

# **Cours De Résidanat**

## **Sujet: 58**

### **Polyarthrite Rhumatoïde**

#### **Objectifs :**

1. Définir la polyarthrite rhumatoïde.
2. Préciser l'épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde.
3. Expliquer les mécanismes étiopathogéniques de la polyarthrite rhumatoïde.
4. Expliquer les mécanismes immunopathologiques impliqués dans la destruction articulaire.
5. Réunir les arguments cliniques et paracliniques permettant d'évoquer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde en phase de début.
6. Décrire les différentes manifestations articulaires et extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état.
7. Interpréter les examens immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde.
8. Préciser les facteurs prédictifs de sévérité d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.
9. Enumérer les critères diagnostiques et de classification de la polyarthrite rhumatoïde.
10. Réunir les arguments cliniques et paracliniques permettant de distinguer la polyarthrite rhumatoïde débutante des autres causes d'atteinte articulaire.

### 1. Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune la plus fréquente. C'est un rhumatisme acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression est polymorphe, pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires. La PR constitue une véritable maladie systémique dont les manifestations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Au cours de ces dernières années, d'immenses progrès ont été réalisés en ce qui concerne une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et du traitement, avec un impact majeur sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients.

### 2. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle débute habituellement entre 40 et 50 ans (période pérимénopausique), mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans.

La PR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge. Sa prévalence en population générale est de l'ordre de 0,3 - à 0,8 % chez l'adulte. Sa prévalence chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur-risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie.

### 3. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques (polymorphismes de nombreux gènes tels HLA-DRB1, PTPN22, STAT4...) et des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal...), contribuant à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels le facteur rhumatoïde (FR) et les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite, à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse.

### ***3.1. Implication des cellules de l'immunité innée et adaptative***

Le ou les agents pathogènes à l'origine de la PR sont inconnus à ce jour. Le *primum movens* pourrait être une réaction inflammatoire survenant à distance de la cavité articulaire, générant des peptides citrullinés, via l'activation de peptidylargininedéiminases. Ces peptides citrullinés seraient apprêtés et présentés par les cellules dendritiques et les macrophages, exprimant des molécules HLA de classe II caractérisées par une séquence peptidique commune dénommée « épitope partagé », localisée au sein de la 3<sup>e</sup> région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR4 ou HLA-DR1, aux lymphocytes T CD4 + naïfs, s'activant et se différenciant en lymphocytes T de type Th1 (notamment producteurs d'interféron gamma et d'IL-2) ou Th17 (notamment producteurs d'IL-17), contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activation et à la différenciation des lymphocytes B autoréactifs, synthétisant le FR et les ACPA.

### ***3.2. Implication des synoviocytes, cytokines et ostéoclastes***

Au sein de la synovite rhumatoïde, on observe une accumulation de cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes T et B), ainsi qu'une prolifération des cellules résidentes de la membrane synoviale, appelées synoviocytes. Les synoviocytes de type macrophagique contribuent notamment à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF $\alpha$  (TumorNecrosis Factor  $\alpha$ ), l'IL-1 (interleukine 1) et l'IL-6 - (interleukine 6), amplifiant la réaction inflammatoire et favorisant le recrutement intra-articulaire de monocytes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles issus du compartiment sanguin, sous l'action de cytokines à activité chimiotactique et de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales. Les synoviocytes de type fibroblastique contribuent quant à eux à la production de PGE2 et de métalloprotéinases matricielles, capables de dégrader le collagène de type 2 et les protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire, générant la chondrolyse.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans la genèse de la synovite rhumatoïde ou pannus synovial, ainsi que dans les destructions ostéoarticulaires caractéristiques de la maladie. La PR est caractérisée par un déséquilibre entre un excès de production de cytokines pro-inflammatoires, tels le TNF $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 - et un déficit de production de cytokines anti-inflammatoires, tels l'IL-10. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale : TGF $\beta$ , VEGF, PDGF et FGF-1 et 2..

Au même titre que les synoviocytes, les préostéoclastes peuvent être considérés comme des cellules résidentes de l'articulation. Ils siègent dans l'os sous-chondral, au contact du pannus synovial, concentrés dans les zones d'insertion et de réflexion de la capsule articulaire. Les préostéoclastes sont activés et différenciés en ostéoclastes, via la liaison de leur récepteur transmembranaire activateur de NF- $\kappa$ B (RANK) à son ligand (RANKL), notamment exprimé par les lymphocytes T de type Th17 et les synoviocytes fibroblastiques et sécrété sous forme soluble par les cellules de l'inflammation, sous l'action des cytokines pro-inflammatoires. Les ostéoclastes sont les cellules effectrices des érosions osseuses observées dans la PR.

### ***3.3. Cellules et cytokines immuno-inflammatoires : acteurs pathogéniques et cibles thérapeutiques***

Le rôle central des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B) et des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie de la PR a fait de ces cellules et de ces médiateurs intercellulaires des cibles thérapeutiques potentielles, validées au cours de ces trente dernières années : biomédicaments ciblant spécifiquement les cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF) ou leurs récepteurs (anti-IL-6R), les lymphocytes B (anti-CD20) ou les voies de costimulation des lymphocytes T (CTLA4-Ig) ou petites molécules ciblant spécifiquement les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs des cytokines de la réponse immunitaire ou de la réaction inflammatoire (inhibiteurs des Janus kinases [anti-JAK]).

## **4. Diagnostic positif de la polyarthrite rhumatoïde débutante**

Le diagnostic de PR débutante repose sur les données issues de l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques, complétés par un examen échographique en cas de doute sur l'existence d'une ou plusieurs synovites.

Le diagnostic de PR doit être aussi précoce que possible afin d'initier, dès la confirmation diagnostique par le rhumatologue, un traitement de fond visant à obtenir et à maintenir un état de rémission, ou à défaut de faible niveau d'activité de la maladie, permettant de prévenir les signes radiographiques, le handicap fonctionnel et les complications systémiques de l'inflammation, tout en préservant la qualité de vie et les capacités socioprofessionnelles du patient.

### ***4.1. Signes cliniques :***

Dans 70 à 80 % des cas, le tableau est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques (polyarthrite « nue »), évoluant sur un mode chronique (> 6 semaines), caractérisée par des douleurs articulaires inflammatoires (réveil en fin de nuit et raideur matinale > 30 minutes), le plus

souvent localisées aux poignets, aux articulations métacarpo-phalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales, mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarsophalangiennes. Les articulations spontanément douloureuses sont le plus souvent douloureuses à la pression (notamment lors de la compression latérale des articulations métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes, dénommée « squeeze test »), inconstamment le siège d'un gonflement articulaire (traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire), souvent responsable d'une limitation de la mobilité articulaire. Il n'existe habituellement pas de rougeur cutanée majeure en regard des articulations douloureuses et/ou gonflées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, des arthrites septiques ou des arthrites microcristallines. Les épaules, les coudes, les hanches et les genoux peuvent être concernés par les douleurs et les gonflements articulaires. Les articulations interphalangiennes distales sont habituellement respectées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, de la goutte ou de l'arthrose. Des ténosynovites peuvent être observées autour des tendons extenseurs des doigts, visibles à la face dorsale du poignet ; en regard de l'extenseur ulnaire du carpe, visible sur le versant ulnaire de la face dorsale du poignet ; autour des tendons fléchisseurs des doigts, pouvant occasionner un syndrome du canal carpien ; ou sur les tendons fibulaires, en arrière de la malléole externe.

D'autres formes cliniques sont possibles dans 20 à 30 % des cas.

- Forme polyarticulaire aiguë fébrile, avec une altération de l'état général évoquant un processus infectieux.
- Forme rhizomélisque, concernant principalement les hanches et les épaules, le plus souvent après 65 ans, évoquant une pseudo-polyarthrite rhizomélisque.
- Forme monoarticulaire, évoquant une arthrite septique ou une arthrite microcristalline.
- Forme palindromique, caractérisée par des poussées inflammatoires mono- ou oligoarticulaires, récidivantes, de périodicité variable, régressives en 2 à 3 jours, sans séquelle.
- Forme arthralgique, sans gonflement articulaire évident, dont le risque d'évolution vers une PR est d'autant plus important qu'il existe un antécédent de PR chez un apparenté au premier degré, une localisation aux articulations métacarpophalangiennes, une raideur matinale articulaire  $\geq 60$  minutes, des gonflements articulaires rapportés par le patient, une difficulté à serrer le poing, une positivité du squeeze test des articulations métacarpophalangiennes. De telles arthralgies justifient la recherche d'une élévation de

la protéine C réactive (CRP), d'une présence de FR et/ou d'ACPA et de signes inflammatoires à l'échographie articulaire ou à l'IRM.

#### **4.2. Signes biologiques**

##### **4.2.1. Syndrome inflammatoire biologique**

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la CRP chez la majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic.

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique.

##### **4.2.2. Recherche de facteur rhumatoïde**

Le FR est une immunoglobuline le plus souvent de classe IgM, ayant une activité anticorps dirigée contre le fragment Fc des immunoglobulines animales ou humaines de classe IgG. Les tests historiques de détection des FR étaient basés sur le pouvoir agglutinant des IgM, vis-à-vis de globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum de lapin antiglobules rouges de mouton (réaction de Waaler-Rose) ou vis-à-vis de particules de polystyrène recouvertes d'IgG humaines (test au latex).

Ces tests historiques ont été remplacés par de nouvelles techniques ayant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité : néphélométrie laser ou test ELISA, avec des résultats quantifiés en unités internationales et un seuil de positivité établi et validé en fonction du test utilisé.

La sensibilité du FR est de l'ordre de 60 à 80 %. Les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ont montré que le FR est habituellement présent dès les premiers signes cliniques de la maladie. La positivité du FR peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Le FR ne se positive au cours des premières années d'évolution de la PR que chez une faible proportion de patients (< 10 %) chez qui il était initialement négatif. La spécificité du FR est de l'ordre de 65 à 85 %. Elle est plus élevée chez des patients présentant un tableau de polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, que chez des patients présentant d'autres types de manifestations articulaires. La positivité du FR peut être observée dans d'autres affections rhumatologiques, notamment au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80 %), du lupus systémique (20 à 30 %), de la sclérodermie systémique (10 à 20 %) ou de la cryoglobulinémie mixte (> 90 %). La positivité du FR peut aussi être observée au cours de maladies infectieuses bactériennes (endocardite infectieuse, syphilis),

mycobactériennes (tuberculose, lèpre), virales (infections à EBV, VHC...) ou parasitaires (leishmaniose) ; d'hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) ; de pneumoconioses (silicose, asbestose), d'hépatites chroniques (virales, auto-immunes) ou de granulomatoses (sarcoïdose). La positivité du FR peut être observée chez des sujets « sains », plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, avec une fréquence croissante selon l'âge (< 5 % avant 30 ans, 5 à 10 % entre 30 et 65 ans, ≥ 10 % après 65 ans). La positivité du FR n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic. En cas de positivité initiale, il n'est pas utile de répéter la recherche. En cas de négativité initiale, il peut être utile de répéter la recherche à une reprise au cours des premières années d'évolution de la maladie.

#### 4.2.3. Recherche d'autoanticorps anti-protéines citrullinées

Les ACPA, essentiellement les anticorps anti-fibrine citrullinée, sont dirigés contre des protéines déiminées, dont des résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidylargininedéiminase.

Ils sont actuellement détectés avec des tests ELISA, utilisant notamment des peptides cycliques citrullinés comme substrat, commercialisés sous le nom de test anti-CCP de première, deuxième ou troisième génération (anti-CCP1, 2 ou 3), avec des résultats quantifiés en unités internationales et un seuil de positivité établi et validé en fonction du test utilisé. La sensibilité des ACPA au cours de la PR est de l'ordre de 60 à 75 %. Les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ont montré que les ACPA sont habituellement présents dès le début de la maladie. La positivité des ACPA peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Les ACPA ne se positivent au cours des premières années d'évolution de la PR que chez une faible proportion de patients (< 10 %) chez qui ils étaient initialement négatifs.

Leur spécificité est variable en fonction du stade de la maladie : initialement de l'ordre de 60% dans les PR débutante, elle peut atteindre 90 à 95 % dans les PR établies. Des ACPA peuvent être détectés au cours d'autres affections rhumatologiques : rhumatisme psoriasique (< 10 %), maladie de Gougerot-Sjögren (< 10 %), lupus systémique (< 10 %) ou sclérodermie systémique (< 10 %), mais aussi au cours d'affections non rhumatologiques, telle la tuberculose.

La positivité des ACPA n'est pas spécifique de la PR et leur absence n'élimine pas le diagnostic. En cas de positivité initiale, il n'est pas utile de répéter la recherche. En cas de négativité initiale, il peut être utile de répéter la recherche à une reprise au cours des premières années d'évolution de la maladie.

#### 4.2.4. Analyse du liquide synovial

La ponction articulaire d'une moyenne ou d'une grosse articulation est réalisée chaque fois que possible. Elle permet une analyse cytologique, bactériologique et une recherche de cristaux. Au cours de la PR, le liquide synovial est inflammatoire, riche en cellules, avec une majorité de polynucléaires neutrophiles non altérés, stérile, sans cristaux.

#### 4.3. Signes d'imagerie

Les radiographies standard à demander systématiquement dans le cadre d'une PR débutante sont celles des mains et des poignets de face et des pieds de face et de trois-quarts. Elles sont complétées par des clichés comparatifs des autres articulations inflammatoires de face et de profil. Elles sont le plus souvent normales dans la PR débutante et servent d'examen de référence. Elles peuvent montrer de façon précoce des lésions structurales à type d'érosions osseuses ou des pincements des interlignes articulaires, notamment sur les carpes, les articulations métacarpo-phalangiennes et les articulations interphalangiennes proximales des doigts et les articulations métatarsophalangiennes, en particulier en regard des têtes des 5<sup>e</sup> métatarsiens (signe de Brown).

Dans le cadre d'une PR débutante, il est utile de répéter les radiographies des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires, tous les 6 mois au cours de la première année, puis tous ans au cours des 3 premières années. La périodicité des contrôles est ensuite adaptée en tenant compte de l'existence ou de la progression des lésions structurales et de l'atteinte de l'objectif thérapeutique de rémission ou à défaut de faible niveau d'activité de la maladie qui se traduit, chez la grande majorité des patients atteignant ces objectifs, par l'absence de progression des lésions structurales.

En cas de doute sur la présence d'une synovite ou d'une ténosynovite, le rhumatologue peut compléter l'examen clinique par la réalisation d'une échographie articulaire, permettant de visualiser l'épaississement synovial, associé ou non à un épanchement liquidien intra-articulaire, avec une hyperhémie synoviale en mode Doppler couleur ou énergie signant le caractère actif de la synovite. L'échographie peut par ailleurs détecter des érosions osseuses infraradiographiques, une chondrolyse, une ténosynovite ou documenter la nature rhumatoïde d'un nodule sous-cutané.

#### 4.4. Critères de classification de la maladie :

Des critères de classification de la PR ont été établis en 2010 de façon collégiale par des rhumatologues européens et américains à partir de cohortes de patients et de cas patients atteints d'arthrites débutantes. Ils peuvent aider le clinicien pour le diagnostic de PR débutante.



## Les critères ACR/EULAR 2009 pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

Le diagnostic de PR est posé si le score est  $\geq 6$ .

### 4.5. Paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie :

Paramètres d'évaluation de l'activité et niveaux d'activité d'une polyarthrite rhumatoïde selon le DAS28-VS / CRP

- ✓ Décompte du nombre d'articulations douloureuses et gonflées sur 28 articulations
- ✓ Durée de la raideur matinale
- ✓ Mesure de l'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique).
- ✓ Mesure de l'appréciation globale de la maladie par le patient (échelle visuelle analogique) (critère DAS28-VS).
- ✓ Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire et/ou de la protéine C réactive

Niveaux d'activité de la polyarthrite rhumatoïde définis à partir du résultat du calcul du DAS28-VS

PR en rémission : DAS28-VS  $< 2,6$

PR en faible niveau d'activité :  $2,6 < \text{DAS28-VS} < 3,2$

PR modérément active :  $3,2 < \text{DAS28-VS} < 5,1$

PR très active :  $\text{DAS28-VS} > 5,1$ .

#### **4.6 - Facteurs pronostiques de sévérité de la maladie :**

La sévérité de la PR peut être définie selon différents critères : existence ou progression des lésions structurales sur les radiographies standard, niveau du handicap fonctionnel et/ou présence de manifestations extra-articulaires ou systémiques.

Au sein du faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie permettant au rhumatologue d'établir le diagnostic de PR, la présence et la précocité d'un ou plusieurs des éléments suivants constituent des facteurs pronostiques de sévérité structurale, fonctionnelle et/ou globale :

- Maladie active définie par un score DAS28-VS  $> 3,2$  de façon persistante.
- Syndrome inflammatoire biologique intense
- Positivité du FR et/ou des ACPA
- Présence d'érosions sur les radiographies standard.
- Handicap fonctionnel défini par un score HAQ  $\geq 0,5$

(HealthAssessment Questionnaire : questionnaire d'incapacité fonctionnelle spécifique de la PR, portant sur 8 domaines d'activité de la vie quotidienne, coté de 0 à 3, un score de 0 correspondant à l'absence d'incapacité et un score de 3 correspondant à une incapacité maximale)

- Présence de manifestations extra-articulaires ou systémiques
- Présence de comorbidités cardiovasculaires, tumorales ou infectieuses.
- Les études génétiques (typage HLA, polymorphisme des gènes de cytokines) sont sans intérêt majeur pour le diagnostic. Il existerait un plus mauvais pronostic pour les porteurs des sous-types de HLA DR 4, 0401 et 0404 (épitopes partagés).

#### **4.7 - Éléments du diagnostic différentiel :**

Les critères de classification de la PR soulignent la nécessité de s'assurer que le(s) gonflement(s) articulaire(s) ne peu (vent) pas s'expliquer par une autre affection. Il convient notamment d'écarter les arthropathies infectieuses, les arthrites microcristallines, le rhumatisme psoriasique et les autres formes périphériques de spondyloarthrites, les connectivites dont la maladie de

Gougerot-Sjögren, le lupus systémique et la sclérodermie systémique, ainsi que certaines vascularites, granulomatoses et maladies auto-inflammatoires à expression articulaire.

L'interrogatoire et l'examen physique sont essentiels pour rechercher des manifestations extra rhumatologiques pouvant orienter vers ces diverses affections, pouvant être révélées par des arthrites périphériques.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont utiles dans le cadre du diagnostic différentiel :

- un hémogramme, à la recherche d'une leuconéutropénie ou d'une lymphopénie orientant vers un lupus systémique ou une maladie de Gougerot-Sjögren, une thrombopénie orientant vers un lupus systémique ;
- une recherche de protéinurie et d'hématurie (bandelette urinaire) et un dosage de créatininémie, évoquant une néphropathie, orientant vers une connectivite ou une vascularite ;
- un dosage des ASAT et des ALAT, dont l'élévation oriente vers une hépatite virale, une hépatite auto-immune, une hépatite associée à certaines connectivites, vascularites, granulomatoses ou maladies auto-inflammatoires ;
- une recherche d'anticorps anti-nucléaires, dont la positivité conduit à la recherche d'anticorps anti-DNA et d'anticorps anti-ENA et, dont la présence oriente vers un lupus systémique ou une autre connectivite ;
- une ponction articulaire avec analyse cytologique, bactériologique et recherche de cristaux permettant d'éliminer une arthrite septique ou une arthrite microcristalline ;
- une radiographie du thorax à la recherche d'anomalies pleuropulmonaires ou médiastinales pouvant orienter vers une sclérodermie systémique, une sarcoïdose ou une pathologie infectieuse, telle la tuberculose.

## 5. Manifestations de la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état

La précocité du diagnostic et de l'initiation d'un traitement de fond synthétique conventionnel (csDMARD), puis si nécessaire d'un traitement de fond biologique (bDMARD), visant à obtenir et à maintenir un état de rémission, ou à défaut de faible niveau d'activité de la maladie, ont non seulement pour objectifs de prévenir les manifestations ostéoarticulaires de la phase d'état, mais aussi de diminuer l'incidence et la sévérité des manifestations extra-articulaires ou systémiques et de préserver l'espérance de vie des patients, habituellement menacée par les comorbidités cardiovasculaires, infectieuses ou tumorales.

### 5.1 - Manifestations ostéoarticulaires

Les gonflements articulaires, initialement réversibles, traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire, peuvent évoluer, en l'absence de prise en charge thérapeutique efficace, vers des déformations ostéoarticulaires irréversibles, traduisant les lésions des structures capsuloligamentaires et ostéocartilagineuses. L'ensemble des articulations périphériques peuvent être touchées, ainsi que le rachis cervical au niveau C1-C2, la PR respectant le rachis-dorsolombaire et les sacro-iliaques. Les lésions structurales et les déformations ostéoarticulaires qui en découlent sont à l'origine d'un handicap fonctionnel, que ce soit dans les activités de préhension ou de marche, retentissant de façon variable sur les capacités socioprofessionnelles des patients. Ces déformations sont plus rares à l'heure actuelle grâce aux avancées thérapeutiques de ces dernières années.

- L'atteinte des mains est la plus fréquente et la plus précoce. Parmi les déformations caractéristiques des doigts on citera notamment:
  - la déviation ulnaire en « coup de vent »
  - la déformation en « col de cygne » touchant préférentiellement l'index et le majeur
  - la déformation en « boutonnière »
  - la déformation en « maillet » ou en « marteau » ;
  - la déformation du pouce en « Z » traduisant l'arthrite métacarpophalangienne ou en pouce « adductus » traduisant l'arthrite trapézométacarpienne. Cependant cet aspect n'est pas spécifique de la PR.
- L'atteinte des poignets est elle aussi fréquente et précoce. L'arthrite radio-ulnaire distale est à l'origine d'une luxation de la styloïde ulnaire en « touche de piano » pouvant se compliquer d'une rupture du tendon extenseur ulnaire du carpe. L'arthrite radiocarpienne est quant à elle à l'origine d'une limitation de la mobilité articulaire du poignet et d'une sensation d'instabilité douloureuse du carpe, pouvant traduire une subluxation ventrale du carpe. L'arthrite médiocarpienne peut évoluer vers une carpite fusionnante. L'ensemble de ces lésions contribuent à la déviation ulnaire en « coup de vent » des doigts.
- L'atteinte de l'avant-pied est elle aussi fréquente et précoce. Elle se traduit par un avant-pied triangulaire dans le plan horizontal, combinant hallux valgus, « coup de vent » fibulaire des orteils et quintus varus ; ainsi qu'un avant-pied rond dans le plan vertical, combinant subluxation puis luxation dorsale des articulations métatarsophalangiennes, hyperextension de la première phalange et flexion de l'articulation interphalangienne proximale avec des orteils en griffe. Ces déformations des avant-pieds sont à l'origine d'une hyperkératose, se

traduisant par des cors, des callosités et des durillons, du versant médial de la métatarsophalangienne de l'hallux, souvent associée à une bursite, de la région plantaire en regard des têtes des métatarsiens, de la phase dorsale de l'articulation interphalangienne proximale et de la pulpe des orteils. Ces déformations ostéoarticulaires et ces lésions cutanées se compliquent fréquemment d'ulcérations cutanées, constituant des portes d'entrée infectieuses potentielles. L'atteinte du médio-pied et de l'arrière-pied se manifeste le plus souvent par un aspect de pied plat valgus, initialement réductible, puis fixé, combinant un effondrement de l'arche longitudinale médiale et un valgus calcanéen, traduisant fréquemment la combinaison d'une arthrite talonaviculaire, d'une arthrite sous-talienne et d'une arthrite calcanéocuboïdienne. Cette atteinte est fréquemment associée à une ténosynovite des tendons fibulaires et du tendon tibial postérieur.

- L'atteinte des épaules est assez fréquente, souvent méconnue, combinant une arthrite scapulo-humérale et une bursite sous-acromio-deltoïdienne, à l'origine de pincement de l'interligne scapulo-huméral, de volumineuses érosions de l'extrémité supérieure de l'humérus et de lésions des tendons de la coiffe des rotateurs.
- L'atteinte des coudes se traduit par des lésions ostéoarticulaires à l'origine d'un déficit d'extension et d'une majoration du valgus physiologique, avec un flectum initialement réversible, puis rapidement fixé.
- Les genoux sont le siège d'arthrites pouvant concerner les trois compartiments articulaires, notamment le compartiment latéral, se traduisant par un genu valgum et un flectum du genou dans les formes évoluées. L'épanchement liquidien intra-articulaire s'accompagne fréquemment d'un kyste du creux poplité.
- La coxite rhumatoïde est plus rare, exceptionnellement inaugurale, souvent méconnue, conduisant à une limitation majeure de la mobilité de la coxofémorale, associée à une attitude vicieuse en flectum.
- L'atteinte du rachis cervical semble plus fréquente chez les PR masculines, séropositives, érosives et nodulaires. Elle concerne en premier lieu la charnière cervico-occipitale et le rachis cervical haut, associant arthrite occipito-atloïdienne, arthrite atloïdo-axoïdienne et pannus synovial avec érosions de l'odontoïde et rupture du ligament transverse de l'atlas, à l'origine de subluxations atloïdo-axoïdiennes antérieures et plus rarement verticales. Elle associe une limitation douloureuse de la mobilité cervicale, notamment dans les mouvements de rotation, à des manifestations neurologiques sensitives et motrices des membres supérieurs et inférieurs, traduisant une compression médullaire cervicale haute.

Les clichés standard du rachis cervical de face et de profil, le cliché C1-C2 bouche ouverte et les clichés dynamiques de profil en flexion et en extension, déconseillés en cas de signes neurologiques, permettent une première évaluation des lésions structurales et de l'importance du diastasis atloïdo-axoïdien. Ce sont surtout le scanner, pour l'analyse des lésions osseuses et de leur retentissement canalaire, et l'IRM, pour la quantification du pannus synovial et l'évaluation du retentissement médullaire, qui permettent de préciser au mieux le risque neurologique et de guider le neurochirurgien en vue d'un geste de stabilisation de la charnière cervico-occipitale et du rachis cervical haut.

### ***5.2 - Manifestations extra-articulaires ou systémiques***

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie. Elles mettent en jeu les cellules et les cytokines impliquées dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire, qui jouent un rôle central dans la genèse des manifestations ostéoarticulaires ou extra-articulaires. Elles sont inconstantes, constituant un facteur pronostique de sévérité de la maladie et pouvant parfois menacer le pronostic vital.

#### ***5.2.1 - Signes généraux***

Une fébricule et un amaigrissement sont possibles à l'occasion des poussées de la maladie. L'asthénie est fréquente, d'origine multifactorielle, traduisant l'impact systémique des cytokines pro-inflammatoires, les troubles du sommeil occasionnés par les douleurs articulaires, l'existence d'une éventuelle anémie inflammatoire et le retentissement psychologique de la maladie.

#### ***5.2.2 - Nodules rhumatoïdes***

Les nodules rhumatoïdes concernent 10 à 20 % des patients, apparaissant souvent après quelques années d'évolution de la maladie, le plus souvent chez des PR avec positivité du FR et/ou des ACPA. Il s'agit de nodules sous-cutanés, fermes, indolores, le plus souvent mobiles, parfois fixes, siégeant dans la région olécrânienne, parfois au sein d'une bursite rétro-olécrânienne, à la face postérieure de l'avant-bras en regard de la crête ulnaire, à la face dorsale et plus rarement palmaire des doigts, dans la région ischiatique, en regard du tendon d'Achille ou aux pieds (fig. 18.7). Des localisations viscérales sont possibles, essentiellement pleuropulmonaires, exceptionnellement sur d'autres sites (Sil, larynx, valve cardiaque...). Ces nodules évoluent habituellement indépendamment de l'activité de la PR, pouvant grossir, s'ulcérer ou régresser spontanément, parfois améliorés ou au contraire majorés par certains

traitements de fond, tel le méthotrexate. Ces nodules ne sont pas pathognomoniques de la PR, ils ont été rapportés au cours de certaines connectivites, ainsi que dans le cadre de la classique nodulite rhumatoïde, associant des nodules rhumatoïdes, des arthralgies ou un rhumatisme palindromique et des géodes sous-chondrales aux mains et/ou aux pieds.

Histologiquement, les nodules rhumatoïdes sont des lésions hypodermiques profondes, constituées d'une nécrose fibrinoïde collagénique éosinophile, avec un infiltrat histiocytaire palissadique souvent associé à des cellules géantes, bordé d'une zone de fibrose accompagnée d'une hypervascularisation et d'un infiltrat cellulaire polymorphe.

#### 5.2.3 - Manifestations cardiovasculaires

L'atteinte cardiaque de la PR est essentiellement représentée par des péricardites, souvent asymptomatiques, découvertes à l'occasion de la réalisation d'une échocardiographie ou d'un scanner thoracique, parfois symptomatiques, devant conduire à enquête étiologique complète (infection virale, bactérienne ou mycobactérienne ; autre connectivite ; infarctus du myocarde, néoplasie...) avant de conclure à la responsabilité de la PR. Des myocardites, des troubles du rythme ou de la conduction ou des endocardites ont été rapportés au cours de la PR, dont la responsabilité ne peut là encore être retenue qu'après une enquête étiologique exhaustive.

La PR est surtout associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire, avec un sur-risque de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral de l'ordre de 50 % comparativement à la population générale, comparable à celui observé au cours du diabète de type 2. Cette augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire traduit d'une part la surreprésentation de certains facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tabagisme et diabète de type 2 notamment), d'autre part les conséquences cardiovasculaires de l'inflammation chronique se traduisant par une athérosclérose accélérée, enfin l'impact cardiovasculaire péjoratif de la corticothérapie générale. Elle impose d'évaluer et de contrôler au mieux les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, en considérant la PR comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, dont l'impact cardiovasculaire peut être réduit en atteignant l'objectif de rémission ou de faible niveau d'activité de la maladie sous traitement.

#### 5.2.4 - Manifestations pleuropulmonaires

L'incidence des manifestations pleuropulmonaires de la PR est sous-estimée car elles sont souvent asymptomatiques, mal visualisées par le cliché thoracique systématiquement réalisé au début de la maladie révélant des anomalies dans moins de 10 % des cas, bien visualisées par la réalisation d'un scanner thoracique haute résolution réalisé chez les patients symptomatiques (toux, dyspnée, anomalies auscultatoires) montrant des anomalies dans 20 à 50 % des cas.



Ces manifestations pleuropulmonaires comportent les nodules rhumatoïdes, les pleurésies rhumatoïdes, les bronchiolites, les pneumopathies organisées et surtout les pneumopathies interstitielles diffuses.

Les pneumopathies interstitielles diffuses constituent la manifestation pleuropulmonaire la plus fréquente, notamment chez les hommes, tabagiques, avec une PR nodulaire et une forte positivité du FR et surtout des ACPA. Les pneumopathies interstitielles non spécifiques et les pneumopathies interstitielles communes en sont les deux principaux types. Elles restent longtemps asymptomatiques. Elles sont potentiellement sévères, associées à la surmortalité à la diminution de l'espérance de vie de la PR.

On citera pour mémoire le syndrome de Caplan-Colinet, caractérisé par l'association d'une PR et d'une pneumoconiose, en relation avec l'exposition à la poussière de silice.

#### 5.2.5 - Vascularite rhumatoïde

La vascularite rhumatoïde est rare, concernant moins de 1 % des patients. Son incidence semble en déclin au cours de ces 20 dernières années. Elle survient habituellement dans le cadre de PR anciennes, masculines, tabagiques, avec positivité du FR et/ou des ACPA. Elle associe des signes cutanés (purpura vasculaire, livedo réticulaire, ulcère cutané, infarctus péri-unguéal, nécrose distale des doigts ou des orteils), des signes neurologiques périphériques (mononévrite multiple ou polynévrite), des signes oculaires (épisléríte, scléríte, ulcération cornéenne) et plus rarement des signes cardiaques (péricardite, myocardite, syndrome coronarien), des signes pulmonaires (hémorragie alvéolaire), des signes digestifs (ischémie mésentérique), des signes rénaux (glomérulonéphrite) ou des signes neurologiques centraux.

Histologiquement, il s'agit d'une vascularite de vaisseaux de petit et de moyen calibre, avec un infiltrat de la paroi vasculaire constitué de cellules mononucléées ou de polynucléaires neutrophiles, de possibles lésions d'angéite nécrosante, sans micro-anévrisme.

#### 5.2.6 - Manifestations oculaires

La scléromalacie perforante concerne moins de 1 % des patients, elle constitue l'atteinte oculaire la plus sévère, devant la scléríte et l'épisléríte concernant moins de 5 % des patients. Ces manifestations oculaires surviennent habituellement dans le cadre de PR féminines, avec positivité du FR. Elles sont souvent peu douloureuses, pouvant se compliquer de perforation sclérale. Leur mécanisme ferait intervenir des lésions de vascularite à complexes immuns.

Un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire est retrouvé chez 10 à 30 % des patients atteints de PR, souvent révélé par des signes de xérophtalmie.

#### 5.2.7 - Manifestations hématologiques



L'anémie inflammatoire est fréquente, corrélée à l'activité de la maladie.

Des adénopathies superficielles, mobiles, de petite taille, sont retrouvées chez 20 à 30 % des patients.

Le syndrome de Felty, associe une PR, souvent ancienne et nodulaire, avec positivité du FR, une splénomégalie et une neutropénie. Il peut comporter des ulcères cutanés, une hyperpigmentation cutanée, une polynévrite, une épisclérite, une anémie, une positivité des anticorps anti-nucléaires. Il expose à un risque d'infections bactériennes, proportionnel à la profondeur de la neutropénie.

Une leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) peut survenir dans le cadre de la PR. Elle constitue un diagnostic différentiel du syndrome de Felty, puisqu'elle est aussi caractérisée par une splénomégalie et une neutropénie, souvent associée à une anémie et/ou une thrombopénie, avec une hyperlymphocytose inconstante. L'immunophénotypage des lymphocytes circulants avec étude du réarrangement des gènes du TCR confirme le caractère monoclonal de la prolifération lymphocytaire T ou plus rarement NK. L'évolution est habituellement favorable sous traitement de fond par méthotrexate.

#### 5.2.8 - Manifestations rénales :

La plupart des manifestations rénales de la PR sont d'origine iatrogène, notamment en relation avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Des cas de glomérulonéphrites ou de néphropathies interstitielles ont été rapportés, sans certitude quant à un lien direct avec la PR.

La découverte d'une protéinurie ou d'un syndrome néphrotique, avec altération progressive de la fonction rénale doit faire rechercher une amylose AA, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique.

#### 5.2.9 – Manifestations neurologiques et musculaires:

Les patients atteints de PR peuvent présenter des névrites d'origine ischémique, ou des névrites sensitives distales. Il peut également exister une compression tronculaire (du nerf cubital au coude ou du nerf médian au poignet), liée aux altérations articulaires.

La luxation atloïdo-axoïdienne, déjà mentionnée, peut conduire à une compression médullaire due à une luxation atloïdo-axoïdienne (qui risque de s'aggraver lors d'une mobilisation sous anesthésie générale).

Les atteintes musculaires sont de plusieurs types. Il peut se développer une amyotrophie satellite des arthropathies, ou une myosite, surtout si chez les patients présentant également un syndrome

de Gougerot-Sjögren. Il peut également être observé des atteintes iatrogènes, comme médicamenteuses : la myosite ou la myasthénie induites par les dérivés thiolés.

### **5.3 - Comorbidités et mortalité**

Sur le versant cardiovasculaire, la PR est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire, qui impose un dépistage et une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et un contrôle optimal de l'activité inflammatoire de la maladie.

Sur le versant tumoral, la PR est associée à un sur-risque de lymphomes, qui seraient deux fois plus fréquents que dans la population générale. Le risque de lymphome concerne particulièrement les PR les plus actives et les plus sévères. Il s'agit principalement de lymphomes malins non hodgkiniens, de localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire, développés à partir de cellules B matures (lymphomes diffus à grandes cellules B). Le risque de cancers broncho pulmonaires semble plus élevé dans la PR que dans la population générale, vraisemblablement en raison d'une plus grande prévalence du tabagisme. Le risque de cancers colorectaux semble moins élevé dans la PR que dans la population générale, peut-être grâce à l'effet protecteur des AINS. Le risque de cancers du sein semble légèrement moins élevé dans la PR que dans la population générale, peut-être grâce à un dépistage accru. Le risque de dysplasies et de cancers du col utérin pourrait être majoré chez les patientes traitées par anti-TNF, imposant une surveillance accrue.

Sur le versant infectieux, la PR est associée à une augmentation du risque d'infections, en relation avec la maladie, mais aussi avec l'utilisation des traitements de fond classiques et biologiques et des glucocorticoïdes. La plupart des infections sont des infections bénignes, concernant principalement les voies aériennes supérieures, les voies urinaires et le revêtement cutané. En dehors des infections bactériennes et virales communautaires, certains traitements biologiques augmentent le risque d'infections opportunistes ou d'infections mycobactériennes, avec notamment une nette majoration de l'incidence des cas de tuberculose. Ce sur-risque infectieux impose une évaluation individuelle du risque infectieux avant toute décision thérapeutique, une mise à jour systématique des vaccinations conformément au calendrier vaccinal, ainsi que des mesures de prévention spécifiques telles qu'une chimioprophylaxie antituberculeuse chez les patients à risque de tuberculose avant l'initiation d'un biomédicament. La diminution de l'espérance de vie des patients atteints de PR serait en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à la population générale, notamment en raison de la surmortalité cardiovasculaire, particulièrement chez les patients ayant les formes les plus actives et les plus sévères de la maladie.

## 6. Evolution :

La PR est une maladie hétérogène dont l'évolution et la gravité sont très variables d'un malade à l'autre.

- Les formes bénignes représentent 20 à 30% des cas. Elles ne retentissent pratiquement pas sur l'activité même au bout de plusieurs années. Elles peuvent s'éteindre spontanément. C'est au cours de ces formes que les radiographies peuvent rester normales ou montrer des érosions minimales même après plusieurs années
- Les formes sévères (environ 20%) entraînent rapidement (en 2 à 5 ans) des destructions articulaires responsables d'un handicap fonctionnel souvent majeur. C'est au cours de ces formes sévères que souvent les manifestations extra-articulaires dont certaines, comme la vascularite peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- Les formes intermédiaires sont les plus fréquentes : 50 à 60% des cas. L'évolution se fait de façon progressive par poussées évolutives inflammatoires entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Chaque poussée est caractérisée par une recrudescence des douleurs articulaires mais aussi des déformations avec installation lentement d'un handicap fonctionnel plus ou moins important.

## 7. Conclusion :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. La compréhension des mécanismes impliqués dans la réponse inflammatoire, ainsi que dans la destruction articulaire, a permis le développement de traitements ciblés inhibant différentes cytokines pro inflammatoires ou ciblant des cellules immunitaires. Le défi pour les prochaines années sera de mieux stratifier les patients, dès le début de leur maladie, grâce à des biomarqueurs, afin de prédire le pronostic et l'efficacité du traitement.