor) qui est pro-inflammatoire.

Les synoviocytes quant à eux, seront principalement impliqués dans l'apparition du pannus et des lésions ostéo-cartilagineuse (combe, 2007).

➤ *Les polynucléaires neutrophiles (ou PN)*

Les PN sont plus particulièrement situés dans le liquide synovial que dans la membrane synoviale. Ils interviennent surtout dans l'immunopathologie des lésions cartilagineuses par l'intermédiaire de molécules non-spécifiques qu'ils sécrètent. Ainsi, dans le liquide synovial des articulations de patients atteints de PR, ils vont libérer plusieurs molécules pro-inflammatoires en quantité bien supérieure à la normale :

- Des enzymes lysosomales dégradant le cartilage comme l'élastase, la collagénase ou des peroxydases.



- La prostaglandine E2 (PGE2), pouvant également être formée à partir de l'acide arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénases.
- Le leucotriène B4, lui aussi pouvant être formé à partir de l'acide arachidonique mais sous l'action des lipo-oxygénases.
- Le PAF (platelet activating factor) qui stimule la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et qui active les LT. Le PAF tire son nom de son rôle d'activateur des plaquettes.
- Des radicaux libres de l'oxygène comme le monoxyde d'azote (NO). Le NO en grande quantité active l'angiogénèse, augmente la perméabilité vasculaire et stimule la production d'IL-1, de TNF α et de métalloprotéases. Il stimule également la synthèse d'autres radicaux libres cytotoxiques.

La vasodilatation induite par le NO est aussi susceptible d'entraîner une hyperpression et une hypoxie délétère pour l'articulation (Walsh et Gravalles, 2010).

➤ *Les cellules souches mésenchymateuses*

Ces cellules souches capables de se différencier en très nombreux types cellulaires, n'ont été décrites au niveau de la synoviale rhumatoïde que récemment.

Contrairement à une articulation saine, elles sont en cas de PR hyperactives. Ces cellules pourraient produire plusieurs cytokines pro-inflammatoires mais seraient également susceptible de compenser les lésions et faciliter la réparation articulaire (Baclé, 2012).

➤ *Les adipocytes*

Les adipocytes sont proches des macrophages en terme de structure. Ils sont capables de produire des adipocytokines dont l'adiponectine. Il y a au niveau de la synoviale, de nombreuses interactions entre les macrophages et les adipocytes. Au cours de la PR, l'adiponectine est retrouvée dans la synoviale à des taux supérieurs à ceux rencontrés en cas d'arthroses simples.

Cette adiponectine est capable de se fixer sur des récepteurs des fibroblastes et d'induire la production de nombreux médiateurs de l'inflammation (cytokines, métalloprotéases, PGE2, VEGF) entraînant une destruction articulaire indépendamment de l'inflammation (Kusunoki *et al.*, 2010).



Les études menées in vitro confirment cela et mettent en évidence une action de l'adiponectine sur les synoviocytes, les lymphocytes, les cellules endothéliales et les chondrocytes induisant alors leurs productions de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires (Frommer *et al.*, 2010).

2.2.3. Dysrégulation des cytokines

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

Elles jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe en effet chez ces patients un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Des récepteurs solubles des cytokines correspondant à la portion extracellulaire du récepteur transmembranaire de ces dernières ont la capacité d'inhiber leurs actions. Ce sont par exemple l'IL-1 Ra (récepteur soluble de l'IL-1) et les récepteurs solubles du TNF α . Chez les patients atteints de PR, ces récepteurs solubles sont déficitaires s'ajoutant ainsi au déséquilibre déjà existant entre cytokines pro et anti-inflammatoires.

Paradoxalement dans la PR, les concentrations des cytokines produites par les lymphocytes sont très inférieures aux concentrations des cytokines des macrophages.

C'est l'excès de production de cytokines Th1 et le défaut de production de cytokines Th2 qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutir ainsi à la sécrétion massive de cytokines délétères comme l'IL-1 et le TNF α . A cela s'ajoute le déficit des polyarthritiques en antagonistes naturels ou récepteurs solubles des cytokines accentuant encore le déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

Les cytokines peuvent être classées selon leurs rôles en trois catégories : les pro-inflammatoires, les anti-inflammatoires et les régulatrices (Chen *et al.*, 2011).

2.2.3.1. Cytokines pro-inflammatoires

Ces cytokines dominantes au niveau de la synoviale exercent des effets délétères pour les articulations. Nous l'avons vu précédemment, les deux principales cytokines pro-inflammatoires, à savoir l'IL-1 et le TNF α , sont d'origine macrophagique. Néanmoins de nombreuses autres cytokines de profil Th1 interviennent dans l'immunopathologie de la PR.



➤ *TNF α*

A l'état physiologique, il est présent en faible quantité dans le sérum où il intervient dans la défense de l'organisme contre les infections et les tumeurs. Dans la PR, le TNF α est détecté à des concentrations plus élevées que la normale dans le liquide synovial et dans une moindre mesure dans le sang. Ceci reflète une sécrétion locale de TNF α . Les récepteurs solubles de cette cytokine sont, tout à fait logiquement, également augmentés dans le liquide synovial et dans le sang.

Le TNF α apparaît du fait de ses nombreux effets biologiques comme l'acteur majeur de l'inflammation systémique (Fig. 7).

Il est de plus susceptible d'induire des lésions cartilagineuses. C'est également le principal responsable de l'asthénie et de l'amaigrissement dont souffre fréquemment les patients atteints de PR. Ce rôle prépondérant dans l'immunopathologie de la PR explique l'énorme avancée thérapeutique qu'a représenté la mise au point des biothérapies anti-TNF α (Baclé, 2012).

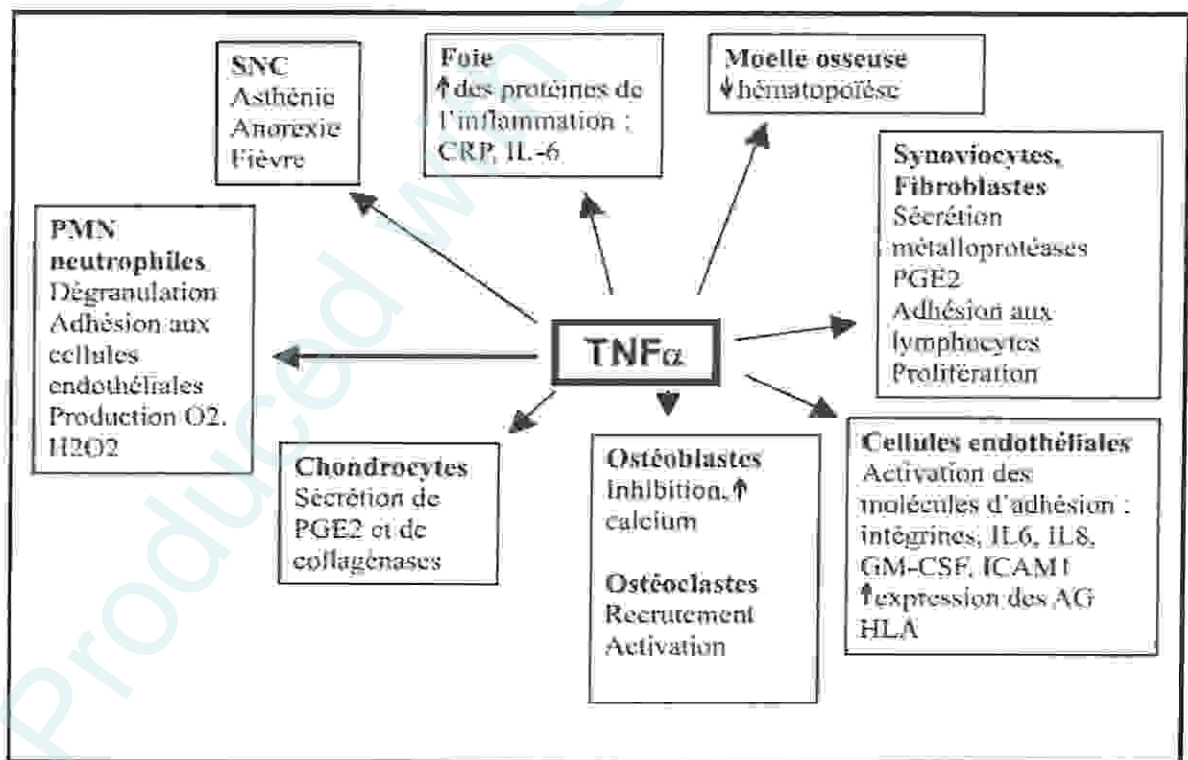


Fig.7 : Effets systémiques et locaux du TNF α (Weinblatt *et al.*, 1999).

L'importance de cette cytokine dans la pathogénie de la PR a entraîné le développement d'anticorps monoclonaux.



Il semblerait qu'il y ait une certaine hiérarchie au sein des cytokines de profil Th1 (Fig.8).

Le TNF α serait en fait la première cytokine libérée de façon massive et régulerait ainsi la production des autres messagers chimiques. Ceci pourrait par exemple expliquer qu'en inhibant le TNF α sur des modèles animaux, on réussisse à bloquer l'activité de l'IL 1 (Walsh et Gravallesse, 2010).

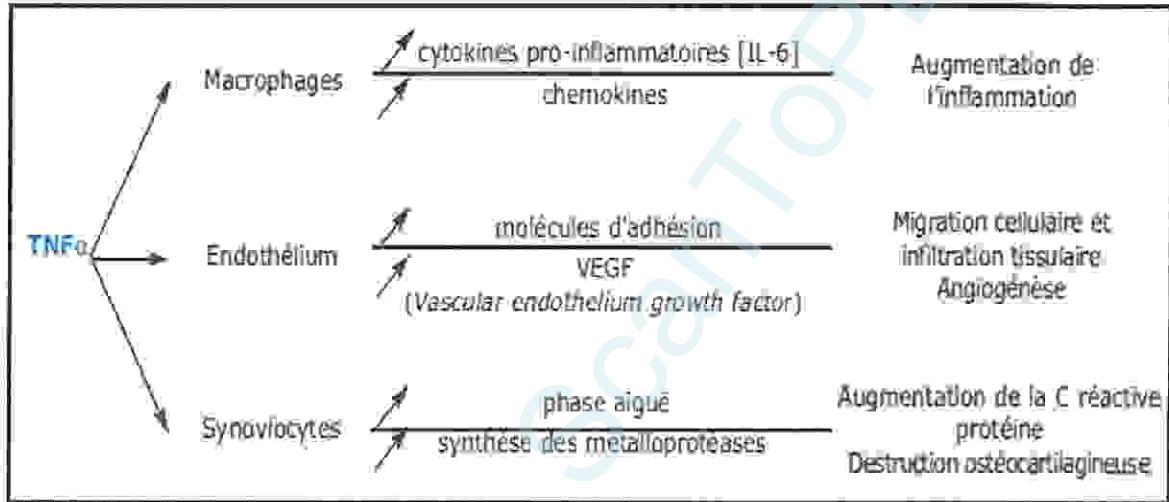


Fig.8 : Effets du TNF α dans la pathogénie de la PR (Husson *et al.*, 2003).

➤ IL-1 (Interleukine 1)

Cette cytokine est produite par les macrophages activés et les fibroblastes de la membrane synoviale.

Elle partage de nombreuses propriétés avec le TNF α sans pour autant faire doublon. En fait, elles agissent la plupart du temps toutes deux de façon synergiques.

Tandis que le TNF α est présente comme ayant un rôle principalement systémique, l'IL-1 exerce majoritairement son activité au local c'est-à-dire dans les articulations. Elle apparaît donc surtout comme la cytokine responsable des lésions cartilagineuses et du retard de cicatrisation de ces mêmes lésions. Induite par le TNF- α , elle permet l'expression des enzymes métalloprotéases.

Comme pour le TNF α , l'importance de l'IL-1 dans l'immunopathologie de la PR explique l'efficacité des thérapies ciblées anti-IL-1 dans la prise en charge thérapeutique de la pathologie (Husson *et al.*, 2003).



➤ *IL-15*

Sécrétée par les macrophages et fibroblastes synoviaux, elle est surtout responsable de l'attraction des LT CD4, de la maturation des LB et d'une diminution des phénomènes d'apoptose (Baclé, 2012).

➤ *IL-18*

Cette cytokine de la superfamille de l'IL-1 produite par les macrophages, les lymphocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes présentent avant tout des propriétés chimiotactiques et angiogéniques. De plus, elle est capable d'orienter les LT CD4 vers un profil Th1 et participe à la chronicité des lésions ainsi qu'à la destruction cartilagineuse (Sany, 2003).

➤ *IL-6*

Les macrophages et fibroblastes synoviaux représentent la source prédominante d'IL-6.

Selon son « environnement », cette cytokine sera anti ou pro-inflammatoire. Dans la PR, du fait des nombreuses stimulations de type Th1, l'IL-6 sera principalement pro-inflammatoire et par exemple responsable de la production de protéines de l'inflammation par le foie comme la CRP (protéine C réactive) (Morel *et al.*, 2004).

➤ *Le RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa B)*

Cette molécule appartient à la superfamille du TNF α . Il active les ostéoclastes et ainsi participe grandement à la résorption osseuse.

Dans la PR, il est surtout exprimé dans la membrane synoviale. Le taux de son antagoniste naturel, l'ostéorotégérine (OPG) sont de plus anormalement faibles chez les patients atteints de PR (Nishimoto *et al.*, 2000).

2.2.3.2. Cytokines anti-inflammatoires

Elles sont toutes déficitaires au cours de la PR. Notons qu'elles représentent des voies thérapeutiques potentielles.

➤ *IL-1 Ra* : est l'antagoniste physiologique de l'IL-1. Il agit par des phénomènes d'antagonismes compétitifs sur les récepteurs de cette dernière.

➤ *IL-4, IL-10 et IL-13* : principalement produites par les LTh2, elles inhibent la production d'IL-1 et du TNF α .



- **Autres cytokines anti-inflammatoires** : citons par exemple l'IL-11 (de la superfamille de l'IL-6) ou encore les IL-19, IL-20 et IL-22 (apparentées à l'IL-10) dont les effets ne sont pas encore très clairement établis (Saraux *et al.*, 2002).

2.2.3.3. Cytokines régulatrices

Ces cytokines régulent les phénomènes inflammatoires sans pour autant privilégier un type de réponse par rapport à un autre (Th1 versus Th2).

- **IL-2** : cette cytokine maintient les cellules dans un état activé. Elle est également un facteur de croissance des LT.
- **IL-7** : les fibroblastes sont les principales cellules productrices de cette cytokine. L'IL-7 est un facteur de croissance des LT et LB. Elle stimule également la production d'immunoglobulines par les LB et la libération de molécule d'adhésion par les cellules endothéliales.
- **IL-12** : d'origine macrophagique, elle constitue un puissant inducteur de la différenciation des LTh0 indifférenciés en LTh1. L'IL-12 stimule aussi la production d'IFN- γ par les LT.
- **IFN- γ** : principalement responsable d'une augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Il induit aussi une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF- α par les macrophages (Baclé, 2012).

2.3. Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo-cartilagineuse

Il est important de différencier l'immunopathologie des phases d'initiation et d'inflammation où les LT occupent des rôles majeurs par rapport à cette phase d'état de la maladie où la prolifération synoviale et les lésions semblent indépendantes des LT.

En effet, il est possible d'observer des destructions articulaires similaires à celles rencontrées au cours de la PR en l'absence de tout LT sur des modèles de souris immunodéficientes.

Les lésions cartilagineuses et osseuses résultent du pannus synovial (secondaire à des phénomènes de prolifération synoviale dépendante des synoviocytes) et de l'action des métalloprotéases, des chondrocytes et des ostéoclastes (Dumontet *et al.*, 2012).



2.3.1. Prolifération synoviale

A la phase d'état, cette prolifération ne repose plus que sur les propriétés propres des synoviocytes A (macrophages et cellules dendritiques) et B (fibroblastes). L'origine de cette prolifération auto-entretenu n'est que très partiellement expliquée.

Il semblerait qu'elle soit, entre autre, le résultat d'une activation de proto-oncogènes et d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53. Parallèlement on note une diminution des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) venant accentuer la prolifération cellulaire (morel *et al.*, 2004).

2.3.2. Formation du pannus

Le pannus synovial correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion. Ce pannus est donc majoritairement constitué de macrophages et de fibroblastes mais il peut aussi comporter une faible proportion d'ostéoclastes. Il semblerait que les fibroblastes soient les principaux responsables des lésions cartilagineuses induites par le pannus tandis que les macrophages faciliteraient l'extension et le développement du pannus.

Les macrophages joueraient ce rôle d'amplificateur par l'intermédiaire des molécules qu'ils libèrent (IL-1, TNF- α , molécules d'adhésion comme VCAM-1, facteurs angiogéniques...).

Le pannus, principalement par l'intermédiaire des fibroblastes activés, va également participer à la libération de métalloprotéases (collagénases, gélatinases...). Ce sont ces enzymes catalytiques agissant sur les protéines matricielles qui vont dégrader le cartilage et l'os sous-chondral.

Les métalloprotéases sont activées par les cytokines pro-inflammatoires (Baclé, 2012).

2.3.3. Les chondrocytes

Les chondrocytes sont les cellules constituant le cartilage. Dans la PR, ils sont hyperplasiques et leurs lacunes périchondrocytaires sont augmentées. Ils sécrètent des collagénases et des prostaglandines après stimulation par l'IL-1 (sany, 2003).

2.3.4. Les ostéoclastes

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils se fixent à la matrice osseuse par l'intermédiaire de protéines d'adhésion. Ces cellules peuvent être stimulées directement par le TNF α , l'IL-1 ou encore les prostaglandines (Baclé, 2012).



Le deuxième mécanisme d'activation des ostéoclastes est le système RANK-RANKL ligand. C'est un système non spécifique de la PR faisant le lien entre le système immunitaire et le métabolisme osseux.

Le RANK ligand est une molécule appartenant à la superfamille du TNF α et qui est active par ce dernier mais aussi par l'IL-17. Le RANKL est exprimé à la surface des ostéoblastes, des LT activés, des macrophages et des monocytes. Le RANK qui est en fait le récepteur du RANKL est pour sa part exprimé au niveau des membranes cellulaires des cellules dendritiques, des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. L'interaction RANK-RANKL active les ostéoclastes et entraîne les lésions osseuses.

L'ostéorotégérine (OPG) est sécrétée par de nombreux tissus et neutralise le RANKL ligand en agissant comme un récepteur soluble. La modulation de ce système par des drogues ciblées serait probablement un excellent moyen thérapeutique de prévenir les érosions osseuses de la PR.

La complexité des phénomènes biologiques de l'immunopathologie de la PR explique les difficultés rencontrées dans le traitement de cette pathologie. C'est la compréhension progressive de ces phénomènes qui aboutit à la mise au point des thérapeutiques ciblées apportant de nouveaux espoirs pour les patients échappant aux traitements traditionnels (combe *et al.*, 2007).

2.4. Phase de réparation articulaire

Parallèlement aux phases d'inflammation et de destruction articulaire décrites ci-dessus, l'organisme tente naturellement de compenser ces altérations. Ainsi, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (transforming growth factor), un essai de réparation articulaire se produit. Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes.

De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'événements décrites précédemment (Sany, 1999).

3. Physiopathologie des lésions extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très inconstantes et variées. Elles sont majoritairement observées chez les sujets masculins présentant une PR ancienne avec un fort taux de facteurs rhumatoïde.



Notons que le mécanisme des lésions tendineuses est assez proche de celui vu précédemment pour les lésions articulaires. Cependant, la vascularite rhumatoïde, la péricardite rhumatoïde ou encore les nodules rhumatoïdes ne s'expliquent pas uniquement par ces mêmes phénomènes. Bien que les mécanismes immunopathologiques incriminés pour ces lésions extra-articulaires ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de PN, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (Baclé, 2012).

VI. ASPECT CLINIQUE DE LA PR

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique à l'origine parfois de graves déformations ou destructions articulaires. C'est également une maladie de système qui entraîne des manifestations extra-articulaires sévères à l'origine d'une augmentation de la mortalité chez certains patients.

La présentation clinique initiale de la PR varie grandement selon les individus. Les premiers signes cliniques de la PR débutante sont donc inconstants (Sany, 2003).

1. La phase d'initiation

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé) dans 70 % des cas (Raissouni *et al.*, 2005).

1.1. La symptomatologie clinique

C'est une arthrite qui se traduit à l'interrogatoire par des douleurs inflammatoires nocturnes, parfois insomniantes, réveillant le patient en seconde partie de la nuit, maximales le matin au réveil. Un enraidissement articulaire avec un dérouillage articulaire dont la durée est importante accompagne ces douleurs nocturnes. Il n'existe au début aucune déformation.

Les signes objectifs sont discrets et dépendent de l'heure à laquelle on examine le patient. Cependant le matin les articulations peuvent être tuméfiées avec un aspect de gonflement de la main. Une discrète synovite peut être notée, avec une légère enflure et augmentation de la chaleur locale (Fig.9).

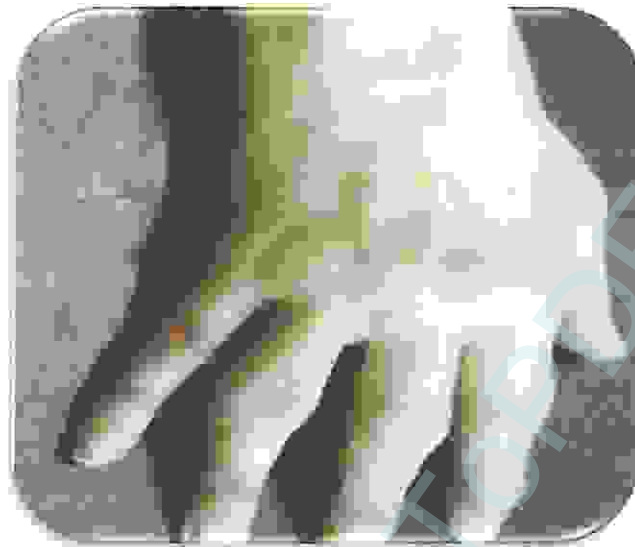


Fig.9 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main (Henry, 2010).

Il est important de rechercher une atteinte tendineuse. Les ténosynovites sont fréquentes surtout aux mains et aux pieds. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts (**Fig.10**) (tuméfaction face dorsale du poignet mobile avec les tendons) ou des fléchisseurs des doigts. (Ralsouni *et al.*, 2005). (Les Tuméfaction face palmaire du poignet) pouvant ainsi produire un syndrome du canal carpien. Les tendinites des chevilles et des pieds peuvent se manifester sous forme de tendinite des péroniers latéraux, du jambier antérieur ou postérieur. L'association des signes articulaires inflammatoires à une ténosynovite du poignet et de la main est très évocatrice du diagnostic de PR débutante (Pillon et Michiels, 2013).

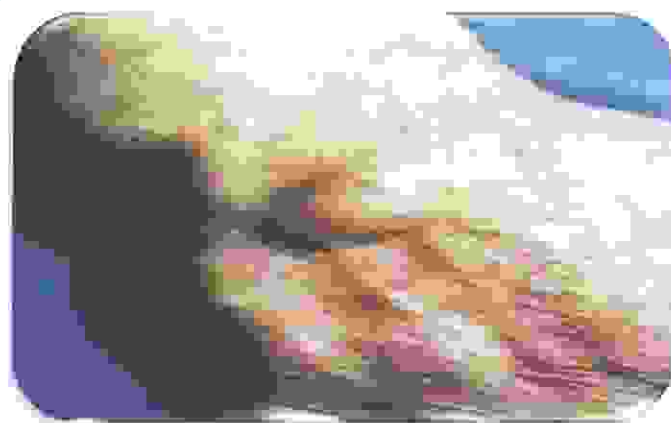


Fig.10 : Ténosynovite des extenseurs des doigts (Sany, 2003).



1.2. Signes généraux

Ils sont souvent une discrète altération de l'état général, fébricule à 38° parfois plus, amaigrissement et surtout une asthénie qui est fréquemment exprimée par le patient.

1.3. Les principaux modes de début

- Dans plus de 70 % des cas, il s'agit d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive, intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes, notamment la deuxième ou la troisième, ou une inter-phalangienne proximale et parfois les avant pieds par une synovite des métatarso-phalangiennes. Dans certains cas, la PR commence par une atteinte des genoux et des coudes.

- Dans 20 % des cas, la PR commence par une polyarthrite aiguë fébrile avec importante altération de l'état général évoquant un état infectieux.

- Une atteinte rhizomélique inaugurale est rare, moins de 5 % des cas, avec atteinte des épaules et des hanches et généralement après 60 ans.

- Une mono-arthrite chronique peut précéder une PR de plusieurs mois, voire années. Ce sont surtout le poignet et le genou qui sont intéressés.

- Exceptionnellement la PR peut débuter par des signes extra-articulaires isolés: vascularite, atteinte pleuropulmonaire, nodules rhumatoïdes (Grillo, 2007).

2. La phase d'état

La synovite chronique et le développement du pannus sont responsables de lésions articulaires et ostéo-cartilagineuse susceptibles d'aboutir à la destruction de l'articulation touchée même si dans certains cas il n'existe pas de signe inflammatoire local.

La synovite chronique se traduit cliniquement par une tuméfaction articulaire avec une hydarthrose et un épaissement de la synoviale. L'atteinte articulaire évolue volontiers par des poussées, dont chacune entraîne une aggravation des lésions préexistantes et de nouvelles localisations. Les déformations s'installent progressivement, initialement réversibles, elles se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel (Sany, 2003).

2.1. Les localisations articulaires

La PR se caractérise par une atteinte privilégiée des mains, poignets et pieds de façon le plus souvent bilatérale, symétrique et synchrone (Fig.11).



Seuls le rachis dorsal et lombaire et les articulations sacro-iliaques ne sont pratiquement jamais touchés (Scott, 2002)

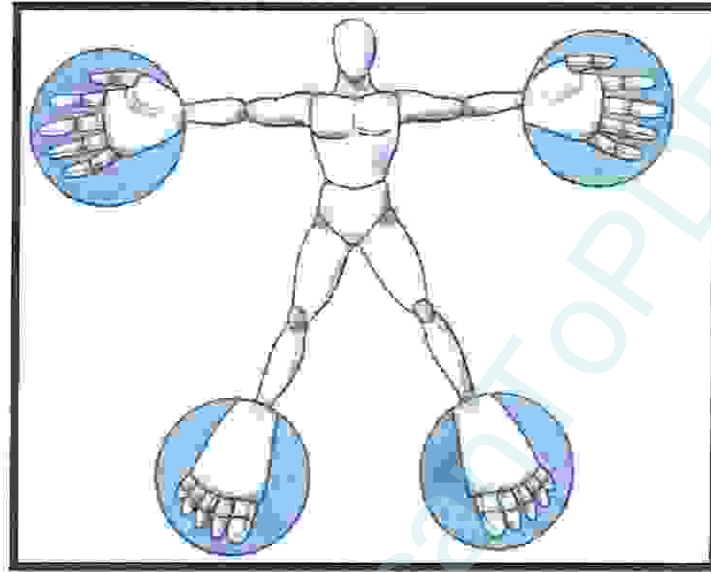


Fig.11 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde (Radideau *et al.*, 2010).

2.2. Les mains

L'atteinte des mains est la plus fréquentes (90 % des cas) et le plus souvent inaugurale. On peut observer différentes déformations (Pillon et Michiels, 2013) :

- Déviation cubitale des doigts : il s'agit d'une déviation en « coup de vent » des quatre derniers doigts vers le bord cubital (Fig.12). Elle prédomine toujours sur la main dominante. On note également un mauvais enroulement de l'index en flexion. Par contre, lors de l'extension des doigts, on ne constate aucune déviation cubitale.

La déviation cubitale est liée à l'atteinte inflammatoire des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts. Initialement réductible, très rapidement la déformation se fixe. Les éléments de fixation sont musculo-tendineux et articulaires.

La déviation cubitale entraîne une gêne fonctionnelle variable en fonction des patients. Rarement isolée, elle est souvent associée à une atteinte du poignet.

Elle entraîne une perte des pinces pouce-index termino-terminales remplacées par des pinces termino-latérales, ce qui concourt à l'accentuation de la déformation. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a pas de corrélation entre l'importance des déformations et la fonction de la main (Meyer, 2011).

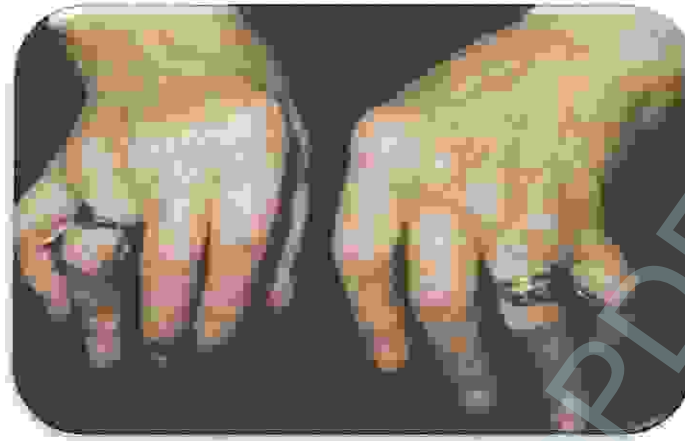


Fig.12 : Déformation en "coup de vent" (Pillon et michiels, 2013).

- Autres déformations des doigts : les doigts en boutonnière, intéressent surtout les quatrième et cinquième doigts. Il s'agit d'une flexion progressive de l'inter-phalangienne proximale (IPP) suivie secondairement d'une hyper extension de l'inter-phalangienne distale (IPD).

La déformation en col-de-cygne plus grave mais moins fréquenté intéresse plus volontiers l'index et le médus. Comporte une hyper extension de l'IPP et une flexion de l'IPD. Elle entraîne une ankylose du doigt en hyper extension, le patient perdant alors toute possibilité de préhension. Le doigt en maillet ou en marteau est plus rare encore. Il s'agit d'une flexion permanente de l'IPD. L'atteinte du pouce est également très fréquente et se présente sous deux aspects : le pouce en Z (Fig.13), initialement provoqué par une synovite de la première métacarpo- phalangienne (MCP) qui entraîne une distension de l'insertion de l'extenseur du pouce et une légère déviation de ce dernier, puis une flexion de la MCP, le tendon restant en position subluxée et accentuant la déformation.

Plus rare, le pouce adductus, se caractérise par une attitude de l'ensemble de la colonne du pouce en adduction dans la paume de la main (Fig.14) (Grilo, 2007).



Fig.13: Déformation du pouce dite en Z – Synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts (Peigné, 2013).

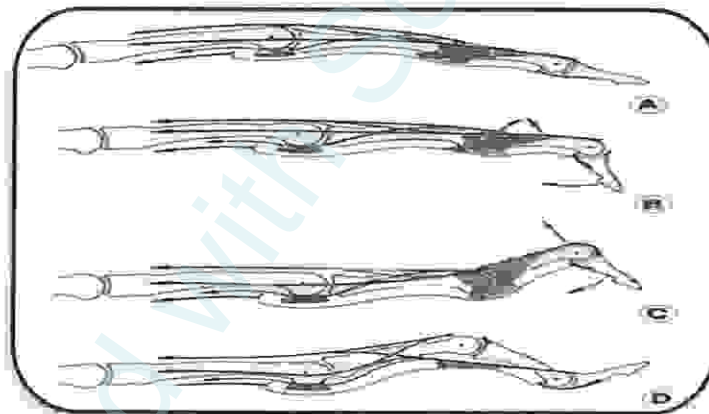


Fig.14 : Mécanismes des déformations des doigts. A : balance tendineuse normale; B:doigt « en maillet »;C: doigt « en col de cygne »; D: déformation «en boutonnière» (Sany, 2003).

2.3. Les poignets

Ils sont intéressés cliniquement dans près de 90 % des cas. On distingue l'atteinte radio-ulnaire distale de l'atteinte radio-carpienne, les deux étant souvent associées. L'arthrite radio-ulnaire distale est fréquente et précoce. Elle est responsable d'une gêne à la pro-supination, puis la destruction partielle de l'articulation et les lésions du ligament triangulaire du carpe aboutissent à une luxation dorsale de la styloïde ulnaire dite en « touche de piano » (Peigné, 2013).



Elle facilite les ruptures des extenseurs des doigts du fait de leur insertion sur la face dorsale de la tête ulnaire enflammée. L'arthrite radio-carpienne détermine une instabilité douloureuse du poignet et, dans les cas sévères, peut aboutir à une luxation palmaire du carpe. Elle entraîne ainsi une limitation des mouvements d'extension et de flexion du poignet. Il est classique de décrire le poignet en « dos de chameau » (Grilo, 2007).

2.4. Les pieds

Ils sont intéressés chez environ 90 % des patients. L'atteinte domine sur l'avant-pied et entraîne d'importants troubles de la marche et un handicap fonctionnel parfois majeur. Cette atteinte est due à une synovite des articulations métatarso-phalangiennes responsable des douleurs mais également des luxations phalangiennes dorsales qui aboutiront aux orteils en griffe (Fig.15). Ces lésions aboutissent à un avant pied plat avec durillons extrêmement douloureux. Lorsque la luxation plantaire est plus marquée, on aboutit cette fois-ci à un avant pied rond ou convexe. Les conséquences fonctionnelles sont majeures, le patient ne peut plus appuyer l'avant-pied au sol du fait des douleurs et marche sur les talons. L'atteinte du médio-pied et de l'arrière-pied est beaucoup moins fréquente. La lésion la plus fréquente étant l'arthrite astragalo-scaphoïdienne ou talo-naviculaire (Sany, 2003).

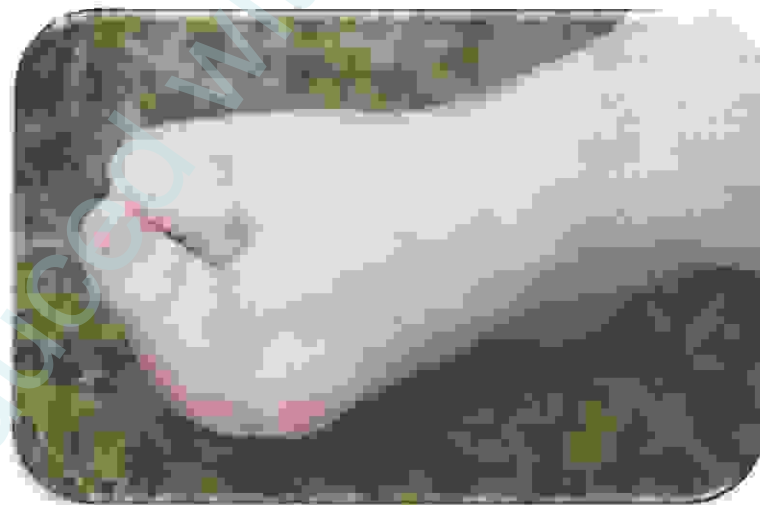


Fig.15 :L'atteinte des pieds (Pillon et Michiels, 2013).



2.5. Les genoux

Ils sont intéressés dans plus de 50 % des cas. La synovite engendre un épanchement intra articulaire chronique. On peut noter une amyotrophie, une instabilité du genou et parfois un fessum. Lorsque l'arthrite est évoluée, elle aboutit à un genuvalgum par atteinte privilégiée du compartiment fémoro-tibial externe. Un kyste poplité de Baker peut également survenir qui, en fonction de sa taille, peut entraîner une compression veineuse.

Le kyste peut également se rompre (Fig.16) (Grilo, 2007).

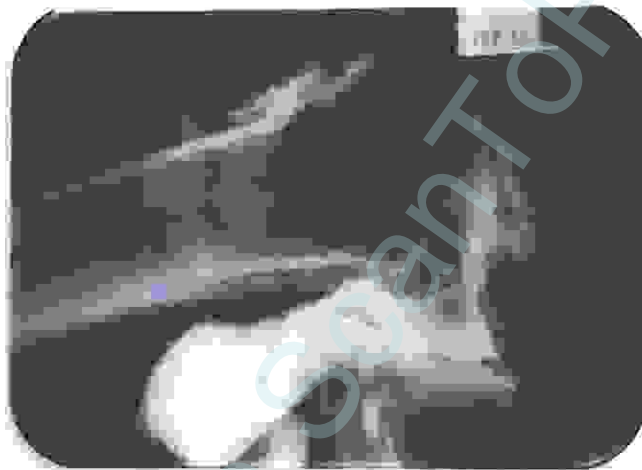


Fig.16 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker (Saury, 2003).

2.6. Les épaules

Les épaules sont touchées dans au moins 60% des cas. Les lésions sont multiples et complexes. Elles concernent notamment l'articulation scapulo-humérale. Ces arthropathies de l'épaule se manifestent par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire évoluant, sans prise en charge, vers un enraidissement des épaules responsable d'une gêne fonctionnelle majeure. De plus ces lésions peuvent être à l'origine de dorsalgies chroniques.

2.7. Les coudes

Touchant près de 50% des patients, ces atteintes ne réduisent généralement la capacité d'extension du bras que de quelques degrés. Ce n'est qu'en cas d'arthrite sévère du coude que les mouvements seront douloureux et très limités (Baclé, 2012).



2.8. Le rachis cervical

Il est principalement atteint dans les PR agressives érosives, nodulaires et anciennes. Les lésions sont diverses mais l'arthrite occipito-atloïdienne ou surtout atloïdo-axoïdienne engagent davantage le pronostic fonctionnel et vital, car elles s'accompagnent dans 30 % des cas d'une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à une destruction du ligament transverse. Une luxation supérieure à 8 mm mesurée à la radiographie entraîne un risque neurologique de compression médullaire pouvant se manifester par une tétraplégie, voire aboutir à la mort du patient. Le rachis doit être systématiquement exploré dès la moindre symptomatologie rachidienne au cours d'une PR (Husson *et al.*, 2003).

2.9. Les autres atteintes

Les coudes peuvent être atteints dans 40 % des cas. La coxite rhumatoïde est beaucoup plus rare 15 % des cas environ. L'atteinte de la cheville est rare au cours de la PR (5 à 9 %), il faut impérativement rechercher une atteinte plutôt de la talo-naviculaire.

L'articulation temporo-mandibulaire est une atteinte fréquente, souvent méconnue et insuffisamment diagnostiquée (Grilo, 2007).

2.10. Les manifestations tendineuses

Les ténosynovites sont constantes à la phase d'état. Les tendons concernés sont surtout ceux des mains (extenseurs et fléchisseurs des doigts et cubital postérieur) (Fig.17), de la cheville (péroniers latéraux, jambiers postérieur et antérieur) et des pieds (extenseurs des orteils et achilléens). Ces tendinites peuvent se compliquer de ruptures tendineuses spontanées ou provoquées par un traumatisme mineur (Scott, 2002).

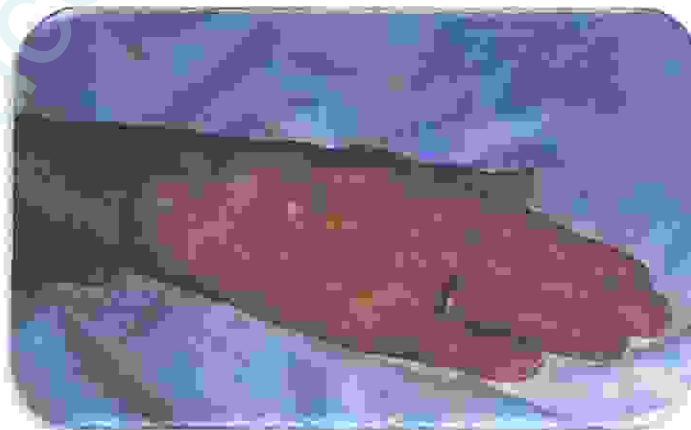


Fig.17 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale (Sany, 2003).



2.11. Les manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Elles sont inconstantes et très variables. Ces manifestations concernent principalement les PR érosives, anciennes et fortement séropositives. De plus, les hommes semblent en souffrir plus fréquemment que les femmes (Husson *et al.*, 2003).

- **Une altération de l'état général** : Elle est observée chez 20 à 25 % des patients, surtout lors des poussées évolutives, avec une fébricule, une asthénie parfois très marquée et un amaigrissement.
- **Des nodosités sous-cutanées ou des nodules rhumatoïdes** : Il s'agit de tuméfactions sous-cutanées fermes, mobiles, arrondies et indolores siégeant électivement à la face postérieure des avant-bras, à la région olécranienne, au dos de la main à proximité des articulations touchées (Kardes, 2004).
- **Des adénopathies** : Retrouvées dans 20 à 30 % des cas, elles sont superficielles, mobiles, en général infracentimétriques.
- **Une vascularite rhumatoïde**, rare, concernant moins de 1 % des cas.
- **Un syndrome sec** à type de xérophtalmie et xérostomie (anticorps anti-SSA et anti-SSB ont une fréquence de l'ordre de 5 %)
- **Une atteinte cardiaque** (péricardite, endocardite) : l'atteinte des trois tuniques est possible, dont le péricarde (péricardite, le plus souvent exclusivement échographique sans traduction clinique) ; l'atteinte du myocarde serait plus fréquente mais le plus souvent sans traduction clinique.
- **Une atteinte rénale**, qui doit faire redouter une amylose de type AA ou, le plus souvent, une atteinte iatrogène.
- **Une atteinte pulmonaire** (infections pleuropulmonaires, pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodule rhumatoïde pulmonaire et bronchectasies semblent beaucoup plus fréquentes au cours de la PR).
- **Une atteinte de l'œil** (sclérote, épisclérite, rares mais de mauvais pronostic).
- **Des manifestations hématologiques** (anémie inflammatoire, syndrome de Felty, splénomégalie isolée, leuco-neutropénie...) (Pillon et Michiels, 2013).



➤ *Autres manifestations extra-articulaires*

- Syndrome de Raynaud (5 à 10 % des cas).
- Une amylose de type secondaire AA (Kardes, 2004).

VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA PR

1. Evolution

La PR est une maladie fréquente et potentiellement sévère. Près de la moitié des patients ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, et toutes les études sont concordantes pour montrer que la PR réduit de plusieurs années l'espérance de vie des patients. Cependant, il s'agit d'une maladie très hétérogène avec une évolution extrêmement variable d'un patient à un autre. Il existe des formes sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important. A l'opposé, il existe des PR bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les MCP). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire.

Il paraît donc important de reconnaître une PR au stade de rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié, d'identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité vers la chronicité et secondairement vers la destruction articulaire et le handicap afin de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée au potentiel évolutif (Raissouni *et al.*, 2005).

Au Maroc, très peu d'études ont été réalisées sur la PR. Celle-ci serait moins agressive et d'évolution moins morbide que dans la population occidentale. Dans la série d'Alaoui *et al.*, les causes de morbidité de la PR étaient essentiellement non spécifiques, liées aux tares associées et aux effets secondaires des médicaments (Allaoui *et al.*, 2002).

2. Pronostic

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir.



Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène (Combe, 1996).

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

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

Enfin, Visser et al a proposé récemment un score composite (score de Leiden) qui comporte en fait deux scores, l'un permettant de prédire l'évolution vers la chronicité, l'autre les érosions articulaires. Ce score est calculé sur un certain nombre de critères cliniques, biologiques et radiologiques (Visser *et al.*, 2002).

VIII. DIAGNOSTIC DE LA PR

1. Intérêt du diagnostic d'une PR débutante

Le diagnostic de la PR doit être fait aussitôt que possible. En effet, il est toujours important pour le patient et son entourage de pouvoir nommer précisément sa pathologie car c'est au stade de début que le traitement a le plus de chances d'être efficace, la prise en charge d'une PR débutante justifie d'un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes (Lard *et al.*, 2001).



2. Diagnostic d'une PR débutante

Le diagnostic d'une PR dès son début est difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques et parfois biologiques évocatrices. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, un consensus international propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (Combe *et al.*, 2007) :

- 1^{ère} étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (= PR possible).
- 2^{ème} étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel).
- 3^{ème} étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (facteurs pronostiques) (Bacqué, 2012).

Etape 1 : Diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR

Devant la suspicion d'un rhumatisme inflammatoire débutant, on recherche des synovites dont le diagnostic est essentiellement clinique, par la présence d'un gonflement articulaire rénitent et tendu (arthrite) plutôt acroméliques, et touchant les petites articulations des mains et des pieds (Fig.18). Cependant, il est parfois difficile de les mettre en évidence et, dans ce cas, l'échographie et l'IRM peuvent être d'un grand apport.

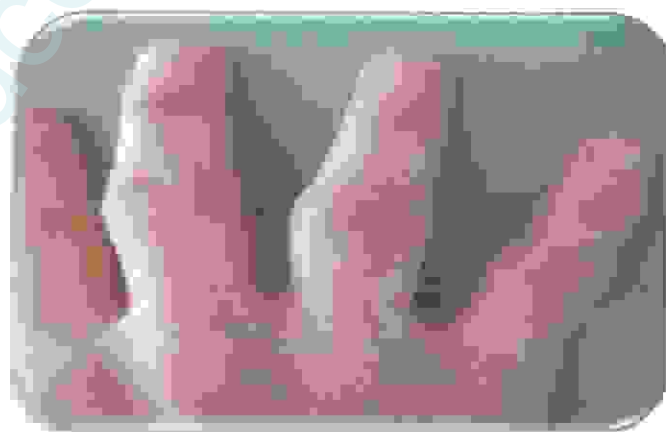


Fig.18 : Arthrite IPP (3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} rayons= aspect des doigts en fuseau) (Rahal *et al.*, 2014).



Certains signes cliniques simples ont été mis en avant pour identifier en pratique courante tout rhumatisme inflammatoire débutant :

- ✓ Au moins 3 articulations gonflées.
- ✓ Un dérouillage matinal d'au moins 30 minutes.
- ✓ Une douleur à la pression transverse des MCP ou des MTP (appelé *squeeze test*) (Fig.19) (Combe, 2007).

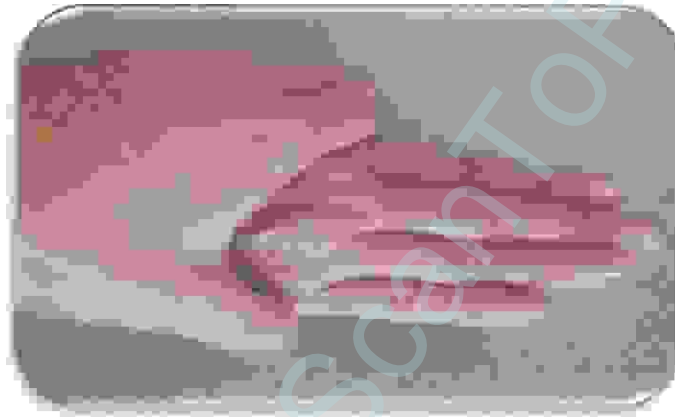


Fig.19 : Squeeze test pression latérale des MCP (Rahal *et al.*, 2014).

Etape 2 : Diagnostics différentiels à évoquer avant de s'orienter vers une PR

Le clinicien recherche tout d'abord des signes en faveur d'une des différentes étiologies sur des données de contexte et de terrain, de la topographie des atteintes articulaires (volontiers périphériques et distales) et d'un examen physique effectué organe par organe (habituellement normal dans la PR), le but étant d'identifier des signes d'orientation qui dicteront la prescription des examens complémentaires.

➤ En présence de fièvre

Un contexte de fièvre fera discuter le diagnostic de polyarthrite infectieuse notamment bactérienne (endocardite d'Osler, arthrite septique, polyarthrite septique à pyogènes) ou de polyarthrite d'origine virale (parvovirus B19, hépatites), ainsi que la maladie de Lyme ou la maladie de Whipple. Le diagnostic de polyarthrite inflammatoire chronique fébrile (rhumatisme microcristallin, rhumatisme inflammatoire chronique) ne sera retenu qu'après élimination de toutes les autres étiologies.



➤ En l'absence de fièvre:

D'autres signes cliniques extra-articulaires et des antécédents familiaux sont à rechercher pour éliminer d'autres urgences ou orienter le diagnostic étiologique du rhumatisme inflammatoire (infectieuses, microcristallines, maladies générales et connectivites). Lorsqu'aucun signe d'orientation n'a été retrouvé (polyarthrite dite « nue »), l'étiologie la plus vraisemblable reste la PR en sachant que le diagnostic repose davantage sur l'exclusion des diagnostics différentiels que sur les signes positifs compte tenu du manque de spécificité de la plupart d'entre-eux. En l'absence d'orientation, le diagnostic de rhumatisme indifférencié est retenu.

Etape 3

Le clinicien recherchera devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (facteurs pronostiques).

L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme. La vitesse de sédimentation globulaire, la protéine C réactive et le titre du facteur rhumatoïde sérique très élevés au diagnostic sont considérés comme des critères de mauvais pronostic. Récemment, plusieurs études concordantes montrent que les anticorps anti-CCP sont associés à l'évolution radiologique ultérieure de la PR.

Les gènes HLA DRB1*04 et 01 et plus certains allèles dits « à risque » sont associés à la PR. Les produits de ces gènes HLA DRB1 confèrent une susceptibilité pour le développement de la polyarthrite rhumatoïde et pourraient jouer un rôle central dans la présentation de l'antigène. Ce sont surtout les allèles « à risque » HLA-DRB1*0401 ou DRB1*0404 qui sont associés à la sévérité radiologique de la PR avec un risque maximum pour les patients homozygotes DRB1*04.

Les critères cliniques pris isolément n'ont qu'une faible valeur pronostique et ne sont que très rarement contributifs à l'échelon individuel. Cependant un début très inflammatoire de la PR avec beaucoup d'articulations gonflées et des manifestations extras-articulaires sont plutôt de mauvais pronostic (Rahal *et al.*, 2014).



3. Bilan systématique au cours d'une polyarthrite débutante

Les examens complémentaires biologiques servent à éliminer les atteintes potentiellement irréversibles mais aussi à apporter un diagnostic, soit selon l'orientation lorsqu'il y en a une, soit de façon systématique lorsqu'il n'y en a pas. Les études de cohortes ont permis de démontrer que seuls les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP, aussi appelés ACPA) et à un moindre degré les radiographies des mains et des avant-pieds ont démontré leur intérêt dans le diagnostic positif de PR, tous les autres servent à la recherche d'un diagnostic différentiel (Saraux *et al.*, 2002).

3.1. Syndrome inflammatoire biologique

Selon les recommandations de la HAS, ce bilan devra au minimum :

- Rechercher l'existence d'un syndrome inflammatoire par mesure de la vitesse de sédimentation ou VS et le dosage de la protéine C ou CRP.
- Rechercher une variation de la numération de la formule sanguine (NFS).
- Rechercher une élévation des transaminases hépatiques.

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS) supérieure à 20mm à la 1 ère heure, et/ou de la *C Reactiveprotem*(CRP) supérieure à 10 mg/L. Précisons toutefois, que la présence d'une inflammation n'est absolument pas spécifique de la PR. Ainsi que la normalité n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines. Il existe parfois une anémie modérée d'origine inflammatoire le plus souvent, parfois elle est d'origine digestive chronique qui se surajoute. On peut parfois noter une hyperleucocytose avec polynucléose, une thrombocytose et parfois éosinophilie. La leuco-granulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty, voire d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux. Les transaminases seront dosées afin d'écarter toute atteinte hépatique par exemple secondaire à une hépatite virale (Baclé, 2012).



3.2. Analyses immunologiques

Au stade de PR débutante, les analyses immunologiques n'apportent pas toujours les résultats escomptés. En effet, les auto-anticorps recherchés n'apparaissent généralement qu'après 6 mois à 1 an d'évolution de la maladie.

Un bon marqueur immunologique utilisé pour le diagnostic d'une pathologie doit avoir une spécificité et une sensibilité les plus fortes possibles :

La spécificité est très recherchée puisqu'elle détermine le pourcentage de certitude avec lequel il est possible d'affirmer qu'il s'agit de telle pathologie et pas d'une autre. La spécificité est donc la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand la pathologie n'est pas présente. Ainsi une spécificité de 90% pour la PR signifie que si ce marqueur est détecté chez un patient, il a 90% de risques d'être atteint de la PR et 10% de chance que ce soit une autre pathologie ou qu'il soit un patient sain positif (Saraux *et al.*, 2002).

La sensibilité d'un marqueur quant à elle, estime en pourcentage la proportion des malades atteints par une pathologie donnée qui présente ce marqueur. C'est-à-dire que la sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif quand la maladie est présente. Par exemple, une sensibilité de 60% pour la PR signifie que 60 malades atteints de PR sur 100 présentent ce marqueur et donc que les 40 restants souffrent de PR mais n'expriment pas ce marqueur. Dès lors, il est clair que ces deux notions sont indissociables pour juger de l'efficacité d'une analyse immunologique. Un anticorps spécifique d'une pathologie ne sera utile pour son diagnostic que s'il est exprimé par une grande proportion de malade et donc que sa sensibilité sera importante. Inversement, un anticorps exprimé systématiquement par les malades mais qui n'est en rien spécifique d'une pathologie précise n'aura pas d'intérêt diagnostique.

Dans le cadre de la PR et de son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le tableau suivant avec leurs sensibilités et spécificités respectives (Tab.1) (Baclé, 2012).



Tableau.1 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps antiflagrine ou antiprotéine citrullinée et antipérinucléaires au cours de la PR (Sany, 2003).

Anticorps	Fréquences dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10 %	70-85 %	65-85 %	Oui	Non
FR IgA	5 à 10 %	60-80 %	60-80 %	Oui	Non
Anticorps antiflagrine	1 %	36-55 %	90-99 %	Oui	Non
Antipérinucléaires	3 %	40-90 %	73-90 %	Oui	Non

3.2.1. Les facteurs rhumatoïdes ou FR

Les FR sont synthétisés par les plasmocytes de la synoviale. Physiologiquement, ils sont soupçonnés de jouer des rôles dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'élimination des complexes immuns et des bactéries. Dans le cadre de la PR, les FR sont surtout impliqués dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et dans le développement de certaines manifestations extra-articulaires notamment les vascularites rhumatoïdes (Rahal *et al.*, 2014).

La détection des FR a été le premier outil utilisé pour le diagnostic de la PR, les FR sont des anticorps anti-gammaglobuliniques qui appartiennent le plus souvent à la classe des IgM. Ils peuvent être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE, mais toujours dirigés contre les immunoglobulines G.

La mise en évidence de ces FR se fait aujourd'hui par néphélométrie laser ou par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La technique ELISA a en outre l'avantage de pouvoir mettre en évidence les différents isotypes de FR (IgM, IgG, IgA...).

Les FR sont détectés dans 70 à 80% des PR de l'adulte mais de façon retardée. En effet ils n'apparaissent généralement que 6 mois à 1 an après le déclenchement de la maladie. Près d'un patient sur deux ne présentera pas de FR dans les 6 premiers mois de sa maladie. Une PR présentant des FR est dite « séropositive » par opposition aux PR « séronégatives » dans lesquelles ils sont absents. Il est important de préciser que la détection de FR n'est pas synonyme de PR, ces anticorps sont en effet présents dans de nombreuses pathologies et parfois même chez des sujets sains (spécificité de 65 à 85% environ). Le taux de FR évolue peu au cours de la PR, une forte concentration dès le début de la



maladie est de mauvais pronostic qui plus est s'il s'agit majoritairement de FR de type IgA. Il semble particulièrement intéressant de rechercher conjointement les FR de type IgM et IgA dans les PR débutantes puisque la valeur prédictive positive de cette combinaison serait de l'ordre de 94% contre 80% pour chaque isotype pris séparément (Rahal *et al.*, 2014).

3.2.2. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti-CCP

Autrefois appelé anticorps anti-kératine ou anti-stratum corneum selon les leurs cibles biologiques supposées, ces anticorps font en fait tous partis de la famille des anticorps anti-illagrines. 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 α et β déiminées 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 présents dès le diagnostic, voire 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 près 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 pronostic. 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 autoanticorps 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).

3.2.3. 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 séropositives 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 polyarthritiques (Baclé, 2012).

3.2.4. 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 polyarthritiques. Parmi ces anticorps, citons :

- les anticorps anti-périnucléaires 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 vascularités et de néphropathie (Saraux *et al.*, 2002).



3.3. Examen du liquide synovial et typage génétique

L'examen du liquide synovial peut apporter des arguments dans le diagnostic. Au cours de la PR, ce liquide synovial est inflammatoire et riche en polynucléaires neutrophiles. En cas d'arthrite virale, il sera plus volontiers enrichi en lymphocytes. La biopsie de la synoviale est un geste relativement simple qui sera effectué en cas de forme mono-articulaire pour éliminer le diagnostic d'une éventuelle arthrite infectieuse. Le typage génétique avec la recherche des allèles de susceptibilités HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 n'a un intérêt diagnostique que très limité étant donné la fréquence de ces gènes dans la population normale. De plus, il s'agit d'une exploration très onéreuse.

Cependant cette recherche semble présenter un intérêt pronostic puisque ces allèles sont associés à des formes plus sévères de PR (Baclé, 2012).

4. Signes radiologiques

Un bilan radiographique (des mains, poignets, pieds et toute autre articulation symptomatique) doit être envisagé dès la première consultation médicale en cas de suspicion de PR. Il servira en outre de référence pour apprécier l'évolution de la maladie.

Ces examens rechercheront un œdème des parties molles et une déminéralisation épiphysaire en cas de PR débutante (Fig.20).



Fig.20 : PR débutante, radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2ème, 3ème et 4ème MCP (Baclé, 2012).



Si la PR est déjà évoluée, les radiographies mettent en évidence des érosions caractéristiques et des pincements des interlignes articulaires (**Fig.21**).

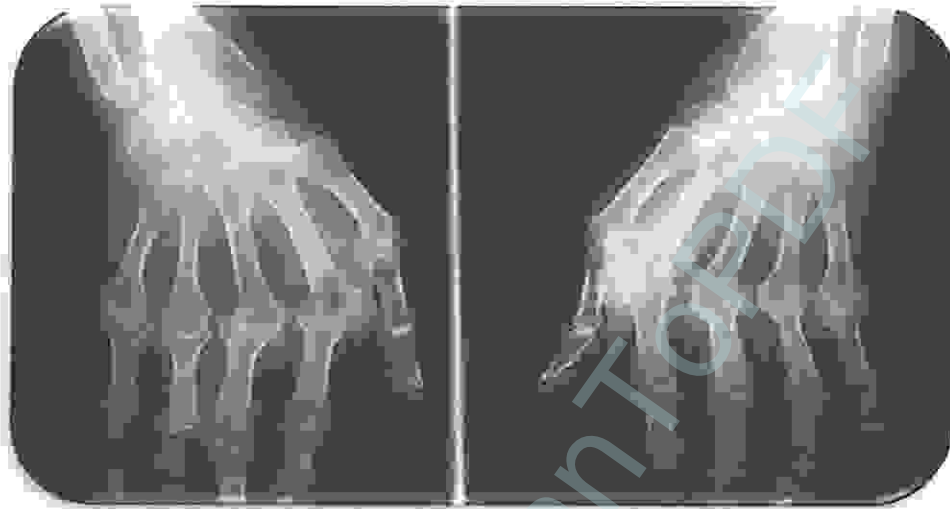


Fig.21 : Aspect radiographique typique d'une PR évoluée ; importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP (**Baclé, 2012**).

En cas de doute, il est possible de rechercher des synovites et/ou des érosions par des examens plus sensibles tels que l'échographie articulaire ou l'IRM à la recherche notamment des érosions infra radiographiques dans le cadre de l'évaluation de la polyarthrite débutante (**Rahal et al., 2014**).

5. Critères diagnostiques

Afin d'homogénéiser les études sur la PR, l'American College of Rheumatology (ACR) a défini une série de critères de classification de la PR. L'objectif de ces derniers élaborés en 1987 consistait à la fois à préciser et à définir ce qu'était une polyarthrite rhumatoïde établie en présence d'au moins 4 critères sur 7 (**Tab.2**) (**Saraux et al., 2002**).



Tableau.2 : Critères de classification d'une PR selon l'ACR (Saraux *et al.*, 2002).

Critères ACR de classification d'une polyarthrite rhumatoïde	
Pour que le diagnostic de PR soit confirmé, le patient doit présenter au moins 4 critères parmi les 7 suivants	
-Dérouillage matinal péri-articulaire et articulaire durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.*	- Nodules sous cutanés sur excroissance osseuse ou sur de larges surfaces ou juxtra-articulaires, observés par un médecin.
- Au moins trois régions articulaires doivent avoir présenté simultanément une tuméfaction des tissus mous ou la présence de liquide (pas uniquement d'excroissance osseuse) observée par un médecin. Les 7 régions concernées sont les inter-phalangiennes proximales (IPP), métacarpo-phalangiennes (MCP), métatarso-phalangiennes, poignets, coudes, genoux, et les chevilles.*	- Démonstration de taux sérique de facteur rhumatoïde anormal par toute méthode dont les résultats se sont avérés positifs chez moins de 5% des témoins normaux.
- Au moins une région tuméfiée parmi les 3 suivantes : IPP, MCP, ou poignets.*	- Signes radiographiques caractéristiques de la PR (en postéro antérieur de la main et du poignet) qui doivent révéler des érosions ou une décalcification osseuse non équivoque au niveau ou au voisinage des articulations atteintes (les seuls signes d'arthrose ne sont pas pris en compte).
-Atteinte simultanée de la même région articulaire (voir ci-dessus) bilatérale (l'atteinte bilatérale des IPP, MCP, ou MIP est acceptable sans symétrie absolue).*	
*ces critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines	

IX. TRAITEMENTS DE LA PR

1. Objectifs thérapeutiques

Depuis ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques sont devenus plus ambitieux :

- *au tout début* de l'évolution d'une polyarthrite encore indéterminée, l'un des premiers objectifs est d'obtenir un avis spécialisé rhumatologique, si possible dans les trois premiers mois. Cet avis est indispensable pour confirmer le diagnostic de PR et instaurer rapidement un traitement de fond.



- **à court terme**, l'obtention d'une rémission précoce de la maladie est un objectif primordial. Cette rémission se définit par une disparition des symptômes et signes d'arthrites, une restauration des capacités fonctionnelles et une régression du syndrome inflammatoire.

- **à moyen terme**, la prévention des érosions et des déformations articulaires est un objectif majeur, pour lequel le rhumatologue dispose d'outils radiographiques (radiographies standard, échographie et IRM) et de scores. La prévention des complications iatrogènes des traitements de fond (et notamment des biothérapies) passe par une information de qualité au patient et à son médecin traitant.

- **à plus long terme**, l'objectif est de prévenir le handicap locomoteur et de réduire la mortalité grâce à une attitude préventive vis-à-vis du risque infectieux et risque cardiovasculaire (Emery, 2002).

2. Traitements médicamenteux

Les médicaments utilisés dans le traitement de la PR appartiennent à des classes très variées.

2.1. Traitements à visée symptomatique

Le rôle des traitements à visée symptomatique est de calmer les douleurs et de stopper le processus inflammatoire. Les traitements de fond n'agissant qu'avec retard, ces traitements à visée symptomatique sont utilisés lors de l'initiation de la thérapeutique. Leur posologie peut souvent être réduite au bout de quelques mois, mais il est nécessaire de la ré-augmenter lors des poussées (Mignot *et al.*, 2000).

2.1.1. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont généralement prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR, avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère gastroduodéal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydro-sodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons.



Les AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) (dont le seul commercialisé en France est le célécoxib) ont une efficacité comparable aux AINS classiques et l'avantage d'une moindre toxicité gastro-intestinale. Si la principale différence entre AINS et coxibs porte sur la tolérance digestive, les autres événements indésirables semblent globalement comparables entre les différents produits, qu'il s'agisse d'un AINS «classique» ou d'un coxib en particulier sur le plan rénal et cardiovasculaire. Une augmentation du risque thrombotique a été notée dans les études au long cours avec certains coxibs.

Leur emploi est cependant limité par un risque cardiovasculaire accru en utilisation prolongée et ce médicament est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accidents cardio-vasculaires (Bresalier *et al.*, 2005).

2.1.2. Corticothérapie générale

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire très souvent prescrit au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte. L'intérêt de la corticothérapie pour prévenir et retarder les destructions articulaires de la PR reste controversé, certaines études ne montrant aucun bénéfice structural.

Alors que des études plus récentes apportent au contraire des arguments statistiques en faveur de l'efficacité structurale de la corticothérapie à faible dose au cours des PR débutantes, en association avec les traitements de fond. Un groupe d'experts de l'EULAR a publié en 2007 dix recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la PR (Tab.3) (Hoes *et al.*, 2007).



Tableau.3 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Hoes *et al.*, 2007).

Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

1. Informer le patient des effets secondaires avant de débiter le traitement
2. Adapter la posologie en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse de chaque patient. Respecter le rythme circadien de la maladie et la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes
3. Évaluer et traiter les comorbidités (diabète, HTA) avant de débiter le traitement
4. Rechercher la dose minimale efficace et garder comme objectif l'arrêt de la corticothérapie
5. Rechercher et prévenir les effets indésirables tout au long du traitement
6. Pour tout traitement par une dose de prednisone supérieure à 7.5 mg/j pendant plus de trois mois, rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose. évaluer éventuellement par une ostéodensitométrie et prescrire un traitement vitaminocalcique et/ou par bisphosphonates
7. Éviter l'association AINS plus corticothérapie, ou prescrire une gastroprotection par IPP ou misoprostol, ou utiliser préférentiellement un inhibiteur de la cox2
8. Chez le patient traité depuis plus d'un mois, prévenir systématiquement une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'intervention chirurgicale
9. La prednisone peut être prescrite pendant la grossesse, sans risque pour la mère, ni pour le fœtus
10. La croissance des enfants traités par glucocorticoïdes doit être régulièrement surveillée et un traitement par hormone de croissance envisagé en cas de retard de croissance

2.1.3. Les antalgiques

Les antalgiques permettent de soulager rapidement les malades et sont généralement bien tolérés. Les antalgiques de niveau I et II représentent un appoint dans la prise en charge des douleurs de la PR.

- ✓ Les antalgiques de niveau I (paracétamol) sont efficaces en cas de douleurs légères à modérées.



- ✓ Les antalgiques de niveau II (paracétamol + codéine, paracétamol + dextropropoxyphène, paracétamol + opium, tramadol) sont réservés aux formes sévères.
- ✓ Les dérivés morphiniques (antalgiques de niveau III) sont en revanche très peu utilisés: ils apportent peu de gain d'efficacité par rapport aux antalgiques des paliers inférieurs, et au prix d'effets indésirables inacceptables par des patients par ailleurs poly-médicamentés.

Ils sont réservés aux patients fragiles (atteinte rénale ou digestive évolutive par exemple), demandant une réponse assez rapide et/ou lorsqu'il n'est pas souhaitable de majorer la corticothérapie (Sany, 1999).

2.2. Traitements de fond conventionnels

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire.

L'action des traitements de fond conventionnels ne se manifeste pas avant 3 ou 4 mois, sauf pour le méthotrexate et la sulfasalazine (4 à 6 semaines).

Ces traitements ont longtemps été dénommés DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*).

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes, mais leur capacité à réduire ou stopper la progression structurale reste controversée. La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs. Les effets indésirables sont fréquents et imposent fréquemment l'arrêt du médicament. Ils sont heureusement rarement graves mais justifient une surveillance extrêmement précise à la fois clinique et biologique parfaitement codifiée (Tab.4) (Braun *et al.*, 2008).



Tableau.4 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance (Braun *et al.*, 2008).

Traitement de fond	Nom commercial	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
Méthotrexate	Méthotrexate® Ledertrexate® Novatrex®	Nausées, vomissements Toux, dyspnée Fièvre. Anomalies hépatiques Anomalies hématologiques	Hémogramme avec plaquettes Transaminases Créatininémie Albuminémie	30 jours*
Léflunomide	Arava®	Diarrhée, anomalies hépatiques, hypertension artérielle	Pression artérielle Hémogramme avec plaquettes Transaminases	15 jours x6 mois puis tous les 2 mois
Sulfasalazine	Salazoprine®	Digestifs, éruptions Leucopénie	Hémogramme avec plaquettes Transaminases	30 jours
Antipaludéens	Plaquenil® Nivaquine®	Oculaire Prurit Vertiges Troubles digestifs	Contrôle ophtalmologique	2 fois/an
Sels d'or	Allochrysin®	Prurit, érythème Stomatite (aphes buccaux)	Recherche de protéinurie Hémogramme avec plaquettes	30 jours
Salazopyrine	Ritidauran® Salazopyrine®	idem + diarrhée Digestifs, éruptions Leucopénie	idem Hémogramme avec plaquettes Transaminases	idem 30 jours
Thiolsés	Trolevet® Acadione®	Otites Troubles du goût Prurit Erythème induction de mal. auto-immunes	Albumino urinaire Hémogramme avec plaquettes	30 jours
Ciclosporine	Sandimmun® Neoral®	Hypertension artérielle Toxicité rénale Hypertrichose Toxicité neurologique	Créatininémie	15 jours au début puis tous les 20 jours

2.2.1. Le méthotrexate (MTX)

A faible dose hebdomadaire est utilisé depuis plus de 30 ans dans la PR, à une posologie variant de 7,5 à 25mg par semaine. Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie, d'intoxication alcoolique chronique et d'insuffisance rénale chronique. De nombreuses études ont prouvé son efficacité au cours de la PR, sur les symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Le MTX est actuellement le premier traitement de fond recommandé devant toute PR débutante, prescrit par voie orale jusqu'à posologie maximale tolérée (20 à 25mg par semaine), associé au début à la corticothérapie.



Plusieurs études ont prouvé une efficacité supérieure de la voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) à la même posologie. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : nausées, céphalées, toxicité hématologique, hépatique, pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité), justifiant une surveillance régulière clinique, hématologique et des transaminases. Le MTX est utilisé au début en monothérapie. En cas d'efficacité insuffisante, il est associé à la plupart des autres traitements de fond conventionnels et aux diverses biothérapies (Braun *et al.*, 2008).

2.2.2. Léflunomide (LEF) (Arava®)

Est le plus récent des traitements de fond chimiques mis à disposition dans la PR. LEF est utilisé depuis 2000 à la posologie de 20 mg/j per os. Il est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie et d'insuffisance rénale chronique. Les études ont confirmé qu'il avait une efficacité comparable à celle du MTX sur les symptômes et les signes de la PR. Le LEF peut être utilisé en première intention dans une PR débutante ou comme alternative au MTX, auquel il peut être éventuellement associé, à la condition d'une surveillance accrue des tests biologiques hépatiques. Il peut être associé aux diverses biothérapies, avec une efficacité comparable à celle du MTX. Le LEF est un dérivé isoxazolique qui exerce son action principale par une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déhydrogénase, qui est une enzyme clé de la voie de la synthèse des bases pyrimidiques.

Le léflunomide ralentit ainsi la prolifération des cellules et la multiplication rapide en particulier les lymphocytes T actives. Il présente un délai d'action de 6 à 8 semaines. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), la toxicité hépatique, l'hypertension artérielle, l'amaigrissement, la neuropathie périphérique, l'alopécie (Finckh et Dehler, 2009).

2.2.3. La sulfasalazine (SZP) (Salazopyrine®)

Utilisée à la posologie de 2 à 3g par 24heures, à une efficacité modeste et des effets indésirables potentiels hématologiques, hépatiques, et plus rarement d'hypersensibilité. Elle présente un délai d'action de 1 à 2 mois. Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamides.



Il n'y a pas de recommandation précise concernant les modalités de surveillance clinique et biologique de la sulfasalazine dans la PR. Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, cytolyse), cutanés (prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell), hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, anémie, agranulocytose, hémolyse). La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes tous les mois jusqu'au 6^e mois, puis de manière plus espacée par la suite (Aouidat et El maghraoui, 2006).

2.2.4. Les antipaludéens de synthèse (APS)

On utilise le sulfate *L*'hydroxychloroquine (HCO) (Plaquénil® comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour) à une efficacité modeste et une faible toxicité (le risque de rétinopathie impose une surveillance ophtalmologique régulière) ; ce traitement est volontiers utilisé au début de la maladie, souvent associé à d'autres traitements de fond. 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. L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées (Noverzwart et al., 1990). Une meta 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. Dans l'ensemble les APS sont bien tolérés. 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. Les effets indésirables neurologiques sont exceptionnels. Les complications oculaires des APS constituent le seul effet indésirable préoccupant (Rigaudière et al., 2004).



2.2.5. Les sels d'or

Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre-indication aux autres agents de rémission. L'auranofine (RIDAURAN®) et l'aurothiopropanolsulfonate de sodium (ALLOCHRYSSINE®) sont les deux spécialités contenant des sels d'or. Les sels d'or exercent une action anti-inflammatoire par inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et réduction de l'activité des lymphocytes T. Ils sont également anti-arthritiques par un mécanisme inconnu. Les études cliniques sur les sels d'or injectables dans le traitement de la PR sont peu nombreuses, 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.

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. Lorsque les traitements sont très prolongés, une coloration grise ardoisée de la peau 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. 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 (Sany, 2003).

2.2.6. La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®)

Sont des dérivés sulphydrylés. 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. 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. Une surveillance clinique et biologique est indispensable (Sany *et al.*, 1997).

2.2.7. 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, Interféron 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. 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. 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'hypertrichose 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 (Tugwell *et al.*, 1995).

2.3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de la PR

Au cours des vingt dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées. Ces perspectives thérapeutiques, sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation (Fig.22) (Morel *et al.*, 2004).

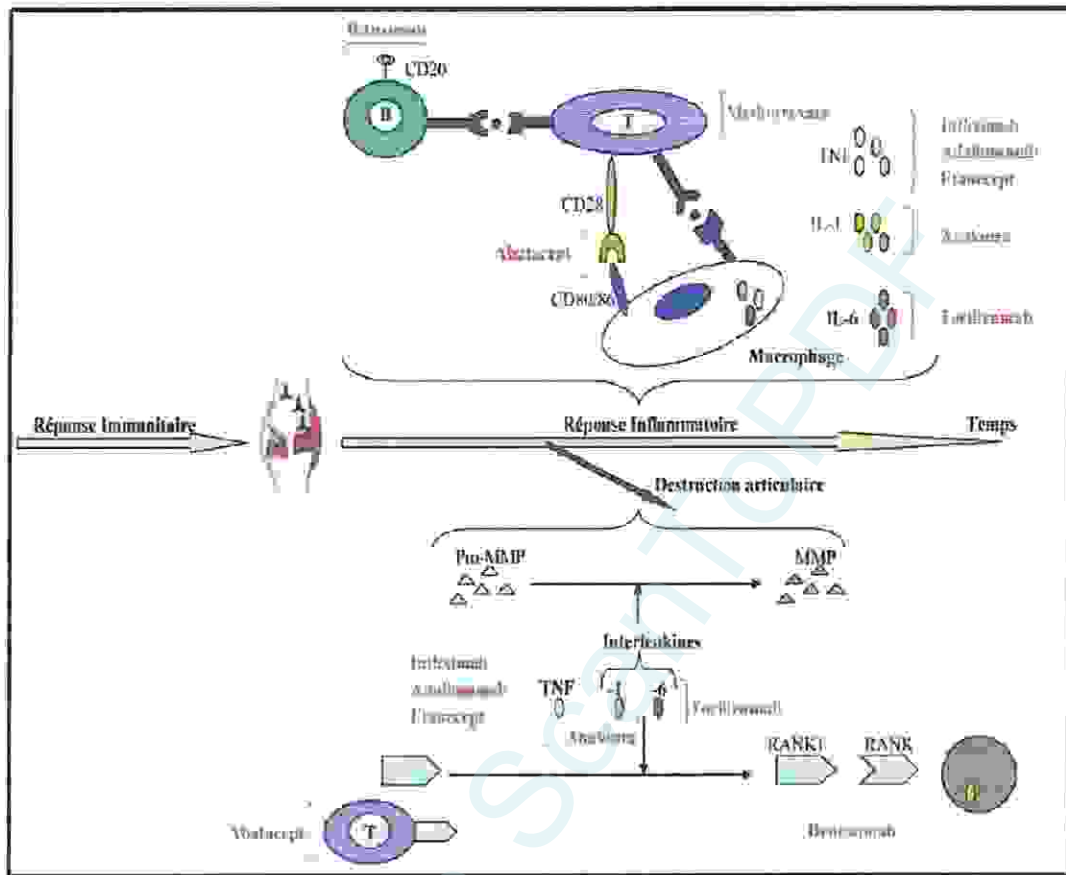


Fig.22 : Physiopathologie et principales cibles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde (Olsson *et al.*, 2012).

2.3.1. Les inhibiteurs du TNF α

A partir des progrès fondamentaux sur la connaissance physiopathologique de la PR, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments biologiques développés et commercialisés dans le traitement de la PR.

Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure pour les malades atteints d'affections actives et potentiellement sévères. On dispose actuellement de 3 anti-TNF α commercialisés qui sont l'etanercept, récepteur soluble du TNF α et 2 anticorps monoclonaux, l'infliximab et l'adalimumab.

Ces médicaments sont capables de bloquer ou d'inactiver le TNF α , l'une des cytokines les plus impliquées dans la réponse inflammatoire et les destructions ostéo-articulaires. La démonstration de l'efficacité des anti-TNF α a été faite chez les patients ayant une réponse insuffisante au MTX (Combe et Morel, 2007).



- ❖ *L'etanercept (Enbrel®)* est administré par voie sous cutanée à la posologie de 50mg/ semaine en deux injections.

L'etanercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est une protéine de fusion constituée d'une partie du récepteur soluble p75 et d'un fragment d'une IgG1 humaine. Il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant ainsi d'atteindre les cellules et d'induire son activité biologique. Il s'agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires. Il s'administre par voie sous-cutanée ; sa demi-vie est de 3 à 4j. Il est indiqué en monothérapie dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX mais également dans la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX (Brousse, 2003).

- ❖ *L'infliximab (Remicade®)* est administrée en perfusions intraveineuses à la posologie de 3 mg/kg aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 8 semaines.

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique. Il est composé de la région Fab d'un Ac murin anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 humaine. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire circulant, neutralisant ainsi son activité biologique. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10j. Il est indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes et aussi pour l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond dont le MTX a été insuffisante. L'efficacité et la tolérance ont été démontrées seulement en association avec le MTX (Combe, 2002).

- ❖ *L'adalimumab (Humira®)* est également injecté en sous cutané à 40 mg tous les 15 jours et la posologie peut être augmentée à une injection / semaine.

L'adalimumab est le premier Ac monoclonal anti-TNF α totalement humanisé fabriqué par génie génétique (en associant d'une part la partie variable des chaînes lourdes et légères d'origine humaine et d'autre part la partie constante d'une IgG1 : K humaine), qui est dirigé contre le TNF α . Il est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate (Bang et Keating, 2004).



➤ Les conséquences de l'inhibition du TNF- α (Tab.5)

Les anti-TNF α ont également montré un effet sur l'état général des patients, sur la prévention du handicap fonctionnel et plus récemment probablement un effet sur la prévention du risque cardiovasculaire et de la mortalité due à cette maladie. Leur large utilisation est limitée d'une part par leur coût et d'autre part, par leurs effets indésirables potentiels (Fautrel *et al.*, 2006).

Tableau.5 : Mécanismes d'action des anti-TNF- α (Fautrel *et al.*, 2006).

<p>Effet vasculaire</p> <ul style="list-style-type: none">• Diminution de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des vaisseaux synoviaux limitant l'afflux des cellules immunitaires dans la synoviale.• Diminution de l'expression du <i>vascular endothelial growth factor</i> limitant la prolifération endothéliale. <p>Effet cellulaire</p> <ul style="list-style-type: none">• Immunomodulation : augmentation des sous-populations CD4 et CD8, diminution des monocytes.• Réduction de la production fibroblastique• Modulation de l'apoptose dans la synoviale rhumatoïde, limitant l'hyperplasie des cellules bordantes <p>Effet sur les médiateurs</p> <ul style="list-style-type: none">• Régulation négative de la cascade cytokinique : décroissance des taux sériques d'IL-1, IL-6, IL-8 et du MCP-1, sous contrôle du TNF-α.• Réduction de l'expression synoviale d'IL-1α et β, d'IL-8, de MCP-1• Inhibition des métalloprotéases.• Plusieurs observations effectuées <i>in vitro</i>, et parfois <i>in vivo</i>, témoignent de modifications immuno-inflammatoires découlant du blocage sélectif du TNF-α. De telles modifications concourent certainement à l'efficacité de cet outil thérapeutique.

➤ Les effets indésirables des anti TNF α

Les effets secondaires potentiellement attribuables à l'utilisation d'anticorps anti TNF α sont de cinq types : réactions d'hypersensibilité (myalgies, fièvre, urticaire, dyspnée), infections (La littérature fait état principalement d'infections pulmonaires, urinaires et des voies aériennes supérieures, bursite, abcès, gastroentérite, herpès labial, zona et infection fongique et tuberculeuse), risque carcinogène (On relève dans la littérature quatre cas de lymphomes (trois lymphomes non hodgkiniens et une maladie de Hodgkin) survenant au décours d'un traitement par anticorps anti TNF α).



On rappelle que le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif pour un patient présentant une polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale est multiplié par huit, Quatre cas de carcinomes épithéliaux (deux carcinomes pulmonaires, un mélanome, un spinocellulaire), manifestations auto-immunes, production d'anti-immunoglobulines (Le développement d'anticorps anti-idiotype ou anti région hypervariable). Les quatre premiers sont principalement liés à l'inhibition du TNF α , le cinquième dépend de l'agent utilisé.

La connaissance de ces effets indésirables rappelle la nécessité de respecter les contre-indications des anti-TNF α , de réaliser un bilan pré thérapeutique (Tab.6) et d'informer le patient et son médecin traitant des effets indésirables potentiels (Saint-Marcoux et Bandt, 2006).

Tableau.6: Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti TNF α (Saint-Marcoux et Bandt, 2006).

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF α .

Interrogatoire

- Antécédents infectieux.
- Antécédents néoplasiques
- Infection chronique (VHB, VHC, ...) ou récidivante (herpès)
- Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, diabète, splénectomie, ...)

Examen clinique

- Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur
- Signes d'insuffisance cardiaque

Examens complémentaires

Systématiques

- Anticorps antinneléaires
- Sérologies VHB, VHC, VIH
- IDR tuberculine (Tubertest 5 unités)
- Radiographie pulmonaire

Éventuels

- Test QuantIFERON-TB
- Radiographie ou scanner des sinus
- Scanner thoracique
- ECBU

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires) : à réaliser avant de débuter le traitement.



➤ *Recommandations pour l'initiation d'un traitement anti-TNF*

En dehors des critères d'évolutivité qui doivent toujours être recherchés (à l'interrogatoire, lors de l'examen clinique, par un bilan biologique : vitesse de sédimentation globulaire, C-réactive protéine, par une radiographie des mains-poignets de face et des pieds de face et éventuellement d'autres articulations atteintes), le bilan pré-thérapeutique doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives avant l'instauration d'un traitement anti-TNF α (Tab.7) (Wendling et combe, 2004).

Tableau.7 : Contre-indications à l'utilisation des traitements anti TNF α (Wendling et combe, 2004).

Contre-indications à l'utilisation des traitements anti-TNF.

- Infections évolutives.
- Infections chroniques.
- Antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée.
- Pathologie prédisposant aux infections (diabète non équilibré...).
- Néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans).
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Maladies démyélinisantes - Névrite optique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse, allaitement

La prévalence des anti-TNF α est variable selon le degré d'immunogénicité de l'agent employé (anticorps chimériques plus immunogènes que les anticorps humanisés), selon la posologie (les faibles, mais aussi les fortes posologies, peuvent induire une tolérance), la voie d'administration (la voie sous-cutanée plus immunogène que la voie intraveineuse), la fréquence d'administration et les traitements associés. Le traitement de l'anti-TNF α par le polyéthylène-glycol avant administration permet également de réduire son immunogénicité (Maini *et al.*, 1999).



2.3.2. Les autres biothérapies

De nombreux autres traitements biologiques sont actuellement développés pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la prise en charge de la PR. Ces traitements biologiques ont des cibles variables qui peuvent être des cytokines (IL-1, IL-6, IL15...) ou d'autres médiateurs solubles ou des cellules comme le lymphocyte B ou le lymphocyte T (Mariette, 2004) (Fig, 23).

2.3.2.1. L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1

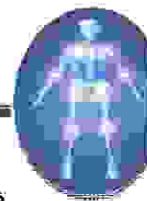
L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte, à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée, en association avec le MTX.

Les études ont permis d'observer une amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques. Cependant, ce produit est estimé moins efficace que les anti-TNF α et n'est pas recommandé en cas d'échec de ceux-ci. Soixante-dix pour cent des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes. Son association à l'étanercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF α (Salliot *et al.*, 2009).

2.3.2.2. L'abatacept

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T.

Ce médicament, a montré une efficacité clinique et radiographique très intéressante proche de celle des anti-TNF et jusqu'à présent une excellente tolérance y compris sur le plan infectieux. Il a même été récemment montré que l'on pouvait obtenir une réponse clinique chez 50% des patients ayant échoué aux anti-TNF. Enfin une association aux anti-TNF chez les patients insuffisamment répondeurs à ces médicaments semble également intéressante à la fois sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.



Ce médicament s'administre actuellement en perfusion intraveineuse mensuelle à 10 mg/kg tous les 30 jours. Une forme sous cutanée est en développement (Kremer *et al.*, 2003).

2.3.2.3. Le Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il entraîne une cytotoxicité sur les lymphocytes B et est actuellement indiqué dans les lymphomes B.

Il s'administre ainsi sous forme de 2 perfusions à 1g à 15 jours d'intervalle. Le rituximab est proposé si possible en association au MTX. Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 1000 mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois. L'efficacité structurale du RTX a été confirmée après un an d'utilisation, chez des patients ayant une réponse insuffisante après traitement anti-TNF α . Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère. Les effets indésirables du RTX sont les réactions à la perfusion et le risque infectieux. Le risque d'infection sévère n'apparaît pas significativement augmenté sous RTX et il n'a pas été décrit de tuberculoses ni d'infections opportunistes. Cependant, la déplétion en lymphocytes B peut exposer à des infections bactériennes parfois sévères (principalement broncho-pulmonaires). Ces données doivent donc conduire à la vigilance et il est recommandé de réaliser, avant tout traitement (et retraitement) par RTX un bilan préthérapeutique comportant un examen cardiovasculaire, une évaluation du risque infectieux pleuropulmonaire, un dosage des lymphocytes B (CD 19 et CD20) et un dosage des immunoglobulines sériques (Salliot *et al.*, 2009).

2.3.2.4. Autres molécules en développement

Parmi les nombreuses autres molécules en développement, il faut signaler le tocilizumab (MRA) qui est un anticorps monoclonal inhibant le récepteur de l'IL6. Il a à ce jour montré une efficacité clinique dans la PR comparable à celle des anti-TNF mais au prix d'un certain nombre d'effets secondaires (effets généraux, réactions allergiques, augmentation du cholestérol et des triglycérides, leuconéutropénies et surtout infections) justifiant des études complémentaires actuellement en cours. Parmi les autres molécules intéressantes en développement, il faut signaler un anticorps anti-IL15, des inhibiteurs d'autres voies de co-stimulation, des inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire, des inhibiteurs des récepteurs de chimiokines (Edwards *et al.*, 2004).

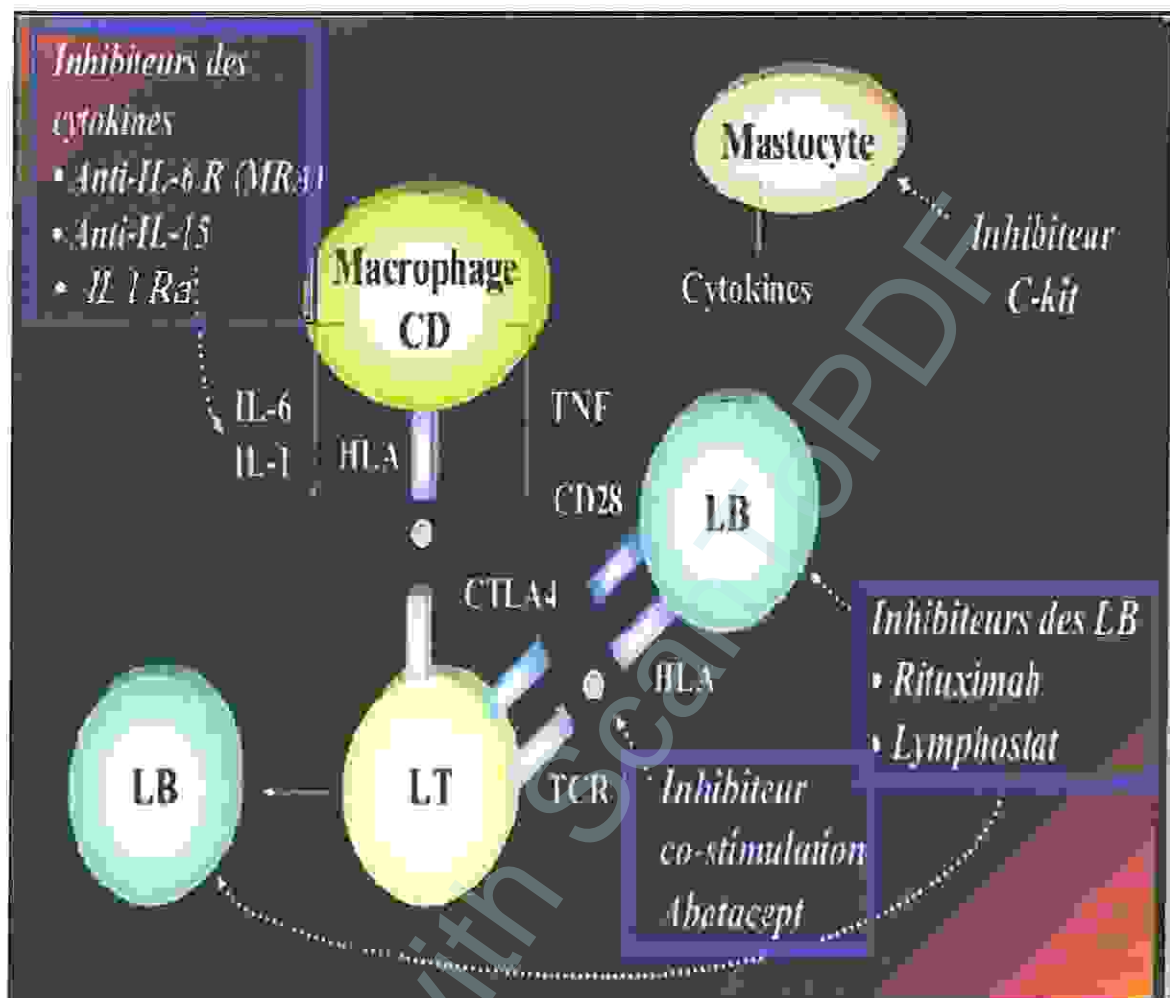


Fig.23 : L'explosion des biothérapies... un monde après les anti-TNF (Boissier *et al.*, 2005).

3. Traitements non médicamenteux

3.1. Rééducation

Lors des phases inflammatoires, la physiothérapie antalgique, en particulier par le froid (vessie de glace), est indiquée, ainsi que la prévention des attitudes vicieuses (attelle de repos). A distance des poussées, le renforcement musculaire se fait en technique isométrique (économie articulaire) : il vise à récupérer les amplitudes articulaires. Le maintien du mouvement est bénéfique. Dans la polyarthrite rhumatoïde évoluée, une attention particulière sera accordée aux préventions des déformations et à l'adaptation du geste, des ustensiles et du domicile par l'ergothérapie (Choy *et al.*, 2002).



3.2. Traitement chirurgical

Les principaux objectifs de la chirurgie sont :

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

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. C'est lors de consultations médico-chirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutées avec le malade les indications chirurgicales. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu hospitalier et en centre de rééducation (Sany, 2003).

Il peut faire appel à plusieurs techniques :

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

3.3. Aide psychosociale

Une prise en charge psychosociale doit être proposée au malade. De même, les associations de malades peuvent jouer un rôle bénéfique important (Choy *et al.*, 2002).

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.

Produced with Scantopdf

Liste des Références

- Alaoui, F.Z., Moudatir, M., Al Haloui, H., Aidylich, M., Bettal, S., Benamour, S.** (2002). Aspects évolutifs de la PR au MAROC (étude de 664 cas). *Rev Med Interne*; 23 (supp2):651.
- Aouidat, I., El Maghraoui, A.** (2006). Le Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde, pp118.
- Bacilé, M.** (2012). 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.
- Bang, L.M., Keafing, G.M.** (2004). Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs*. 18(2):121-39.
- Bang, S.Y., Lee, K.H., Cho, S.K., Lee, H.S., Lee, K.W., Bae, S.C.** (2010). Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*, 62 (2), 369-377.
- Ben Hamad, M., Cornelis, E., Mbarek, H., Chabchoub, G., Marzouk, S., Bahloul, Z., Rebai, A., Fakhfakh, F., Ayadi, H., Petit-Teixeira, E., Maalel, A.** (2011). Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 23 : 122-127
- Bengana, B., Slimani, S., Hachemi, B.** (2014). Étiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde .Batna. *journal of medical sciences*. 1 : 8-11.
- Boissier, M.C., Denys, A., Falgarone, G., Bessis, N.** (2005). La recherche des traitements cibles dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*;72: 346-351.
- Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P., Währisch, J., Hanke, P., Demary, W.** (2008). Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*, 58 :73-81.

Liste des références

- Bresalier, R.S., Sandler, R.S., Quan, H., Bolognese, J.A., Oxenius, B., Horgan.** (2005). Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, **352**:1092-10102.
- Brousse, C.** (2003). Les inhibiteurs du TNF α . *Rev Med Interne*. **24** :123-126.
- Chen, D.Y., Chen, Y.M., Chen, H.H., Hsieh, C.W., Lin, C.C., Lan, J.L.** (2011). 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*, **13**:R126.
- Choy, E.H., Isenberg, D.A., Garrood, T., Farrow, S., Ioannou, Y., Bird, H.** (2002). Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*, **46** :3143-3150.
- Combe, B.** (2002). Traitements anti-«tumor necrosis factor » dans la polyarthrite rhumatoïde. EMC, Appareil locomoteur. Fa 14- 220-A-20.
- Combe, B.** (1996). Les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie. *Rev Med Interne*, **17** :224-230.
- Combe, B.** (2007). Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, **74**. Paris. Masson. Pp : 14-21.
- Combe, B., Landewe, R., Lukas, C.** (2007). 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*, **66**: 34-45.
- Combe, B., Morel, J.** (2007). Les anti-TNF α dans les maladies systémiques. In : Maladies Systemiques. Flammarion, Paris.
- Contagrel A, Mazieres B.** (1998). Polyarthrite rhumatoïde: donnees epidemiologiques; devenir a long terme et cout de la prise en charge. *Rev Rhum*, **65** (5bis):158s-160s.
- Dumontet, E., Bigot, Corbel, E.** (2012). Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulation dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue francophone des laboratoires*, No :446. Elsevier Masson SAS. Pp : 65-72.

- Edwards, J.C., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D.R.** (2004). Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J med*; **350** : 2572–81.
- Emery, P.** (2002). Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 66:3–8. epidemiologiques; devenir a long terme et cout de la prise en charge. *Rev Rhum*; **65** (5bis):158s-160s.
- Erniest, H.S., Choy, M.D., Gabriel, S., Panayi, M.D.** (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rhumatoid arthritis. In: mechanisms of diseases. The new England journal of medicine. Massachusetts medical society, *Great Britain*. Pp 907-915.
- Fautrel, B., Constantin, A., Morel, J., Vittecoq, O., Cantagrel, A., Combe, B.** (2006). Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF alpha antagonist therapy in rheumatoid.
- Finckh, A., Dehler, S.** (2009). [Gabay on behalf of the SCQM doctors] The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis*, **68**: 33–9.
- Fronmer, B.K., Zimmermann, F.M., Meier, D., Schröder, M., Heil, A., Schäffler, C., Büchler, J., Steinmeyer, F., Brentano.** (2010). Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **62**, 2886-2899.
- Gabay, C.** (2004). Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par des inhibiteurs du TNF- α , université de Genève, faculté de médecine, Département de Médecine interne, Service de Rhumatologie, p 64.
- Ghozlani, I., Achemlal, L., Rezqi, A., Mounach, A., Bezza, A., El Maghraoui, A.** (2012). Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Revue marocaine de thumatologie. Service de rhumatologie. Hopital militaire Mohamed V. Rabat Pp:6-9.
- Grilo, R.M.** (2007). Modèle clinique de la plyarthrite rhumatoïde. In : douleur, inflammation. Pp 45-59.

Liste des références

- Henry, I.D. (2010). Histoire de la polyarthrite rhumatoïde. Pp: 42.
- Hoes, J.N., Jacobs, J.W., Boers, M., Boumpas, D., Buttgerit, F., Caeyers, N. (2007). EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*; 66:1560-7.
- Husson, M.C., Dardelle, D., Darque, A., Jolivet, L., Lecante, V., Limat, S., Sarrut, B. (2003). Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. p37.
- Kahn, M.F. (2009). Histoire de maladies: Histoire de la polyarthrite rhumatoïde . Saint-Vincent-de-Paul, Paris. p20.
- Kardes, H. (2004). Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite traités par des inhibiteurs du TNF.α. Genève. Université de Genève. Faculté de médecine. Pp : 4-48.
- Kremer, J.M., Westhovens, R., Leon, M., Di Giorgio, E., Alten, R., Steinfeld, S. (2003). Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*; 349:1907-1915.
- Kusunoki, K., Kitahara, F., Kojima, N., Tanaka, K., Kaneko, H., Endo, T., Snguro, S., Kawai. (2010). Adiponectin stimulates prostaglandin F(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, p1641-1649.
- Lard, L.R., Visser, H., Speyer, I. (2001). Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*; 111:446-451.
- Lie, B.A., Viken, M.K., Odegard, S., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Uhlig, T., vien, T.K. (2007). Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 66, (12), p.1604-1609.
- Maini, R., St Clair, E., Breedveld, F., Furst, D., Kalden, J., Weisman, M. (1999). Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*, 354 : 1932-9.

Liste des références

- Mariette, X.** (2004). Emerging biological therapies in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*;71:470-474.
- Mazières B, Contagrel A, Constantin A.** (1999). La polyarthrite rhumatoïde, Guide pratique de rhumatologue; 307-327.
- Mesfoub, F., Toumi, A.M.** (2007). Polyarthrite rhumatoïde : manifestation extra articulaires, *Faculté de médecine. Annaba : Université Badji Mokhtar*, p 71.
- Meyer.** (2011). Polyarthrite rhumatoïde. Service de rhumatologie du Pr Meyer. CHU Bichat. Pp : 1-19.
- Mignot, G., Schlafer, J, et la rédaction de la revue Prescrire.** (2000). Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Des inconnues à long terme. *Revue Prescr.* **20** (11) : 759-68.
- Morel, J., Miossec, P., Combe, B.** (2004). Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris, 218-230.
- Nishimoto, N., Kishimoto, T., Yoshizaki, K.** (2000). Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*; **39** (Suppl 1): I21-27.
- Noverzwar, E., van der Heijde, D., van Riel, P., van de Putte, L.B.** (1990). Effects of hydroxy-chloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* **1** : 539-540.
- Olsson, L.M., Nerstedt, A., Lindqvist, A.K.** (2012). Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal.* **16**:71-8.
- Peigné, S.** (2013). Contrat de bon usage et arrêts des traitements par immunothérapie : état des lieux dans les services de rhumatologie du centre hospitalier du Mans. Angers : université d'Angers. Pp : 1-88.
- Pillon, F., Michiels, Y.** (2013). Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. In : la polyarthrite rhumatoïde. Actualité pharmaceutique, No : 531. Elsevier SAS. Doi : 10.1016. pp : 3-5.

Liste des références

- Radideau, E., Bah, S., Dupont, C., Hilliquin, P. (2010). Polyarthrite rhumatoïde (1 partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. *Revue du rhumatisme* ; **68**, (12) :p23.
- Rahal, F., Abdessemed, A., Chetouane, R., Haid, S., Khaldoun, N., Lefkir, S., Brahimi, N., Ladjouze-Rezig, R. (2014). Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente. *Batna J Med Sci*; **1**: 12-17.
- Raissouni, N., Gossec, L., Ayrat, X., Dougados, M. (2005). Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente. *Rev Rhum*; **72**:195-200.
- Raf, A.C., Bissier, M.C. (2004). La polyarthrite rhumatoïde: cout directs et indirects. *Rev Rhum*; **71**:1122-1129.
- Rigaudiere, F., Ingster-Moati, Andres, C., Verdet, R., Leid, J., Haymann. (2004). Les antipaludéens de synthèse pris au long cours: rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. *La Lettre du Rhumatologue*. **302**:19-23.
- Saint-Marcoux, B., Bandt, M. (2006). Vasculitides induced by anti-TNF alpha antagonists: a study of 39 patients in France. *Joint Bone Spine*; **73**:710-3.
- Salliot, C., Dougados, M., Gossec, L. (2009). Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomised placebo-controlled trial. *Ann rheum Dis*; **68**:25-32.
- Sany, J. (1999). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed John Libbey Eurotext, Paris, p. 283.
- Sany, J. (2003). Polyarthrite de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge. In thèse, Maclé Marc, 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. U.F.R de Médecine et de pharmacie de ROUEN.
- Sany, J., Combe, B., Jorgensen, C. (1997). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* : 14-220-A-20, p 15.
- Saroux, A., Maillefert, J.F., Fautrel, B. (2002). Laboratory and imaging studies used by French rheumatologists to determine the cause of recent onset polyarthritis without extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*, **61**(7):626-9.

Liste des références

- Scott, D.L.**(2002).The diagnosis and prognosis of early arthritis : rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum*, **46** : 289-90.
- Sternberg, E.M.** (2001). Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*; **169** (3), 429-435.
- Symmons, D., Turner, G., Web, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., Scott, D., Silman, A.** (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford, England)*; **41** (7), p.793-800.
- Syversen, S.W., Goll, G.L., Van Der Heijde, D., Landewe, R., Lei, B.A., Odegard, S.** (2010).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*, **69**, 345-351.
- Tugwell, P., Pincus, T., Vocum, D.** (1995). Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, **333** : 137-141.
- Villano, P., Perotti, F., Chochoi, N., Darque, A., Mugnier, B., Puéchal, X.** (2003).Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. Revue d'évaluation sur le médicament. Pp . 1 103.
- Visser, H., Le Cessie, S., Vos, K.**(2002). How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheumatism*, **46**: 357-65.
- Walsh, N.C., Gravalles, E.M.** (2010).Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance *Immunol Rev*; **233**: 301-312.
- Weinblatt, M.E., Kremer, J.M., Bankhurst, A.D., Bulpitt, K.J., Fleischmann, R.M., Fox, R.I, et al.**(1999) .A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. **340** : 253-259.
- Wendling, D., Combe, B.** (2004). Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *La Lettre du Rhumatologue*. **299**:24-31.

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique très hétérogène à composante auto-immune. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette maladie est caractérisée par une atteinte de la synoviale (membrane conjonctive tapissant la face interne des articulations), Elle entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui enflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement. Ces articulations peuvent se déformer progressivement.

La pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine. Au cours des dix dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la PR ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées ciblant de façon spécifique tel ou tel médiateur biologique dont on connaît le rôle lésionnel. A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie.

Mot clés : La polyarthrite rhumatoïde, Les lymphocytes, Les synoviocytes.

Abstract :

The rheumatoid arthritis is (PR) a very heterogeneous chronic inflammatory pathology to auto-immune component. It constitutes the most frequent chronic inflammatory rheumatism. This illness is characterized by an attack of the synovial (conjunctive membrane papering the internal face of the joints). It drags an inflammation of several joints at a time, that swell, become painful and are limited in their amplitude of movement. These joints can distort themselves progressively.

The pathogenesis of the rheumatoid arthritis is again incompletely included. It concerns complex interactions between the B lymphocytes and T, the synoviocytes (fibroblastes-like) and sees the involvement of numerous cytokines acting on the fashions paracrine and autocrine. During the last ten years, the immuno-pathological knowledge made considerable progress in the PR opening the fascinating and very varied therapeutic perspectives targeting way specific such or such biologic mediator of which one knows the rôle lésionnel currently. From these fundamental progress, of the inhibitors of the TNF, were the first developed medicines and marketed in the treatment of the PR. They represent a major therapeutic progress, that began to pass the setting of this illness currently.

Key words : The rheumatoid arthritis, The lymphocytes, The synoviocytes.

الملخص

التهاب المفاصل الرثوي حالة مرضية التهابية مزمنة غير متجانسة ذو تركيب مناعي ذاتي و هو المرض الالتهابي الأكثر شيوعا.

يتميز هذا المرض بتلف في الغشاء الزليلي (غشاء صام يبطن الوجه الداخلي للمفصل) و يؤدي الى التهاب عدة مفاصل في وقت واحد، فيؤدي الى تضخمها فتصبح مؤلمة و محدودة الحركة او يؤدي الى تشوهها تدريجيا.

السبب الحقيقي لهذا المرض لا يزال غير مفهوم وغير مكتمل، حيث تتعلق اسبابه بالتفاعلات المعقدة بين الخلايا اللمفاوية التائية و البائية و الخلايا الزليلية مع مشاركة العديد من السيتوكينات التي تعمل بنمط النظير الصماوي و الصماوي الذاتي.

على مدى العشر سنوات الماضية، عرفت الحالات المرضية المناعية تقدما كبيرا خصوصا في التهاب المفاصل الرثوي، حيث ادى هذا التقدم الى فتح مناهج علاجية رائعة و متنوعة تستهدف بطريقة نوعية على وجه التحديد الوسيط البيولوجي لمعرفة دورها الاختلافي، و انبثاقها من هذه المناهج و المبادئ الرئيسية نجد ان اول الادوية التي تم تطويرها و تسويقها هي مثبطات عامل النخر الورمي (TNF α) في علاج هذا المرض و التي تشهد تقدما كبيرا في المجال العلاجي حيث بدأت تتجاوز اطار هذا المرض..

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الرثوي، اللمفاويات، الخلايا الزليلية.