

Pr AYED.H
Service de Rhumatologie
Module de rhumatologie
5^{ème} année de médecine

La polyarthrite rhumatoïde

Objectifs :

- Connaître une polyarthrite rhumatoïde débutante (PR).
- Connaître les explorations para cliniques d'une polyarthrite débutante.
- Connaître l'évolution clinique, biologique et radiologique de la PR.
- Connaître les différents moyens thérapeutiques.

Introduction/ définition :

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale.

C'est un rhumatisme inflammatoire chronique, à prédominance distale, destructeur, déformant et invalidant.

Expression clinique polymorphe.

Epidémiologie :

- La prévalence de la PR : 0,4 à 0,8 % de la population adulte
- L'incidence de la PR: 20 à 140/100.000 personnes.
- L'âge de début entre 40 et 60 ans.
- Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.
- Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans.

Etude clinique :

Le diagnostic d'une PR doit être fait le plus précocement possible, en particulier avant la destruction articulaire, On est devant deux situations :

- 1- au début= difficile à poser; les diagnostics différentiels sont nombreux, mais le traitement peut être efficace
- 2- Tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement est difficile.

La "fenêtre d'opportunité thérapeutique" est d'autant plus capitale qu'à ce stade il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique

Les différentes manifestations cliniques :

1-L'oligo-arthrite distale : 70% des cas, évocatrice devant:

La localisation: poignets, articulations métacarpo-phalangiennes (2ème et 3ème), avant-pieds;

Le caractère fixe et relativement symétrique;

Les douleurs : rythme inflammatoire + réveil nocturne + raideur matinale, diminuant après un dérouillage articulaire $\pm$ long > 30 mn;

Le signe clinique à la palpation est la synovite; au doigt un aspect caractéristique de « fuseau » ; au poignet une tuméfaction du poignet avec parfois une ténosynovite cubitale..

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

2 La polyarthrite aiguë fébrile : Altération de l'état général et fièvre supérieure à 38°5 C.

3 Formes de début plus rares : quatre principales:

- L'atteinte rhizomélisque (hanches et épaules): après 60 ans
- La mono-arthrite subaiguë ou chronique : éliminer une arthrite infectieuse;
- Un rhumatisme intermittent : poussée monoarticulaire, très inflammatoire, d'évolution spontanément régressive en 24 à 48 heures sans séquelle ;
- Les manifestations extra articulaires isolées :vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire,

Explorations complémentaires

A ce stade au début : le bilan n'apporte pas d'éléments spécifiques, le diagnostic est avant tout clinique:

Les radiographies: normales ou simple ostéoporose en bande métacarpo-phalangienne.

Echographie articulaire ou IRM : à la recherche d'érosions infra-radiologiques

Le bilan biologique:

Un syndrome inflammatoire non spécifique :

- VS accélérée,
- taux élevé de protéine C réactive (CRP)),
- une anémie inflammatoire.

Facteur rhumatoïde: négatif;

Recherche d'autres auto-anticorps à ce stade:+++

Les anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP)

L'étude du liquide synovial : inflammatoire, riche en protéines et en cellules, surtout des polynucléaires neutrophiles.

La biopsie synoviale : Indiquée en cas de début monoarticulaire

Le plus souvent, des lésions de synovite subaiguë non spécifique.

La polyarthrite rhumatoïde à la Phase d'état ou phase déformante :

Apparition des déformations ; ce n'est plus un problème diagnostique, mais thérapeutique.

1. Manifestations articulaires :

Évolution par poussées, peut toucher toutes les articulations sauf le rachis dorsal, lombaire et sacro-iliaques.

1 Les mains et poignets :90%

L'atteinte des mains: la plus caractéristique, souvent inaugurale, déformation en « col de cygne » (touchant essentiellement les 2^e et 3^e rayons), la déformation en « boutonnière » fréquente 50 % des patients, la déformation « en maillet ou en marteau », l'atteinte du pouce particulièrement fréquente et invalidante, l'aspect classique de « pouce en Z », lié à une arthrite métacarpo-phalangienne. la déviation cubitale des doigts en coup de vent,

L'atteinte des poignets : atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, de luxation de la styloïde cubitale aspect en « touche de piano » + arthrite radio-carpienne entraînant également une aggravation du « coup de vent ».

2 Les pieds : 90%

Souvent atteinte métatarso-phalangienne, aboutissant rapidement à un avant-pied plat et triangulaire : hallux valgus puis rond.

Les orteils subluxés prennent l'aspect en marteau ou en griffe.

3 Les coudes : 40 %

Aboutissant rapidement à une attitude vicieuse en flectum avec gêne à la prono-supination avec risque de compression du nerf cubital.

4 Les épaules : 50% fréquente et surtout méconnue : limitation douloureuse des mouvements.

5 La hanche : 15 %

La coxite rhumatoïde doit être systématiquement recherchée elle est grave du point de vue fonctionnel.

6 Les genoux : 60%

s'associe souvent à un kyste du creux poplité dont la rupture fait évoquer une phlébite.

7 Le rachis cervical :50%

Atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne. Cette lésion peut entraîner une compression médullaire cervicale haute.

Au cours de la PR, toutes les articulations synoviales peuvent être touchées (ex : arthrite temporomandibulaires, etc.).

2. Les ténosynovites : sont pratiquement constantes à la phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde.

Elles siègent essentiellement à la main et elles vont favoriser les déformations et peuvent également se compliquer de rupture tendineuse.

3. Les manifestations extra-articulaires : traduisent le caractère systémique de la maladie

3.1. Altération de l'état général 20 à 25 % Lors des poussées évolutives avec fébricule, asthénie parfois très marquée et un amaigrissement.

3.2. Nodosités sous-cutanées ou nodules rhumatoïdes(10 à 20 %) fermes, mobiles et indolores, siégeant au niveau des crêtes cubitales, des tendons extenseurs des doigts et également au niveau du tendon d'achille.

3.3 Atteinte cardio-vasculaire : 'atteinte des trois tuniques est possible: péricarde surtout . Lésions valvulaires, et des troubles de la conduction: rares

3.4 Amylose : Une protéinurie souvent massive avec syndrome néphrotique conduisant à une insuffisance rénale rapide.;

Diagnostic et le typage de l'amylose : biopsie rectale, salivaire ou rénale.;

3.5.La Vascularite rhumatoïde : (moins de 1 %) Lésions cutanées : purpura vasculaire, nécroses digitales ou des orteils, ulcères profonds à l'emporte-pièce d'apparition brutale, livedos réticulaires.

3.6 Atteinte pulmonaire:

Pleurésies ou une fibrose interstitielle

Nodules rhumatoïdes pulmonaires à différencier d'une tumeur;

Atteintes pulmonaires dues au traitement: bronchiolite ou pneumopathie d'hypersensibilité,

Infections en particulier opportunistes (pneumocystoses).

3.7 Atteinte ophtalmologique: (1 à 5 %)

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome sec à l'origine:

kérato-conjonctivite sèche (xérophtalmie) .

Sclérite, voire scléromalacie perforante., dans le cadre d'une vascularite.

3.8. Manifestations hématologique :

Adénopathies (30 à 70 %); parfois une splénomégalie. Splénomégalie + leucopénie = le syndrome de Felty. Anémie : fréquente

3.9. Manifestations neurologiques: Névrite d'origine ischémique; ou névrites sensitives distales.

Compression tronculaire (du nerf cubital au coude ou du nerf médian au poignet); liée aux altérations articulaires.

La luxation atloïdo-axoïdienne :à l'origine de compression médullaire.

3.10. Manifestations musculaires: une amyotrophie satellite des arthropathies, ou une myosite.

3.11. Ostéoporose

4. Explorations complémentaires :

4.1 Aspects radiographiques :

Apparaissent souvent après 6 mois à un an d'évolution.

La radiographie normale: n'élimine pas le diagnostic, surtout au stade précoce.

Il faut pratiquer des radiographies des mains , poignets, des pieds de face et 3/4, complétées si nécessaire des articulations douloureuses.

Les signes élémentaires caractéristiques sont regroupés en 4 stades de STEINBROKER:

Les radiologiques Stades de STEINBROKER:

STADE I: augmentation de la transparence radiologique épiphysaire: déminéralisation (la classique ostéoporose en bande épiphysaire) : signe précoce= subjectif.

STADE II: Erosion péri-articulaire au niveau des zones de réflexion de la synoviale puis géodes intra-osseuses juxta-articulaires,

STADE III: destruction cartilagineuse = pincement articulaire, carpite au niveau du poignet puis luxation ou subluxation des MTP et IPP .

STADE IV: disparition du cartilage, fusion osseuse : carpite fusionnante (poignet)

Ces lésions sont retrouvées de façon initiale aux pieds (la 5eme tête métatarsienne), aux mains et aux poignets.

Erosion+géode = destruction articulaire.

4.2 Signes biologiques et immunologiques :

Syndrome inflammatoire : accélération de la VS, CRP, alpha-2 globuline et de gammaglobulines.

FNS :une hyper-plaquettes , anémie avec taux de fer bas.

Facteurs rhumatoïde : positif : que 6 mois après le début de la maladie; sa sensibilité est de: 60 à 80 %.

En l'absence de facteur rhumatoïde: on parle de PR séronégative.

le FR n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic .

Egalement détecté : connectivites , syndrome de Gougerot-Sjögren, endocardite, affections pulmonaires, hépatiques ou, hématologiques .

Certains sujets normaux, surtout âgés, présentent également des taux significatifs de facteurs rhumatoïdes.

Les anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP) et les anticorps antikératine ou anti fillagrine : très spécifiques de la PR ,ne constituent pas un examen de routine= leur mise au point est délicate.
Les anticorps antinucléaires et rarement des anticorps anti-ADN natif.

Diagnostic :

Les critères ACR/EULAR de la PR(2010)

Articulations atteintes	0
1 grosse articulation	1
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	2
1 à 3 petites articulations	3
4 à 10 petites articulations	5
>10 articulations (dont au moins une petite)	
Autoanticorps (FR et ACPA)	0
FR- et ACPA	2
FR+ et/ou ACPA+ à faible taux (1 à 3 x normale)	3
FR+ et/ou ACPA+ à taux élevé (>3 x normale)	
Durée d'évolution des synovites	0
< 6 semaines	1
> 6 semaines=	
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	0
VS et CRP normales	1
VS et/ou CRP anormale	

2-Diagnostic Différentiel :

Connectivites :

- Lupus érythémateux disséminé ,
- Polymyosite,
- sclérodermie,
- péri-artérite noueuse
- Syndrome de Sharp
- Sndrome sec (Gougerot Sjogren)

Rhumatisme psoriasique: Psoriasis, atteinte asymétrique, IPD et rachis et Sérologie négative

Pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR) : Sujet âgé> 60 ans ; Atteinte des ceintures

Polyarthrite paranéoplasique: ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie qui associe :

Hippocratisme digital,
Périostose engainante,
RxPulmonaire : cancer

Spondyloarthropathies

F. atypiques :

Polyarthrite aiguë: RAA, LEAD, A. réactionnelle...

Polyarthrite subaiguë: Infections virales (hépatite B et C)

Mono arthrite aiguë : Arthrite infectieuse ou métabolique

Facteurs prédictifs de sévérité des lésions radiographiques dans la PR :

Facteurs pronostiques cliniques et radiographiques :

- *Age avancé,
- *Sexe féminin,
- *Signes extra-articulaires,
- *Début aigu, *polyarticulaire,
- *Erosions précoces,
- *Indice de qualité de vie élevé (HAQ),
- *Faible niveau d'étude et statut socio-économique bas.

Facteurs pronostiques biologiques : VS, CRP, FR, Ac anti-CCP

Marqueurs génétiques du pronostic : DRB1*01 ou DRB1*04.

2-Les causes de mortalité de la polyarthrite rhumatoïde:

- Les causes cardiovasculaires.
- Les causes infectieuses.
- Les affections néoplasiques avec une fréquence augmentée des lymphomes malins non hodgkiniens.
- Les causes iatrogènes (mortalité secondaire aux complications des AINS ou de la corticothérapie ou des traitements de fond).

Traitement

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours des dernières années.

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont :

- Contrôler la douleur + l'inflammation articulaire,
- Prévenir ou limiter les lésions structurales articulaires,
- Prévenir les complications générales : cardiovasculaires, ostéoporose, etc.
- Le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle

Evaluation :

Les éléments de l'évaluation initiale et du suivi :

Clinique : toutes les 4 à 8 semaines au début puis tous les 3 mois.

Evaluation de la douleur :

Échelle visuelle analogique (EVA)

Nombre de réveils nocturnes.

Indice de Ritchie (26 articulations douloureuses: de 0 à 3).

Evaluation de l'inflammation

Nombre de synovites.

Durée de dérouillage matinale.

Evaluation des fonctions articulaires

mobilité et fonction articulaires (indices de Lee, de Steinbrocker).

Evaluation de la qualité de vie :

-HAQ (health assessment questionnaire) :

Tolérance des traitements

Biologique :

FNS-VS,CRP tous 15 jours (3 mois) puis tous les 3 mois

Surveillance des traitements : transaminases, créatines,....

Radiologique :

Radios des mains et des pieds tous les 6 mois (un an) puis tous les ans.

Rachis cervical (face + profil+ clichés dynamique) tous les 2 ans.

Echographie doppler :

Elle est utile au suivi des lésions structurales et synovites :

Pour confirmer la présence de synovites.

Pour suivre l'activité et la progression de la maladie.

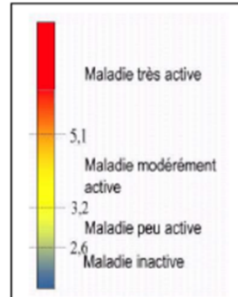
Pour évaluer l'inflammation persistante.

DAS 28

$$0,55 \times \sqrt{(\text{indice articulaire})} \\ + 0,284 \times \sqrt{(\text{synovites})} \\ + 0,33 \times \log(\text{VS}) \\ + 0,0142 \times (\text{EVA appréciation globale du patient})$$



Les 28 articulations du DAS 28



Réponse au traitement :
- Amélioration > 1.2 : bonne réponse.
- Amélioration entre 0.6 et 1.2 : réponse modérée.
- Amélioration < 0.6 : pas de réponse

Critères de réponse EULAR

DAS à Jn	DAS 28 à Jn	Amélioration du DAS par rapport à J0			
		>1.2	>0.6 & <1.2	<0.6	
≤2.4	≤3.2	Bon Répondeur			
>2.4 & ≤3.7	>3.2 & ≤5.1		Répondeur Modéré		
>3.7	>5.1			Non répondeur	

Moyens du traitement :

- Traitements médicamenteux : général et local;
- Réadaptation fonctionnelle;
- Traitement chirurgical
- Information du malade

Le traitement de la pr doit être institué aussitôt que possible et quatre grands volets :

Information du patient :

Elle doit être complète, honnête et équilibrée.

Elle doit être précoce et susceptible de rassurer le patient.

Elle doit être technique : expliquer les aspects de la maladie, les moyens thérapeutiques, les effets secondaires des traitements, leur surveillance, l'intérêt de l'utilisation des appareillages de repos.

Conseils pratiques : prévention du flessum du genou et de la hanche.

Associations de malades : jouant un rôle important.

A/ Traitements Médicamenteux Généraux:

1- Traitement symptomatique :

Repos :

Uniquement en cas de poussée inflammatoire de la maladie.

Antalgiques de niveau I :

*PARACETAMOL : Le plus utilisé à la posologie de 2 à 3 g /j .

Effets secondaires:

- Accidents allergiques : rares (rash , érythème ou urticaire)
- Thrombopénie
- Toxique pour le foie: (un surdosage, à partir de 10 g en une seule prise: cytolysé hépatique),
- Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance inférieure à 10 ml/min) la posologie est de moitié et l'intervalle entre 2 prises est de 8 heures.

Il est possible de le prescrire chez une femme enceinte.

Les Antalgiques de niveau II :

Paracétamol + antalgique central : opioïde faible : tramadol ou codéine .

Paracétamol + codéine : L'Efferalgan Codéine /Le Co-Doliprane

Paracétamol + Tramadol: xalgesic

Effets secondaires :

Somnolence, nausées, vomissements, plus ou moins constipation et peut induire des hypoglycémies et des hépatites mixtes.

En cas d'intoxication aiguë, il existe un risque de dépression respiratoire et de cardiotoxicité.

Contre-indications :

sont l'hypersensibilité au principe actif, l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement .

Anti inflammatoires non stéroïdiens :

En première intention au cours des premières semaines d'évolution , avant l'établissement du diagnostic.

Efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale.

Pas d'effet sur la progression clinique ni structurale

Utilisés en association avec un traitement de fond .

On peut proposer soit :

Des dérivés propioniques: kétoprofène, : profenid : 100 à200 mg/j

Des indoliques : indométacine, 100 à 150 mg/j

Des arylacétiques : diclofénac, 50 à 150 mg/j

Des oxicams : piroxicam, 10 à 20 mg/j

Les coxibs : celebrex 100 à200 mg/j

Effets indésirables :

- Gastro-intestinales (ulcère gastroduodéal, hémorragies, perforations)
- Rénales : rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë .
- L'augmentation de la pression artérielle est également classique.
- Les AINS peuvent également induire des effets indésirables variables selon le produit utilisé tels que : éruptions cutanées,
- Troubles neurologiques à type de somnolence, de vertiges ou de céphalées (indométacine)
- Troubles hépatiques(diclofénac).

Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes :

en alternative ou en complément des autres traitements

en cas de PR active invalidante, insuffisamment soulagée par les anti-inflammatoires.

les effets indésirables (corticothérapie prolongée) :

fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte.

a/Dose faible :

Inférieure à 10 mg/J d'équivalent prédnisone : de 5 à 7 mg.

La corticothérapie à faible dose prolongée pourrait freiner la destruction ostéo-cartilagineuse.

Inférieure à 10 mg/J d'équivalent prédnisone : de 5 à 7 mg.

A administrer préférentiellement en une seule prise le matin

b/Fortes doses de cortisone:

Bolus cortisoniques : entre 100 mg et 1g de méthyl prednisolone par jour, un à trois jours de suite.

En milieu hospitalier sous surveillance rigoureuse, après contrôle du bilan ionique et de l'électrocardiogramme.

Utilisée dans des cas particuliers :

- poussée articulaire majeure de PR ,
- Complications viscérales et notamment vascularite.

Traitement de fond synthétique conventionnel (csDMARD) :

a- Règles de prescription :

La prescription d'un traitement immunomodulateur (corticoïdes, méthotrexate, ciclosporine,...) impose, de réaliser un bilan pré thérapeutique pour limiter les risques infectieux.

Certaines particularités devront s'appliquer en fonction de l'immunosuppresseur choisi.

1/les traitements de fond classiques :

Les traitements de fonds sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et permettent de stopper la progression radiologique.

Le traitement de fond sera prescrit pendant toute la période où il apparaît efficace et bien toléré.

Les traitements de fond seront efficaces après plusieurs semaines.

Méthotrexate

Le MTX est un anti métabolite.

C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme.

Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR.

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR

Forme et posologie :

La voie orale en comprimé à 2,5 mg.

La voie sous-cutanée

Dose thérapeutique : 10 à 25 mg/semaine avec un maximum de 0,3 mg/kg/semaine ; d'autres donnent d'emblée la posologie maximale.

La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire

Le bilan biologique:

Un hémogramme: avec numération des plaquettes, les transaminases, la créatininémie avec calcul de la clairance. Lors du premier bilan, il est souhaitable de réaliser une sérologie des hépatites B et C.

La surveillance du traitement est clinique et biologique.

Le patient doit être parfaitement informé oralement, et si possible par écrit, des risques potentiels du traitement, notamment d'un effet indésirable respiratoire potentiel.

Un bilan biologique tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines est conseillé.

Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par MTX dans la PR sont l'hémogramme, les transaminases et la créatininémie.

Il est le plus souvent recommandé d'utiliser systématiquement l'association acide folique-MTX.

Effets indésirables

Effets indésirables digestifs: Il s'agit de nausées, de vomissements, d'une dyspepsie, d'anorexie, parfois de diarrhée ou de douleurs abdominales. Ces troubles sont dans l'ensemble bénins, dose dépendants et nécessitent rarement l'interruption du traitement.

Effets indésirables hépatiques: des cytolyses hépatiques

L'augmentation des transaminases est fréquente : 12,7 à 48 % des cas. Elle est dose-dépendante.

Effets indésirables hématologiques: il s'agit d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie, plus rarement d'une pancytopénie.

Effets indésirables respiratoires: Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante,

Effets indésirables infectieux:

Le méthotrexate est tératogène.

Contre-indications absolues:

Insuffisance rénale chronique ou aiguë,

Alcoolisme,

Hépatopathie chronique,

État infectieux

Chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise,

Anomalie hématologique à type d'hypoplasie, de thrombopénie ou d'anémie, grossesse.

Contre-indications sont relatives:

Obésité,

Diabète sucré,

Ulcère gastrique évolutif

Certaines maladies respiratoires à type de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire.

Léflunomide: (Arava®)

Est le plus récent des traitements de fond chimiques conventionnels de la PR.

Le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparables au MTX.

Effets secondaires:

Des diarrhées

Des pertes de poids

Une hypertension artérielle

Une alopecie réversible ou des manifestations cutanées à type de rash sont fréquentes

La fréquence des infections sous léflunomide reste faible, identique à celle observée chez les patients sous placebo.

L'élévation des transaminases est le plus souvent modérée,

Des pancytopenies, des neuropathies périphériques, des vascularites ont été décrites mais restent rares.

La molécule est tératogène. L'utilisation du léflunomide oblige à l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme.

La posologie usuelle est de 20 mg/j (un comprimé) par voie orale.

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

Sulfasalazine Salazopyrine®

La sulfasalazine ou Salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique Et d'un sulfamide.

Effets indésirables:

Une intolérance cutanée: prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement le syndrome drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Une leucopénie, Une agranulocytose, les thrombocytopénies sont rares, de même que la macrocytose qui est liée à l'effet antifolique de ce produit.

Une hémolyse peut être observée, surtout chez des patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Hépatite parfois sévère (en général, il s'agit d'une cytolyse ou d'une cholestase modérée),

Pneumopathie grave à éosinophiles ou de type alvéolite fibrosante,

Apparition d'anticorps antinucléaires, anti-ADN, voire lupus induits

Oligospermie: exceptionnels et réversible à l'arrêt du traitement.

Des réactions d'hypersensibilité à type d'éruptions cutanées, de fièvre avec éosinophilie sont possibles.

La posologie recommandée est progressive : un comprimé à 500 mg par jour pendant une semaine, deux comprimés par jour la deuxième semaine, trois comprimés par jour la troisième semaine, quatre comprimés (2 g) par jour ensuite.

Antipaludéens de synthèse

Le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®).

La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg par jour, soit deux comprimés (400 mg par jour).

Effets indésirables. 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).

Effet oculaire : dépôts cornéens ; trouble de l'accommodation ; rares rétinopathies avec anomalie de la pigmentation rétinienne et amputation du champ visuel, imposant l'arrêt du traitement.

Atteintes hématologiques. Exceptionnelles. Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

Atteintes psychiatriques. Rares. Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination. Exceptionnelles. Épisodes psychotiques.

Atteintes du système nerveux. Fréquentes. Céphalées et vertiges. Très rares. Convulsions.

Atteintes de la peau et des annexes: Fréquents.

Réaction allergique (urticaire, œdème de Quincke), éruption cutanée, prurit. Rares. Troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses) ; exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopecie.

Exceptionnelles. Dermite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité.

Atteintes neuromusculaires. Rares (et aux doses élevées). Neuromyopathie ou myopathie.

Atteintes cardiovasculaires. Exceptionnelles. Des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique.

Contre-indication :

Rétinopathies.

Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'Hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament.

Allaitement.

Enfant de moins de 6 ans (atteinte rétinienne irréversible)

Associations de traitement de fond :

Les associations de traitements de fond ont été proposées pour améliorer l'efficacité des mono thérapies notamment en cas de réponse partielle.

MTX-léflunomide,

MTX-sulfasalazine-hydroxychloroquine dans les PR établies.

MTX-sulfasalazine

MTX-hydroxychloroquine

Traitements biologiques

Les anti-TNF

Les différents inhibiteurs de TNF

L'infliximab (Remicade*)

L'adalumimab (Humira*)

Etanercept (Embril*)

Golimumab (Simponi*)

-3 Les effets indésirables des traitements anti-TNF

- Les effets locaux

- Les effets généraux

- Infections

- Néoplasies

- Immunogénicité et auto immunité

- Risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive

Contre-indications :

Absolues :

Infections actives aiguës ou chroniques (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires), en particulier tuberculose, VIH, infection chronique par VHB.

Néoplasie ou hémopathie de moins de 5 ans à potentiel évolutif

Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA)

Maladie démyélinisante et névrite optique

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants

Grossesse ou allaitement±

CI Relatives : Situations comportant un risque infectieux :

Ulcère cutané

Infection chronique

Tuberculose latente non traitée

Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois

Cathétérisme urinaire à demeure

Diabète non contrôlé, BPCO

Cancers de plus de 5 ans traités et considérés comme guéris

Lésions précancéreuses : polypes coliques ou vésicaux, dysplasies du col de l'utérus, myélodysplasie

Effets secondaires

Les effets locaux:

Les réactions locales concernent tous les anti-TNF administrés par voie sous cutanée.

Elles se traduisent par des douleurs, un prurit, une rougeur voire un hématome au point d'injection.

Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament.

Les effets généraux:

Essentiellement avec l'infliximab, au moment ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion.

Il peut s'agir de céphalées, de fièvre, de frissons, de nausées, de réactions vagales, de prurit, d'urticaire, de réactions cardio-pulmonaires.

Ces manifestations surviennent le plus souvent lors de l'une des trois premières perfusions.

Elles imposent rarement l'arrêt du traitement.

Infections:

L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments du bilan pré-thérapeutique et de surveillance des anti-TNF et peut également représenter un facteur limitant de leur utilisation.

il peut également s'agir infections virales ou mycosiques sévères ou encore d'infections opportunistes.

Le risque de réactivation tuberculeuse chez les patients atteints de PR, traités par anti-TNF

Néoplasies:

Le TNF α ayant un rôle dans la surveillance anti-tumorale, on pouvait craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes lymphoprolifératifs.

Risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive.

Autres effets indésirables:

augmentation des transaminases, de leucopénie ou de thrombopénie et de vascularites cutanées ont été rapportés.

Immunogénicité et auto-immunité.

Le bilan pré-thérapeutique doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives

Un interrogatoire et un examen clinique à la recherche :

Un contact tuberculeux, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent d'un contact tuberculeux, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent de primo-infection tuberculeuse ;

Une comorbidité à risque d'infection sévère ;
Une infection aiguë ou chronique ;
Un foyer infectieux latent (par exemple : mauvais état bucco-dentaire, sinusite chronique, infection urinaire, etc.) ;
Un antécédent de néoplasie, d'hémopathie maligne, une lésion précancéreuse ;
Une maladie démyélinisante ;
Une insuffisance cardiaque ;
Une grossesse.

Il est recommandé d'effectuer les examens complémentaires suivants

- Radiographie du thorax face + profil ;
- Intradermo-réaction à la tuberculine
- Bandelette urinaire (pour dépister une infection urinaire) ;
- Hémogramme plaquettes ;
- Transaminases ;
- Electrophorèse des protéines sériques ;
- Test de grossesse si la femme est en période d'activité génitale et sans contraception efficace ;
- Sérologie des hépatites b et c ;
- Sérologie vih après accord du patient ;
- Anticorps antinucléaires et, s'ils sont positifs, anticorps anti-adn natif et anti-ena ;
- Réalisation des vaccins vivants si nécessaire.

Inhibiteurs de cellule d'immunité

Le Rituximab : Mabthera (anticorps anti-CD20 (agit sur les lymphocytes B)

L'Abatacept : Orencia (agissant sur le lymphocytes T) ;

Tocilizumab (anticorps monoclonal antirécepteur de l'IL-6),

Inhibiteurs des JAK (Janus Kinas)

Le Tofacitinib considère comme pan-JAK,

le Baricitinib possède une action préférentielle essentiellement sur JAK1 et JAK2.

Indications :

Dans la PR débutante :

le méthotrexate, traitement de fond de première intention,

Puis le léflunomide : comme le méthotrexate, action rapide + efficacité clinique et radiologique significative + bon taux de maintien thérapeutique.

Dans PR sévères, réfractaires: (échec des autres traitements de fond) = actuellement les biothérapies :

anti-TNF α : infliximab, étanercept et adalimumab

mais également pour certains, en première intention, en fonction des facteurs pronostiques.

Prise en charge de comorbidités et des risques iatrogènes :

a-Prévention du risque cardio-vasculaire : il faut la dose minimale efficace, arrêt du tabac, contrôle d'un diabète, d'une HTA ou d'une hyperlipémie

Mesure d'hygiène de vie pour lutter contre l'obésité et la sédentarité.

b-Prévention des risques infectieux : Surveillance étroite des traitements de fond et des biothérapies, traitements des portes d'entrée infectieuse, mise à jour des vaccinations.

c-Prévention du risque ostéoporotique : supplémentation vitamino-calcique et/ou traitement anti-ostéoporotique.

Traitements médicamenteux local :

Injection intra-articulaire de dérivés cortisonés (infiltration) ou de radio-isotopes (synoviorthèse isotopiques) ou d'acide osmique (synoviorthèse chimiques);

Utilisés lorsque le traitement médicamenteux général est efficace, mais laisse persister une ou quelques arthrites.

Les infiltrations sont utilisées en première intention, les synoviorthèses en cas d'échec de l'infiltration.

Traitement non médicamenteux :

Une éducation d'ergothérapie doit être délivrée à chaque patient ; il doit apprendre à protéger ses articulations de tout phénomène délétère au début de la maladie

La réalisation d'orthèses posturales limitant la déformation articulaire : attelles de repos nocturnes des mains.

La prescription d'orthèses plantaires : semelles adaptées ou des chaussures orthopédiques.

2/ 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 vise à récupérer les amplitudes articulaires

Traitement chirurgical :

Chirurgie préventive : prévient les destructions articulaires :

synovectomie préventive poignet, genoux ; épaule .

les téno-synovectomies notamment aux mains en cas de ténosynovites persistantes des tendons fléchisseurs ou extenseurs.

Chirurgie réparatrice : vise à améliorer la fonction articulaire

l'arthroplastie le plus souvent totale (hanche, genou ou l'épaule ; l'arthrodèse lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable (poignet, cheville, arrière-pied).