

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2004

N°

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Frédéric MASEK

Présentée et soutenue publiquement le 26 Mai 2004

**La polyarthrite rhumatoïde et sa prise
en charge médicamenteuse : l'essor des
biothérapies**

Président : M^{me} Anne ALLIOT, Maître de conférence de parasitologie

Membres du jury : - M^{me} Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

- M^{elle} Véronica ARGAIZ, Pharmacien

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mme ALLIOT d'avoir si gentiment et si spontanément accepté d'être la présidente de mon jury de thèse, et de façon plus générale d'avoir été un professeur aussi proche des ses étudiants.

Je voudrais également remercier Mme GRIMAUD qui, tout au long de cette thèse, m'a écouté, guidé et fait profiter de son expérience. Cela a été un vrai plaisir de faire cette thèse avec une personne aussi gentille et toujours de bonne humeur.

Merci également à Véronica d'être dans mon jury ; elle sait toute l'amitié que j'ai pour elle et son Demonio, et le plaisir qu'elle me fait de faire partie de mon jury.

J'ai aussi une pensée pour mes parents qui m'ont permis d'en arriver là, et sans qui je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci d'avoir été des parents aussi formidables.

Je n'oublie pas mes amis Benjamin, Charlotte, Cécile et Freddy, qui sont dans leurs îles respectives et qui nous manque de plus en plus.

Enfin, merci à ma petite Sabrina, qui a su me motiver pour la réalisation de cette thèse, et tout simplement merci de faire partie de ma vie.

Liste des abréviations

ACTH	A drenocorticotropic H ormone
ACR	A merican C ollege of R heumatology
AFA	A nticorps A nti- F ilaggrine
AKA	A nticorps A nti- K ératine
APN	A nticorps A nti- P érinucléaire
APS	A nti- P aludéen de S ynthèse
AZA	A zathioprine
CMH	C omplexe M ajeur d' H istocompatibilité
CPA	C ellules P réseptrices de l' A ntigène
COX	C yclo- O xgénase
CRH	C orticotrophin R eleasing H ormone
CRP	C R eactive P rotein
DAS	D isease A ctivity S core
DMARD	D isease M odifying A nti- R heumatic D rug
HCQ	H ydroxychloroquine
HLA	H uman L eucocyte A ntigen
HAQ	H ealth A ssessment Q uestionnaire
ICAM	I ntercellular A dhesion M olecule
Ig	I mmunoglobuline
IL-1Ra	I nterleukine 1 R eceptor A ntagonist
IL-1RAcP	I nterleukine 1 R eceptor A ccessory P rotein
IPD	I nter- P halangienne D istale
IPP	I nter- P halangienne P roximale
LT	L eucotriène

PAF	Platelet Activating Factor
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor
VCAM	Vascular Adhesion Molecule

Introduction

En France, la polyarthrite rhumatoïde touche de nombreuses personnes. Cette maladie dont l'origine est encore mystérieuse est évolutive, douloureuse, et au final très handicapante car provoquant de nombreuses déformations des articulations.

Les traitements reposaient sur un traitement palliatif de la douleur, et un contrôle de l'évolution de la maladie par des molécules assez anciennes dont l'efficacité n'était pas toujours évidente.

Mais depuis quelques années, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et une meilleure compréhension des mécanismes lésionnels, sont apparues de nouvelles molécules capables d'obtenir des résultats impressionnants sur cette maladie, car beaucoup plus ciblées sur les agents responsables de la maladie : ce sont les anti-cytokines, ou encore biothérapies.

Ces thérapies représentent un espoir pour de nombreux patients, mais qu'en est-il de leur sécurité et quelles sont les limites de leur utilisation ?

Nous ferons donc dans un premier temps une description de la maladie, puis nous décrirons les traitements empiriques de la maladie, et nous terminerons par l'étude des nouvelles thérapies et de leurs bénéfices pour le malade.

PREMIERE PARTIE :

DESCRIPTION DE LA MALADIE

I. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie rhumatismale assez fréquente. Le mot rhumatoïde signifie « qui ressemble à un rhumatisme ».

Les « rhumatismes » désignent l'ensemble des maladies qui touchent les articulations, les os, les tendons et les muscles. La polyarthrite, comme son nom l'indique est un rhumatisme inflammatoire qui atteint plusieurs articulations. C'est une maladie **chronique**, qui évolue par **poussées**, sur plusieurs années.

L'inflammation provient de la membrane synoviale, qui tapisse l'intérieur de l'articulation ; on parle de **synovite**. Cette membrane s'épaissit, prolifère de façon anormale et envahit l'articulation. Cette anomalie est appelée **pannus synovial**. La membrane sécrète des substances qui peuvent détruire le cartilage de l'articulation, les os et les tendons autour de l'articulation (pour l'atteinte des ligaments, on emploie le terme de ténosynovite, téno = tendon).

Ces destructions aboutissent à des **déformations** qui peuvent être largement évitées si la maladie est diagnostiquée à son tout début. Chaque malade a une maladie qui lui est propre. Certaines polyarthrites sont bénignes, d'autres le sont moins, tandis que certaines sont très sévères.

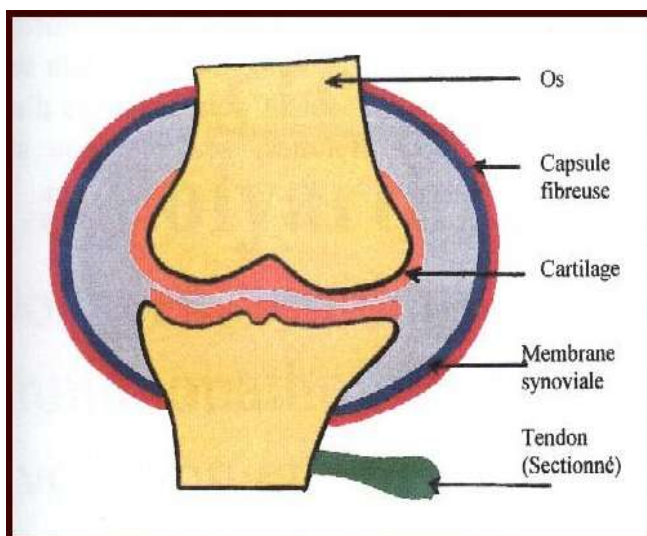


Figure 1: Articulation saine (41)

La PR est un rhumatisme. On appelle rhumatisme toutes les maladies qui touchent l'appareil locomoteur (os, articulations, muscles, tendons).

L'articulation, ou jointure, sert au mouvement. C'est l'endroit où deux extrémités osseuses, recouvertes de cartilages se rencontrent.

L'articulation est délimitée par la membrane synoviale qui sécrète un liquide (le liquide synovial) qui la lubrifie. Autour de l'articulation se trouvent les ligaments et les muscles, amarrés sur les os grâce aux tendons.

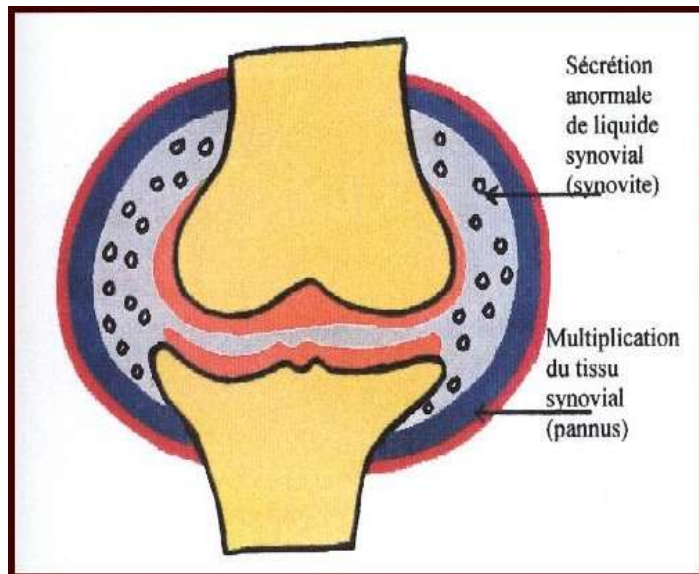


Figure 2: Articulation rhumatoïde (41)

L'arthrite rhumatoïde, comme toutes les arthrites s'accompagne d'épanchement articulaire, mais s'individualise par le fait que les cellules synoviales se multiplient anormalement. Cette multiplication est responsable d'un épaissement de la membrane synoviale que l'on appelle pannus synovial. Quand plusieurs articulations sont touchées, on parle de polyarthrite rhumatoïde. L'évolution naturelle (sans intervention thérapeutique) peut se faire soit vers la guérison (rare) soit le plus souvent vers la persistance de l'inflammation sans atteinte des éléments du voisinage (sans destruction articulaire) soit vers des lésions des éléments du voisinage (destruction du cartilage, de l'os, lésions des ligaments et des tendons). Ces lésions sont la conséquence de la persistance de l'inflammation articulaire. A la longue, elles peuvent entraîner des déformations si elles sont négligées.

La polyarthrite rhumatoïde (ou PR) est le plus **fréquent** des rhumatismes inflammatoires. Il s'agit d'une maladie auto-immune qui résulte d'un processus inflammatoire au niveau de la membrane synoviale qui se manifeste par des **douleurs articulaires d'abord nocturnes** puis permanentes.

La PR est aussi une maladie systémique dont les manifestations **extra articulaires** peuvent mettre en jeu le pronostic vital. C'est un véritable problème de santé publique car :

- 50 % des malades ont arrêté leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début,
- la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans,
- les dépenses dues à cette maladie sont élevées (jusqu'à 40000 euros par an).

II. Épidémiologie

Les personnes touchées ont surtout entre 40 et 60 ans. La **prédominance féminine** est nette : **quatre femmes pour un homme**. Cette tendance s'atténue avec l'âge (au delà de 70 ans).

Prévalence (47,54)

C'est une maladie qui existe dans le monde entier. Sa **prévalence** (ou fréquence) est relativement constante dans toutes les populations (**0.5 à 1%**). Cependant, une prévalence plus importante a été reportée chez les indiens Pimas (5.3%) et chez les Chippewas (6.8%). Inversement, de plus faibles taux ont été reportés chez les populations Chinoises et Japonaises. Ces données renforcent l'idée d'une influence génétique de cette maladie.

Le nombre de cas de polyarthrite en **France** retrouvé dans la littérature varie du simple au double, dans une fourchette de **150000 à 300000 cas**.

En **Europe**, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde apparaît obéir à un **gradient nord-sud**. Elle a ainsi été évaluée à 0,81 % au Royaume-Uni (Symmons, 2002), à 0,8 % en Norvège (Kvien, 1997), à 0,5 % en Espagne (Carmona, 2001) et seulement à 0,31 % en Italie (Cimmino, 2002) et à 0,32 % en Grèce (Drosos, 1997). En France, plusieurs estimations effectuées depuis une vingtaine d'années ont livré des chiffres allant de **0,17 % à 0,5 %**.

Afin d'avoir une idée plus précise de cette prévalence (et aussi celle de la spondylarthrite ankylosante), une grande enquête a été mise sur pied dans sept régions françaises, avec le concours de plusieurs sections épidémiologiques de la Société Française de Rhumatologie. Il s'agissait d'une enquête téléphonique, effectuée par des interviewers entraînés, qui ont utilisé un questionnaire validé permettant la détection de rhumatismes inflammatoires. Tous les cas suspectés de polyarthrite rhumatoïde ont été ensuite confirmés, soit par l'examen du dossier médical, soit par un examen rhumatologique. Les taux de prévalence ont été standardisés selon l'âge et le sexe.

Le taux global de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France a ainsi été estimé à **0,31 %**. Cependant, même si aucune différence significative entre les différentes régions

étudiées n'a été constatée, cette première étude multirégionale a révélé l'existence d'un **gradient inversé** à l'intérieur de l'Hexagone, allant du sud-est au nord-ouest avec un taux de 0,14% à Brest et de 0,66 % à Nice.

Région	Prévalence	IC95 %
Lille	0,13	[0,01-0,36]
Rennes	0,24	[0,06-0,55]
Brest	0,14	[0,02-0,36]
Nancy	0,31	[0,10-0,62]
Grenoble	0,24	[0,03-0,69]
Nice	0,66	[0,17-1,46]
Toulouse	0,59	[0,25-1,05]

Tableau 1: taux de prévalence de la polyarthrite dans sept régions Françaises (47)

Incidence (20)

L'incidence (ou nombre de nouveaux cas observés par an) est très variable. Aux USA, les chiffres varient de **20 à 40 pour 100000 personnes**. En France, ces chiffres semblent plus faibles. Ils seraient de **12.7 pour 100000 femmes** et **4.7 pour 100000 hommes** (étude ACR 87).

L'équipe de la Mayo Clinic a déjà publié sur une période de 30 ans l'évolution de l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde dans la région de Rochester. La fréquence de la maladie apparaît déclinante. Les auteurs américains nous rapportent maintenant leur expérience avec une décennie supplémentaire. Cette analyse a donc débuté à partir du mois de janvier 1955. L'étude est conduite jusqu'en décembre 1994 pour l'analyse de **l'incidence**. Les auteurs effectuent par ailleurs une analyse de la **mortalité** avec un suivi clinique jusqu'en 2000. Entre 1955 et 1984, les auteurs avaient retrouvé 425 cas incidents. L'analyse complémentaire permet de retrouver 185 nouveaux cas. Au total, l'incidence moyenne est calculée à 44,6/100 000 et par an.

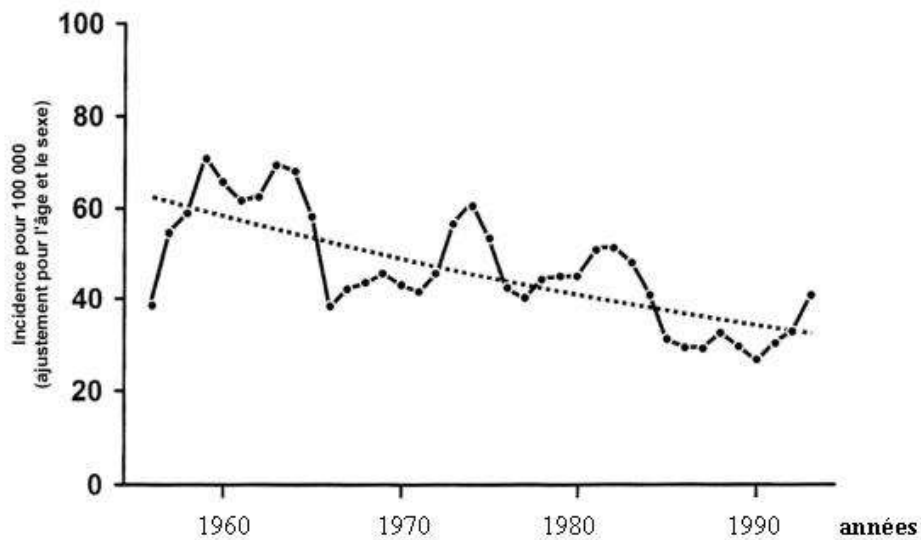


Figure 3: incidence de la PR de 1955 à 2000 à Rochester (20)

La figure illustre la **diminution progressive** de l'incidence de la maladie qui passe de 61,2/100 000 entre 1955 et 1964 à 32,7/100 000 entre 1985 et 1994. Cette diminution est surtout importante pour le sexe féminin (le sex-ratio global passant de 2,2 femmes pour 1 homme entre 55 et 64 à 1,5 femmes pour 1 homme entre 1985 et 1994). Il semble exister par ailleurs une évolution cyclique avec un pic d'incidence plus élevé à la fin des années 50 / début des années 60, puis au milieu des années 70 et au début des années 80. Les auteurs ont analysé par ailleurs une étude de l'incidence en fonction de l'année de naissance (analyse par tranches de 10 ans). Dans les deux sexes, l'incidence tend à diminuer pour les sujets nés après 1950. En ce qui concerne l'analyse des données de mortalité, les auteurs ne trouvent pas de diminution de la mortalité au cours de cette quatrième décennie d'étude.

Classification :

En 1958, l'American Rheumatism Association a défini 11 critères diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde qui permettaient alors de classer les malades en polyarthrite rhumatoïde possible, probable, certaine, et classique.

Cette classification a été révisée en 1987 : **7 critères** ont été retenus par **l'American College of Rheumatology (ACR)** :

- 1- **Raideur matinale** depuis au moins **six semaines** : elle est articulaire et péri-articulaire et dure **au moins une heure**.
- 2- Arthrite dans au moins **trois territoires articulaires** depuis au moins **six semaines**. Elle se traduit par un oedème des tissus mous ou un épanchement articulaire à l'examen clinique, simultanément dans trois groupes d'articulations, parmi les quatorze groupes suivants : articulations inter-phalangiennes proximales, articulations métacarpo-phalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, articulations métatarso-phalangiennes (pour chacune de ces articulations, l'atteinte droite ou gauche constitue deux groupes différents).
- 3- Arthrite des **articulations des mains** depuis au moins **six semaines** : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes, articulations inter-phalangiennes proximales.
- 4- **Arthrites symétriques** depuis au moins **six semaines** : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps.
- 5- Présence de **nodules rhumatoïdes**. Il s'agit, à l'examen clinique, de nodules sous-cutanés en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension ou des régions péri-articulaires.
- 6- **Facteur rhumatoïde sérique**. Mise en évidence d'une concentration plasmatique en facteur rhumatoïde anormalement élevée, par une méthode donnant des résultats positifs chez moins de 5 des sujets d'une population témoin non atteinte.
- 7- Modifications **radiologiques**. Constatation, sur des radiographies de face des mains et des poignets, **d'érosions** ou de **décalcifications osseuses** typiques.

Les 4 premiers critères doivent être présents depuis au moins **six semaines**. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde nécessite la présence **d'au moins 4** critères sur 7.

Même si elle est moins consensuelle, les rhumatologues américains ont proposé une autre définition diagnostique pour le stade précoce de la maladie. Dans cette définition, plusieurs associations de symptômes définissent la polyarthrite rhumatoïde :

- Arthrite dans au moins trois territoires, associée à des signes radiologiques, ou à un facteur rhumatoïde, ou à une tuméfaction du poignet et d'une articulation métacarpo-phalangienne.
- Atteinte symétrique de moins de 3 territoires articulaires, associée à un facteur rhumatoïde, ou à une tuméfaction d'un poignet en l'absence de facteur rhumatoïde.
- Atteinte asymétrique de moins de 3 territoires articulaires, associée à un facteur rhumatoïde, et à une tuméfaction du poignet ou d'une articulation métacarpo-phalangienne.

En l'absence de données radiologiques ou sérologiques, dans la version seulement clinique de cette définition, une tuméfaction des articulations métacarpo-phalangiennes peut remplacer les signes radiologiques, et une tuméfaction d'un poignet peut remplacer la présence de facteur rhumatoïde.

III.Pathogénie

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, la PR est une maladie **plurifactorielle** relevant de facteurs psychologiques, génétiques, environnementaux, hormonaux et immunologiques. Le ou les antigènes déclenchant sont inconnus. Le collagène de type II (constituant du cartilage) est un candidat potentiel qui est souvent évoqué, ainsi que certains agents infectieux, bactériens ou viraux.

Les facteurs intervenants dans le processus de la maladie sont au nombre de cinq :

- **Psychologiques**
- **Hormonaux**
- **Environnementaux**
- **Génétiques et immunologiques.**

Facteurs psychologiques (59)

Il n'y a pas de terrain particulier favorisant l'éclosion de la maladie. Néanmoins, il n'est pas rare de voir la maladie (ou simplement une poussée) apparaître après un deuil, un accident, c'est à dire un **stress important**. Ces notions sont importantes car elles peuvent constituer des éléments diagnostique devant l'apparition d'un rhumatisme inflammatoire.

Une évidence grandissante présume qu'une altération de la réponse au stress, et des interactions entre le système neuroendocrine et le système immunitaire contribuent à la pathogénie de la PR. En particulier, l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien et le système nerveux autonome sont les plus concernés. La faible expression des récepteurs β_2 adrénergiques sur les cellules lymphatiques dans une maladie rhumatismale telle que la PR, ainsi qu'une altération de l'influence des catécholamines sur les fonctions immunitaires, renforcent le concept d'une défaillance du système nerveux autonome chez ces patients.

Facteurs hormonaux (48)

Il existe de nombreux arguments en faveur d'une implication hormonale dans la pathogénie de la maladie. En effet, la nette **prédominance féminine**, la survenue fréquente en période péri-ménopausique, la rémission de la maladie durant la grossesse et les poussées au décours de l'accouchement sont des signes incriminant les hormones.

La prise de contraceptifs estro-progestatifs oraux diminue la sévérité de la maladie sans en diminuer l'incidence. Chez les hommes, on peut associer PR et hypoandrogénie.

Il existe au cours de la PR une dysrégulation hypothalamo-hypophyso-surénalienne. Les taux de base du cortisol sont normaux, mais certains auteurs ont montré que la réponse cortisonique au stress était insuffisante. Le rythme circadien de la prolactine serait également modifié. Les femmes ayant allaité ont un risque accru de développer une forme sévère de la maladie.

Certaines hormones modulent la réponse immunologique. Ainsi la prolactine et les œstrogènes stimulent le système immunitaire, l'équilibre étant maintenu par l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone. Il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire. Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire.

Facteurs environnementaux (24,56)

Le rôle d'un certain nombre d'agents infectieux a été évoqué. Le virus d'**Epstein Baar** (ou EBV) a été proposé comme un agent étiologique potentiel de la PR. Des anticorps circulants dirigés contre des antigènes spécifiques du virus EBV sont présents dans 80% des cas de PR. L'EBV est un activateur polyclonal des lymphocytes B, conduisant à une production accrue d'immunoglobulines et notamment de facteurs rhumatoïdes.

Le **parvovirus B19** a été incriminé dans certains cas comme pouvant être à l'origine de la PR, celui-ci étant d'ailleurs responsable chez l'adulte de manifestations articulaires habituellement limitées, et ne prêtant pas à confusions avec la PR.

Les **mycobactéries** ont été incriminé dans la physiopathologie de la PR. Ces bactéries expriment des protéines du choc thermique, lesquelles ont un rôle arthritogène. Les protéines du choc thermique sont exprimées par les cellules en réponse à un stress. Certaines de ces protéines pourraient avoir un rôle dans la réaction inflammatoire.

Le rôle éventuel d'autres virus tels que celui de la rubéole, HTLV-1, cytomégalo virus, herpès ou mycoplasmes a été suggéré, sans qu'aucun lien direct entre une de ces infections et le déclenchement de la PR ait pu être démontré.

La chaîne des réactions immunitaires aurait pour origine une immunité croisée entre ces agents extérieurs et certains antigènes articulaires. (Théorie des épitopes partagés).

Facteurs génétiques et immunologiques (48)

La détermination d'un terrain génétique prédisposant ne permet pas, dans l'état actuel des connaissances, de prédire l'apparition de la maladie. Les facteurs de risques génétiques peuvent toutefois apporter un élément supplémentaire pour le diagnostic, et représenter un élément pronostique. En outre, une meilleure connaissance des facteurs génétiques prédisposant à la maladie aide à la compréhension de la physiopathologie de la PR.

Les études réalisées chez les jumeaux permettent de préciser l'importance des facteurs génétiques. Le taux de concordance (présence de la pathologie chez les membres d'une même famille) est de 15 à 30 % chez les jumeaux homozygotes, et de 5 à 10 % chez les jumeaux dizygotes. Ceci nous montre que les facteurs génétiques interviennent pour seulement 30 % maximum dans la PR.

Il existe une relation étroite entre le développement de la PR et l'expression d'allèles **HLA de classe II** (terme expliqué plus loin). Les études de malades comparés à des populations de

sujets témoins indiquent une association génétique avec **HLA DR3 et DR1**. Parmi plus de 20 allèles HLA DR4 à ce jour répertoriés, seuls certains semblent associés à la PR avec des risques relatifs entre 2.2 et 4.0 (DRB1*0401 ; 0404 ; 0405). L'allèle DR1 associé à la maladie est l'allèle **DRB1*0101**.

IV. Immunopathologie des lésions articulaires

Physiologie de la réponse immunitaire (3)

Pour se défendre des agressions extérieures, le corps humain dispose de deux types de défense : les défenses **spécifiques** et **non spécifiques**.

Le terme de défenses non spécifiques de l'organisme fait référence aux **barrières mécaniques** qui recouvrent la surface de l'organisme, et à diverses cellules et substances chimiques qui combattent à l'avant-garde afin de protéger l'organisme de l'invasion des agents pathogènes. Ce système est le premier acteur de défense de l'organisme. Il est constitué des barrières superficielles (la peau et les muqueuses), et de défenses cellulaires que sont les phagocytes (macrophages et polynucléaires), cellules natural killer, le système du complément et la réaction inflammatoire.

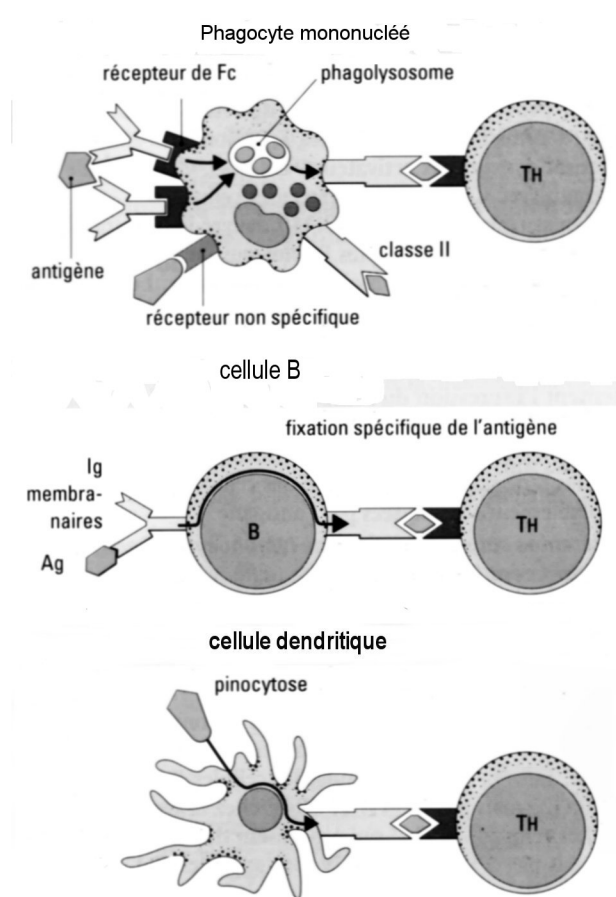
Les défenses spécifiques de l'organisme correspondent au **système immunitaire**. Ce système assure une protection adaptative, dirigée avec précision contre des antigènes spécifiques (molécules étrangères ou du « non soi ») d'une part, et d'autre part elle possède une mémoire, c'est-à-dire qu'après une exposition initiale à un antigène, l'organisme réagit de façon plus vigoureuse lorsqu'il rencontre de nouveau le même antigène. Quand ce système fonctionne de manière efficace, il protège l'organisme contre un grand nombre d'agents infectieux (bactéries et virus) et de cellules anormales de l'organisme. Lorsqu'il échoue, se dérègle ou cesse de fonctionner, certaines maladies, comme le cancer, l'arthrite rhumatoïde et le sida, peuvent survenir.

Les populations distinctes de lymphocytes (B et T) et les macrophages constituent les trois principaux types de cellules du système immunitaire. Les **lymphocytes B**, ou cellules B, produisent des anticorps et sont responsables de l'**immunité humorale** ; les **lymphocytes T**, ou cellules T, ne produisent pas d'anticorps et sont chargées des réactions immunitaires à

médiation cellulaire. Les lymphocytes prennent naissance dans la moelle osseuse, puis migrent dans le thymus afin de poursuivre leur éducation. C'est là qu'ils acquièrent la capacité de distinguer des antigènes étrangers. Les lymphocytes qui ont le pouvoir de se lier fortement aux antigènes du « soi » (protéines de la membrane plasmique des cellules de l'organisme par exemple) et de lancer une attaque contre eux sont détruits. Il s'agit du développement de l'**auto-tolérance**.

Lors de la réaction immunitaire, les **macrophages** qui ont phagocytés les agents étrangers présentent alors les déterminants antigéniques à leur surface, afin d'activer les lymphocytes T.

A la différence des lymphocytes B, qui reconnaissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs immunoglobuliniques des protéines solubles, les lymphocytes T ne reconnaissent que de courts peptides antigéniques présentés par des **molécules spécialisées** à la surface cellulaire.



Les phagocytes mononucléés (en haut), les cellules B (au centre) et les cellules dendritiques (en bas), peuvent toutes présenter l'antigène aux cellules TH restreintes aux antigènes de classe 2 du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Les macrophages captent l'antigène par des récepteurs non spécifiques ou sous forme de complexes immuns (lié aux anticorps), et le dégradent dans la cellule avant d'amener les fragments peptidiques de la surface cellulaire en association avec les molécules de classe 2. Les cellules B activées peuvent capter l'antigène par leurs immunoglobulines (Ig) de membrane et les présenter aux cellules TH en association avec des molécules de classe 2. Les cellules dendritiques expriment constitutivement des molécules de classe 2 du CMH mais ne sont pas phagocytaires. Elles captent l'antigène par pinocytose (passage à travers la membrane plasmique) ou bien le dégradent directement à la surface cellulaire.

Figure 4: Interaction des cellules présentatrices de l'antigène avec le lymphocyte T (46)

Ces molécules sont les produits du **CMH** et représentent les molécules **HLA** (Human Leucocyte Antigen) chez l'homme. Le CMH est une région du génome comportant les gènes

contrôlant le rejet des allogreffes. On distingue trois classes de gènes codant pour différents produits. Ils sont organisés de la façon suivante :

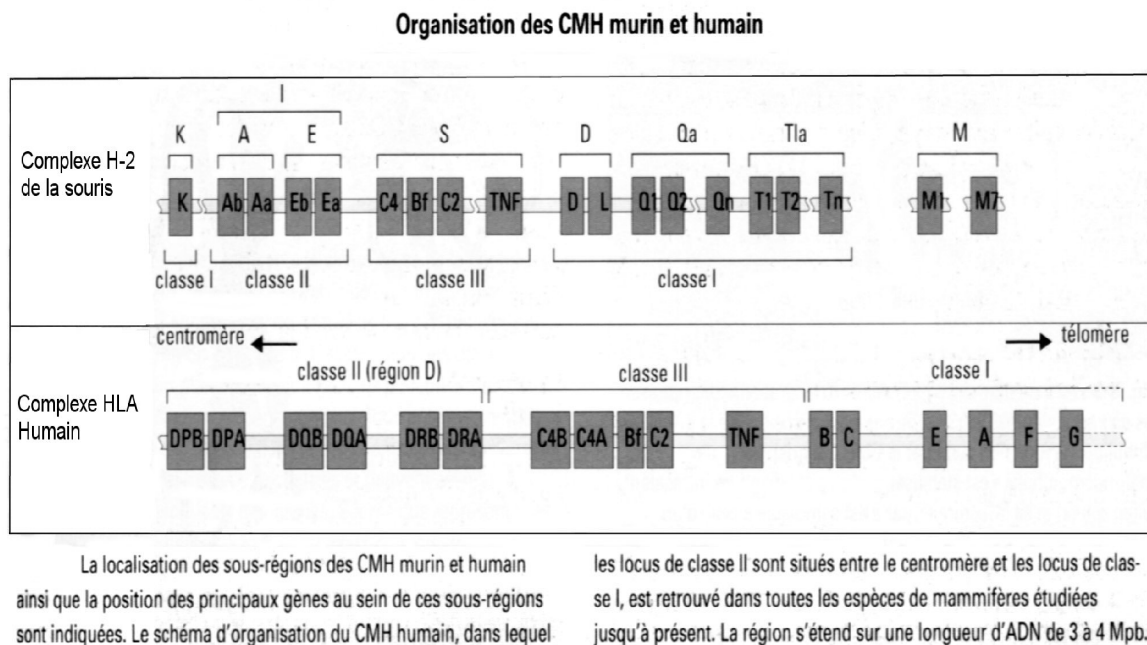


Figure 5: Représentation du CMH murin et humain (46)

Les molécules de **classe I** présentent aux lymphocytes **T CD8+ cytotoxiques** des peptides antigéniques dérivés des protéines endogènes cytosoliques synthétisés par la cellule, c'est à dire des protéines essentiellement du « soi », mais aussi provenant des bactéries ou virus à développement intracellulaire

Les molécules de **classe II** présentent aux lymphocytes **T CD4+** des peptides antigéniques provenant soit des protéine exogènes, telles que les protéines des bactéries à développement extracellulaire, soit des protéines membranaires.

La région HLA de classe II comprend plusieurs sous régions codant pour les spécificités **DR, DQ et DP**. Chaque molécule DP,DQ et DR est constituée par une **chaîne α lourde** et par une **chaîne β légère** codées respectivement par des gènes **A1** et **B1**. Les gènes HLA de classe

II sont localisées dans la région HLA-D qui contient au moins six gènes codant pour les chaînes α et 10 gènes pour les chaînes β .

Trois locus DR, DQ et DP codent les principaux produits de classe II. Le locus DR contient un seul gène α (DRA) et au moins neuf gènes β (DRB1 $\rightarrow$ DRB9) y compris des pseudo-gènes, tandis que les locus DQ et DP contiennent chacun un gène α et β exprimé, et une paire supplémentaire de gènes qui peuvent être ou non fonctionnels.

L'expression des molécules de classe II est limitée aux cellules dites présentatrices de l'antigène (CPA), c'est-à-dire les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques (cellules de LANGHERANS de l'épiderme, cellules inter-digitées ganglionnaires), ainsi qu'à la surface des lymphocytes B, lymphocytes T activés et cellules vasculaires endothéliales. Les molécules DR sont plus exprimées que les molécules DP et DQ.

Perturbations immunologiques dans la PR

On distingue classiquement plusieurs étapes dans le processus de la maladie : phase d'**initiation**, phase de **recrutement** et d'**installation**, phase de **prolifération synoviale**, phase de **réparation**.

Dès le stade le plus précoce de la maladie, le tissu synovial rhumatoïde apparaît riche en lymphocytes T. Il semblerait que leur rôle soit prépondérant dans la phase initiale, suivie de la phase de recrutement du processus inflammatoire.

1. Phase d'initiation (48)

Cette étape est la moins bien connue. L'hypothèse la plus courante est qu'il y aurait présentation d'un antigène (agent extérieur ou auto antigène ?) qui serait reconnu par les lymphocytes T CD4+, en présence de CPA et de molécules de classe II.

2. Phase de recrutement et d'inflammation (2, 14, 32, 48)

Les cellules immunitaires (monocytes, lymphocytes B et T) sont recrutées et prolifèrent massivement. Les macrophages du tissu synovial apparaissent comme étant le principal responsable du mécanisme conduisant à la destruction des tissus osseux. Ces macrophages

libèrent différentes sortes de **cytokines**, notamment **l'interleukine 1** (IL-1) et le **Tumor Necrosis Factor α** (TNF α), qui interagissent avec les autres cellules pour causer les lésions des cartilages et os. IL-1 et TNF α provoquent une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, causant la migration des cellules blanches du sang vers le tissu synovial. Ces cytokines contribuent également au processus d'**angiogénèse**, qui est nécessaire pour subvenir à la croissance du pannus synovial. L'angiogénèse est la formation de nouveaux capillaires sanguins par bourgeonnement de vaisseaux préexistants. Elle permet la croissance et l'entretien du pannus en favorisant l'apport de nutriments, de cytokines et de cellules inflammatoires dans la synoviale.

IL-1 et TNF α interagissent également avec les fibroblastes synoviaux transformés en synoviocytes, et les chondrocytes dans la couche superficielle du cartilage, pour stimuler la libération de métalloprotéases qui dégradent le collagène et les protéoglycannes, ce qui aboutit à la **destruction du cartilage**.

Enfin, l'IL-1 et le TNF α , conjointement avec d'autres facteurs, favorisent la différenciation des ostéoclastes et stimulent l'activation des ostéoclastes matures, qui résorbent l'os, ce qui conduit à une **érosion de l'articulation**. Il y a donc un double mécanisme de destruction du cartilage, d'un côté par le pannus et de l'autre par les ostéoclastes.

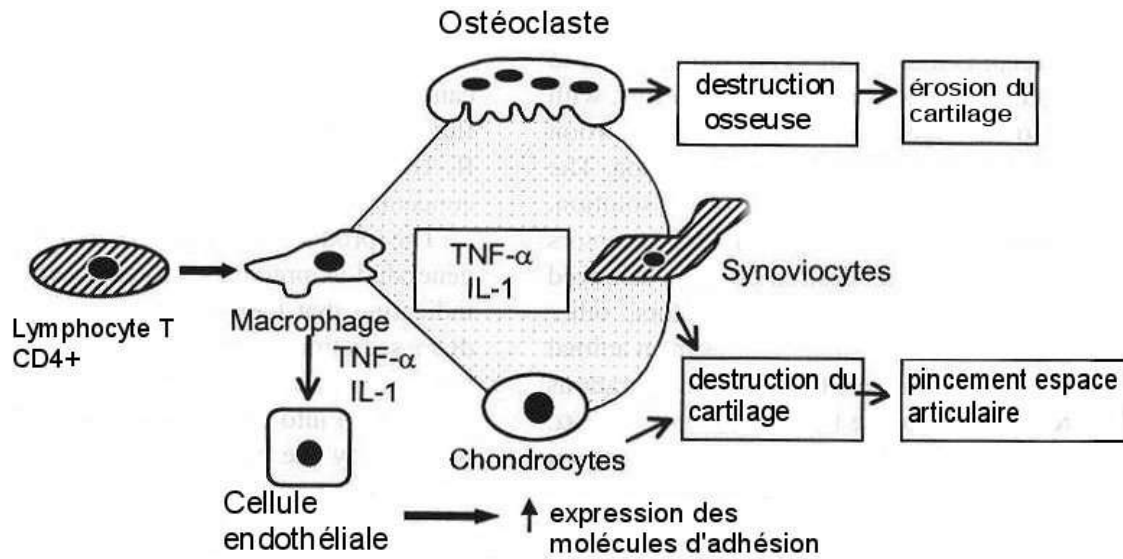


Figure 6: les différentes interactions impliquées dans le processus de destruction (2)

Les lymphocytes B présents dans la synoviale se différencient en plasmocytes et produisent des anticorps, notamment le facteur rhumatoïde (type IgG ou IgM), ainsi que d'autres immunoglobulines (anticollagène, antiprotéoglycane). La présence de ces anticorps en quantité anormale conduit à la formation de complexes immuns qui vont activer la voie alterne du complément et donner naissance à la formation de peptides de type C5a ou C3a (anciennement appelé anaphylotoxine). Ces produits, notamment le C5a, sont de puissants vasodilatateurs et activateurs des cellules endothéliales, tout en étant des agents chimiotactiques pour les neutrophiles.

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie. Il y a dans cette pathologie un **déséquilibre** entre cytokines **pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6, TNF α) sécrétées par les macrophages et les synoviocytes, et les cytokines **anti-inflammatoires** (IL-4, 10, 13).

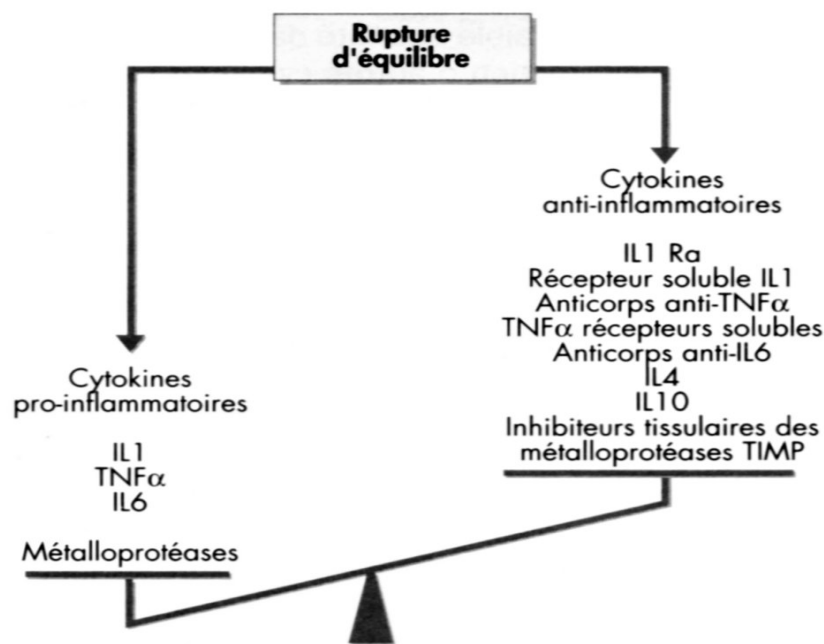


Figure 7: Déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde (46)

3. Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires. (48)

Au cours de cette étape, il semblerait que les lymphocytes T ne soient plus impliqués. Il y aurait un rôle initiateur de certaines cytokines (IL-1, TNF α , IL-6). Puis, il y a une prolifération autonome des synoviocytes (composés de cellules A : macrophages et cellules dendritiques, et de cellules B : fibroblastes), suite à une altération du cycle cellulaire d'origine inconnue. A ceci s'ajoute une anomalie de l'**apoptose** de ces même synoviocytes.

Parallèlement, on note la constitution d'un pannus synovial, c'est à dire une multiplication du tissu synovial. Les synoviocytes viennent s'attacher au cartilage grâce à certaines molécules d'adhésion, ce qui entraîne des lésions de ce cartilage. En même temps, les synoviocytes produisent, sous l'effet de certaines cytokines (IL-1 et TNF α), diverses métalloprotéases, notamment la cathepsine, des collagénases et de la stromélysine qui sont responsables des destructions cartilagineuses.

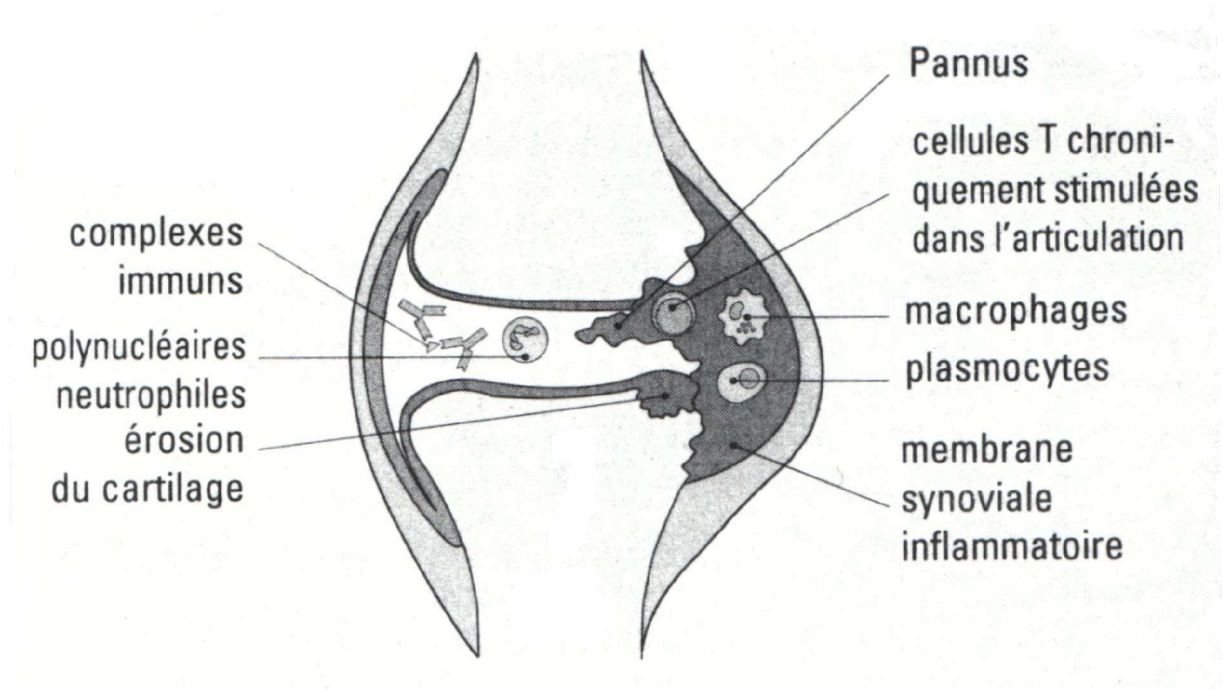


Figure 8: représentation d'un pannus artériel (46)

Il semblerait que les chondrocytes soient également impliqués dans ces lésions, par la sécrétion de prostaglandines et de collagénases, sous stimulation de l'IL-1.

4. Phase de réparation (48)

Cette phase se déroule en même temps que le processus de destruction, sans toutefois pouvoir le compenser. Certains facteurs de croissance, comme le Tumor Growth Factor β (TGF β), induisent la synthèse de collagène et de protéoglycannes par les chondrocytes. L'IL-10 inhibe la libération des métalloprotéases par les cellules synoviales.

V. Diagnostic de la PR

Comme dans toute maladie, plus le diagnostic est effectué rapidement, plus le traitement sera efficace. Ceci est d'autant plus vrai que pour la PR, lorsque les signes cliniques apparaissent, c'est que l'atteinte est déjà bien avancée.

Mais un **diagnostic précoce** s'avère parfois difficile, voir impossible. En effet, un certain nombre de rhumatismes inflammatoires ressemblant à une PR, mais n'en ayant pas tous les critères, restent inclassables pendant quelques années puis peuvent évoluer. On est donc partagé entre une attitude diagnostique ultra précoce, avec mise en place rapide d'une stratégie thérapeutique parfois lourde, et une attitude attentiste, qui s'il s'agit vraiment d'une PR authentique, risque d'être préjudiciable puisque les lésions articulaires auront eu le temps de s'installer avant que le traitement ne soit institué. Il faut donc essayer de tout mettre en œuvre pour diagnostiquer le plus tôt possible une PR débutante.

Diagnostic à la phase de début

Il n'existe pas de signes pathognomoniques de la PR. Le diagnostic doit donc être porté sur la présence conjointe de plusieurs éléments chez un même patient.

5. Clinique (18, 48)

L'écoute attentive du patient est fondamentale, car c'est de là que le médecin va pouvoir orienter son diagnostic.

a) Principaux modes de début

Dans la majorité des cas (70 %), c'est une **oligoarthrite distale** d'apparition progressive, intéressant le poignet, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes, ou inter-phalangiennes proximales et parfois les avants pieds.

Dans 20 % des cas, la PR commence par une **polyarthrite aiguë fébrile** (39°C ou plus) avec une importante altération de l'état général évoquant un état infectieux et posant de difficiles problèmes diagnostiques.

b) A l'interrogatoire

La douleur est typiquement **inflammatoire, nocturne**, s'exacerbant en seconde partie de nuit, réveillant le patient à une ou plusieurs reprises. Elle s'accompagne d'une **raideur**

matinale, et d'une phase de **dérouillage** dont la durée est en corrélation avec l'activité de l'affection. Typiquement, la douleur inflammatoire s'améliore avec l'activité physique et réapparaît avec le repos. La plainte est poly-articulaire, bilatérale et symétrique, en général dès le début.

6. Biologique (18)

- Il existe un syndrome inflammatoire isolé, d'intensité variable.
- La VS est souvent supérieure à 20mm.
- Présence d'une anémie
- Les protéines sont augmentées, notamment la CRP.

7. Imagerie : radiographie, échographie et IRM (18, 19, 21)

Le diagnostic de certitude de la PR débutante reste dans la pratique quotidienne centré sur la découverte d'**érosions osseuses radiologiques**. L'essentiel des lésions ostéo-articulaires apparaît dans les trois premières années d'évolution de la maladie. En première intention, la réalisation de radiographie standard reste nécessaire. Mais elles peuvent être normales, alors que les lésions sont en train de se développer.

L'échographie, grâce à ces perfectionnements récents, semble à même de nous fournir des informations pertinentes pour le diagnostic et la prise en charge de la PR. L'étude de Wakefield tend à prouver la supériorité de l'échographie sur les radiographies, voire même sur l'IRM au cours de PR définies selon les critères de l'ACR 1987. Pour les PR de moins d'un an, **5 % (2/40)** des patients ont des **érosions radiographiques** contre **37,5 % (15/40)** en **échographie**. De surcroît, 80% des érosions vues sur les radiographies sont vues aussi en échographie. Celles qui ne sont pas retrouvées en échographie sont situées généralement à la base de la quatrième articulation métacarpo-phalangienne. La comparaison avec des sujets sains montre une bonne spécificité des anomalies échographiques chez les malades atteints de PR.

L'échographie permet de bien visualiser la cinquième articulation métatarso-phalangienne dans plusieurs plans de l'espace, et ainsi de mettre en évidence des lésions érosives lorsque la radiographie est douteuse ou normale, ce qui est un signe **typique et précoce** d'une PR.

L'examen par **IRM** des articulations objective la synovite mais n'est pas spécifique. Il peut montrer des lésions ostéo-articulaires précoces (<3mois).

8. Facteurs immunologiques

a) Facteurs rhumatoïdes (FR) (18, 31, 43, 58)

Ce sont des IgM, parfois A ou E réagissant contre des IgG. La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétérospécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homo-spécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou auto-spécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même.

Détection :

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type **IgM**, qui sont seuls **agglutinants**.

La réaction de **Waaler-Rose** est encore la plus utilisée. Elle est réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton. En France, une variante de ce test utilise des hématies humaines O rhésus négatif, sensibilisées par un sérum de lapin anti-globules rouges humains O rhésus négatif.

Le test au latex de **Singer** et **Plotz** utilise des particules de polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines.

Enfin, il est possible de détecter le FR par ELISA, méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG). Cette méthode est de plus en plus utilisée.

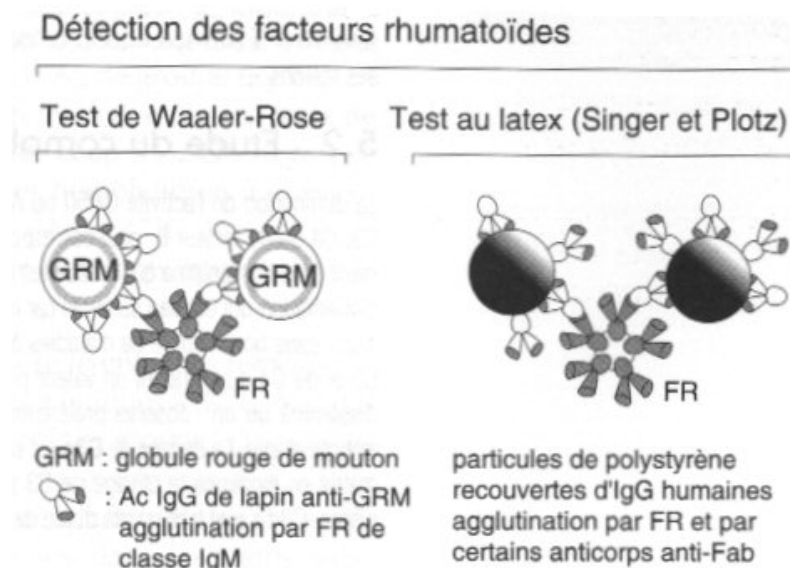


Figure 9: détection des facteurs rhumatoïdes (43)

L'interprétation convenable des résultats de la détection du FR nécessite que le laboratoire précise la technique utilisée et exprime la réponse, si elle est positive, en fonction de la dilution du sérum étudié, ce qui permet de quantifier le taux de FR. En règle générale, les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant, des réactions dissociées sont possibles : test au latex positif - réaction de Waaler-Rose négative, l'inverse étant exceptionnel. Cela peut s'expliquer par la plus grande sensibilité du test au latex, et par la nature différente des immunoglobulines avec lesquelles réagissent les FR dans ces deux réactions.

Intérêt diagnostique :

Au début de la PR, la recherche du FR est souvent négative. Elle ne se positive qu'au bout de la première année d'évolution, et de manière inconstante. La présence d'un taux significatif de FR dès le début de la maladie est un élément de **mauvais pronostic**. Chez certains patients, le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant l'apparition de la PR. Cependant on peut trouver du FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

A la phase d'état, le FR est présent dans 70% (réaction de Waaler-Rose) à 80 % (test au latex) des cas, ce qui correspond aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR "séronégatives", chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable. Il n'y a pas de corrélation

absolue entre le titre de positivité des réactions de détection du FR et la sévérité de la PR. Cependant, les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositives. Le taux de FR varie généralement peu au fil des années. La séronégativité persistante chez certains malades relève de causes diverses et mal connues.

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La **spécificité** du FR est de **89 %** et sa **sensibilité**, assez faible, de **62 %**. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques, notamment au cours de certaines connectivites, et surtout du syndrome de Gougerot-Sjögren où le titre de FR est particulièrement élevé (souvent très supérieur à celui observé au cours de la PR), de maladies infectieuses (présence transitoire) et chez des sujets normaux, surtout après 65 ans. Certains isotypes des FR auraient un **intérêt pronostique**. La présence de FR IgA serait, pour certains, associée à une PR plus sévère et volontiers accompagnée de manifestations extra-articulaires (syndrome sec, nodules).

b) Auto anticorps antifilaggrine (AFA) (34, 37, 49, 53)

Cette classe d'auto anticorps regroupe les anti-kératines (AKA) et les facteurs anti-périnucléaires (APN).

Anticorps anti-périnucléaire :

Il s'agit d'anticorps (habituellement de type IgG) dirigés contre des granules sphériques de kératokyaline de 0,5 à 4 µm, présents dans le cytoplasme des cellules de la muqueuse buccale humaine. En terme de **sensibilité**, les résultats de la littérature s'échelonnent entre **40 et 91 %**. La fréquence des anticorps anti-périnucléaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde séronégative (sans FR) varie de 4 à 52 %.

Compte tenu du caractère très hétérogène des groupes étudiés, les chiffres de **spécificité** varient d'une série à l'autre, de **73 à 99 %**. Parmi les autres affections rhumatologiques pouvant s'accompagner d'anticorps anti-périnucléaires, il faut mentionner le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (20 %) et accessoirement le lupus (15 %), l'arthrite psoriasique (13 %) dans sa forme périphérique polyarticulaire. Les APN apparaissent **très précocement** et peuvent ainsi servir de marqueurs biologiques précoces de l'affection. Tout comme les facteurs rhumatoïdes, les APN peuvent être détectés en phase préclinique de la polyarthrite

rhumatoïde chez 20 % des futurs malades. En terme de valeur pronostic, leur présence est liée à la sévérité de la maladie.

Anticorps anti-kératines :

Les AKA, ou anti-stratum corneum, sont des auto-anticorps de type IgG dirigés contre une protéine filamenteuse des couches superficielles des épidermes kératinisés. Ces anticorps sont présents dans 36 à 57 % des polyarthrites rhumatoïdes avec facteurs rhumatoïdes IgM anti-IgG, et dans 6 à 40 % des polyarthrites rhumatoïdes sans facteur rhumatoïde décelable par les tests au latex et de Waaler-Rose. Les anticorps anti-kératine sont **très spécifiques (95 à 100 %)** de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ils sont présents dès la première année d'évolution chez 40 % des malades. Parmi les PR débutantes sans facteurs rhumatoïdes, les chiffres tombent entre 12 et 24%. Ils semblent devoir être présents dès la phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde chez 20 % des futurs malades. Les AKA sont des marqueurs ayant une excellente spécificité, mais leur **sensibilité** n'est que de 40 à 60% dans les PR installées et ne dépasse guère 30% dans les PR récentes.

Leur présence est en relation avec une évolutivité plus importante de la maladie.

Anticorps antifilaggrine et antipeptides cycliques citrullinés :

La filaggrine, protéine filamenteuse associée aux cytokératines, a été identifiée comme la cible principale des anticorps APN et AKA. Les techniques de recherches font habituellement appel à l'immunofluorescence indirecte. Récemment, il a été montré que ces anticorps reconnaissent les épitopes citrullinés de la filaggrine et profilaggrine, et des méthodes ELISA faisant appel à des peptides cycliques citrullinés (PCC) se sont développées. La **sensibilité** des anticorps anti-PCC par ELISA varie selon les auteurs de **41 à 66%**. L'intérêt essentiel de marqueurs biologiques de la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de façon à pouvoir traiter le plus tôt possible pour bloquer son évolution. Ainsi des études se sont intéressées à la présence d'anti-PCC chez des PR de moins d'un an d'évolution et montrent une sensibilité entre **52 et 58 %**. La **spécificité** évaluée par rapport à des sujets sains est excellente, supérieure à **99 %**.

Conclusion (32) :

Un rhumatologue, devant un rhumatisme inflammatoire débutant, devra demander un dosage des anti-citrullines et facteurs rhumatoïdes. En cas de positivité des deux types, il

pourra conclure à une PR. Si un des deux est positif, il pourra suspecter fortement une PR, et si les deux sont négatifs, il ne faudra toutefois pas exclure une PR.

c) Anticorps anti-Sa (34,52)

La protéine Sa se trouve dans le placenta et dans le tissu synovial des personnes atteintes de polyarthrite. Les anticorps anti-Sa sont détectés par immuno-empreinte à partir d'un extrait de rate ou de placenta humains. L'antigène migre à un poids moléculaire apparent de 50 kDa. Les anticorps de type IgG anti-Sa sont présents dans 43 % des polyarthrites rhumatoïdes, plus souvent parmi les polyarthrites avec facteurs rhumatoïdes (50 %) que dans les polyarthrites sans facteurs rhumatoïdes (27 %). Ils semblent présents dès le début clinique de la maladie (20 % des polyarthrites rhumatoïdes ayant moins d'un an d'évolution), et notamment chez 15 à 28 % de PR sans facteurs rhumatoïdes. La nature et la fonction de la protéine Sa sont encore discutées.

9. Cytologique (48)

Lorsqu' il y a un épanchement accessible, l'étude du liquide synovial, voir une biopsie synoviale, peuvent être réalisées, ceci afin d'éliminer d'autre possibilités :

- le liquide synovial : son étude confirme un caractère inflammatoire avec un taux de protéines importantes (plus de 40 g/l), un nombre de cellules élevées (surtout polynucléaires neutrophiles) et le taux de complément synovial diminué (C₄).
- La biopsie synoviale : elle montre le plus souvent des lésions de synovites subaiguës non spécifiques. On peut observer : - une hyperplasie des villosités et des couches bordantes.

-une néo-vascularisation et une infiltration lympho-plasmocytaire, formant des nodules péri-vasculaires.

Diagnostic à la phase d'état (48, 56)

10.Evolution clinique

La synovite chronique détruit progressivement les articulations. Les **déformations** sont secondaires aux destructions ostéo-cartilagineuses opérées par la synovite chronique et le développement du pannus.

Le pannus a une action destructrice propre, ce qui explique l'évolution continue possible des lésions érosives en dehors de toute poussée inflammatoire. Il peut donc continuer d'aggraver l'état articulaire du patient alors qu'un traitement de fond contrôle la symptomatologie clinique et la survenue de poussées.

Par ailleurs chaque poussée inflammatoire, surajoutée, aggrave les lésions préexistantes. Au stade de synovite chronique, l'examen de l'articulation met en évidence la présence d'un pannus (tuméfaction plus ou moins molle), associé parfois à un épanchement et à un épaissement synovial.

La polyarthrite rhumatoïde diffuse progressivement, entraînant un **handicap** important. L'évolution du rhumatisme se fait avec addition d'autres atteintes articulaires. D'abord réversibles, les déformations se fixent ensuite et entraînent un handicap fonctionnel d'autant plus important que les poussées de la maladie accroissent le nombre d'articulations atteintes.

Les arthrites sont bilatérales, fixes et symétriques. Le rachis dorsal, lombaire et les articulations sacro-iliaques sont les seules articulations épargnées par la polyarthrite rhumatoïde.

11.Évolution radiologique

Les signes radiologiques sont **retardés** par rapport à la clinique. Ils peuvent n'apparaître qu'après plusieurs mois d'évolution. Le diagnostic des premiers signes n'est souvent possible qu'après 6 à 12 mois d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde.

Le siège des premières atteintes et leurs successions additives au cours de l'évolution sont bien connus. Ils sont pratiquement spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Ce sont de bons paramètres de suivi évolutif et des éléments précieux pour le diagnostic différentiel.

Le mode évolutif radiographique le plus fréquent est caractérisé par une phase d'évolution rapide les trois premières années, suivie d'une phase d'évolution beaucoup plus lente.

Les lésions ostéo-articulaires regroupent :

- Un **épaississement** des parties molles,
- Une **déminéralisation épiphysaire**,
- Des **pincements articulaires** globaux,
- Des érosions osseuses à l'insertion capsulo-synoviale des articulations,
- Les lésions aux mains et poignets sont bien connues :
 - érosions à la face antérieure des têtes métacarpiennes (2^e et 3^e doigts+++)
et des têtes métatarsiennes.
 - géodes typiques des os du carpe,
 - géode puis érosion de la styloïde cubitale (+++).

Les clichés comparatifs peuvent aider le diagnostic au stade où l'atteinte n'est encore qu'unilatérale (différencier une géode inflammatoire d'une géode physiologique).



a) début



b) stade plus évolués, pincement des interlignes articulaires



c) destruction importante

Figure 10: différents stades d'érosions osseuses (56)

12.Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est souvent facilité par la présence de lésions très caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde.

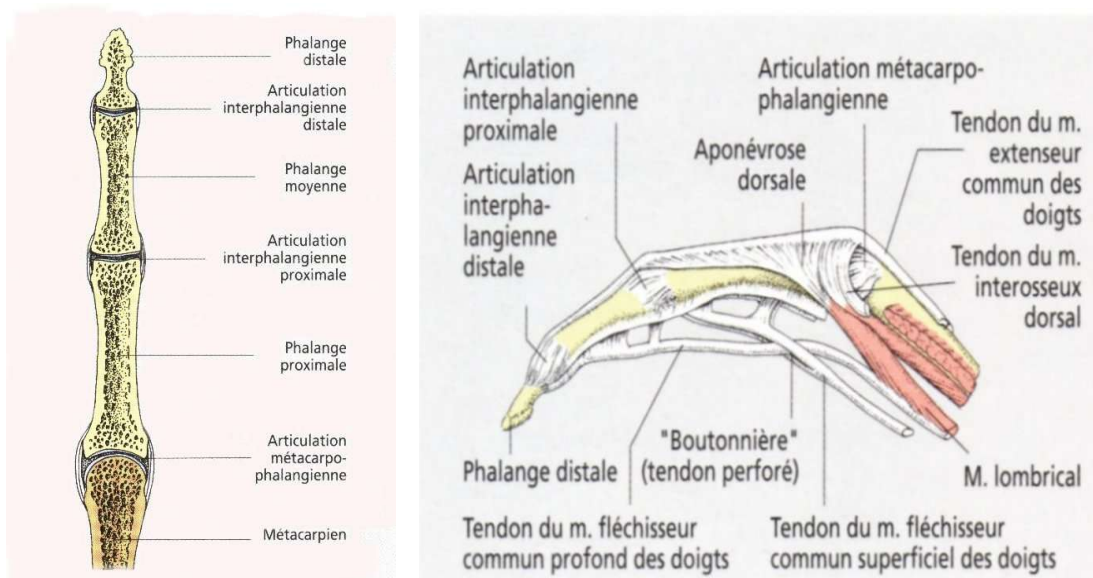
- Chez une femme jeune, on discutera notamment la possibilité d'une **maladie lupique** (photosensibilisation, signes cutanés, présence d'anticorps anti-ADN natif à taux élevé...).
- Une polyarthrite non destructrice associée à un facteur rhumatoïde et un syndrome sec peut correspondre à un syndrome de **Gougerot-Sjögren** primaire.
- Chez le sujet âgé, il peut être très difficile de distinguer une PR à début rhizomélisque (30% des PR du sujet âgé) d'une **pseudo-polyarthrite rhizomélisque**.
- 5 à 10% des **chondrocalcinoses** peuvent aussi prendre l'aspect d'une atteinte polyarticulaire destructrice, déformante et chronique, justifiant la recherche des calcifications de pyrophosphate de calcium.
- Un **rhumatisme psoriasique** périphérique peut être évoqué. Cette forme se caractérise par une atteinte asymétrique des doigts, touchant souvent l'ensemble des articulations, en particulier l'inter-phalangienne distale.

VI. Description clinique et radiographique des différentes atteintes lors d'une PR (14, 48,56)

Atteintes articulaires

13. Atteinte rhumatoïde des mains (touchées dans 90 % des cas)

a) Rappel anatomique de la main



b) Elles sont les sièges de déformations typiques :

- Déviation **cubitale** des doigts,
- Déformation des doigts en **boutonnière**,
- Déformation des doigts en **col de cygne**,
- Déformation des doigts en **maillet** ou en marteau,
- Déformation du pouce en **Z** (la plus fréquente)
- Déformation du pouce en **pouce adductus**.

⇒ **La déviation cubitale des doigts ou coup de vent cubital**

Figure 12: déviation d'une main



- Elle concerne les **quatre derniers** doigts.
- Elle est la résultante des contraintes imposables sur les articulations les plus utilisées, et des lésions inflammatoires et dégénératives articulaires.
- Elle **prédomine** donc à la **main dominante**.
- Au début les déviations sont réductibles (par des traitements évitant la persistance locale de pannus.).
- Elle gagne progressivement tous les autres doigts.
- La déviation se fixe ultérieurement.
- L'irréductibilité est liée à la désinsertion des extenseurs sur la face postérieure des articulations métacarpo-phalangiennes. Elle entraîne leur chute dans les espaces inter-métacarpiens et la déviation des doigts. Elle est également accentuée par l'enraidissement des muscles intrinsèques, et la survenue de la luxation des articulations métacarpo-phalangiennes (luxation de la phalange en avant de la tête métacarpienne).
- Elle modifie les capacités de préhension de la main, et notamment celle de la pince pouce-index. Néanmoins, le patient peut être plus handicapé par une poussée inflammatoire que par les déformations « froides », auxquelles il arrive en général à s'adapter.

⇒ **La déformation des doigts en boutonnière.**

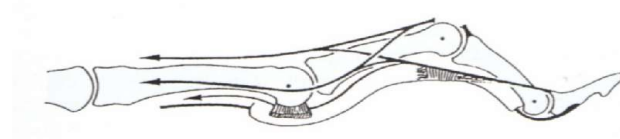


Figure 13: doigt en forme de boutonnière (56)

- Elle est très **fréquente**.
- Elle touche plus particulièrement les 4^e et 5^e doigts.
- Elle associe une flexion de l'inter-phalangienne proximale (IPP) et une hyper extension de l'inter-phalangienne distale (IPD).
- Elle aussi est réductible au début.
- Le mode d'installation de la déformation associe successivement : une rupture de l'insertion de l'extenseur par l'action destructrice de la synovite de l'IPP, puis une luxation des bandelettes latérales de part et d'autre de l'IPP, créant la « boutonnière ». Elle est responsable de l'hyper extension de l'IPD.

⇒ **La déformation en col de cygne**

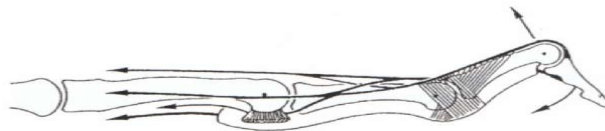


Figure 14: doigt en col de cygne (56)

- Elle associe une hyper extension de l'IPP et une flexion de l'IPD.
- La sévérité de cette déformation est liée au handicap secondaire extrême puisque qu'elle entraîne la perte de préhension du doigt concerné (souvent index ou médus).
- Le traitement ergothérapique est très important tant que la déformation est réductible, de manière à freiner l'évolution.

⇒ **La déformation en maillet ou en marteau**

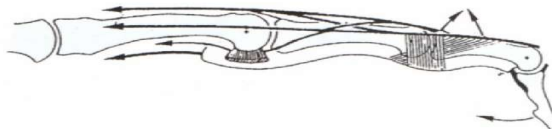


Figure 15: doigt en marteau (56)

- Elle correspond à une déformation permanente en flexion d'une IPD.

- Elle est secondaire à l'atteinte inflammatoire de l'IPD (rare dans la PR) et la destruction secondaire de l'insertion de l'extenseur ne laissant que l'action du fléchisseur commun profond.

⇒ Déformations du pouce

→ Déformation en Z :

Figure 16: déformation



- Elle associe une flexion de la métacarpienne et une extension de l'inter-phalangienne.
- Elle est liée à l'action de la synovite de l'IPD.
- Elle résulte de la sub-luxation interne du pouce, secondaire à son relâchement au siège de la synovite à la base de l'inter-phalangienne.
- Réductible au début, cette déformation devient irréversible à l'usage.
- Elle est très handicapante par la gêne qui s'installe dans l'opposition du pouce et la perte des préhensions digitales.

→ Déformation en pouce adductus :



Figure 17: déformation en pouce adductus (48)

- C'est une adduction de l'ensemble du pouce dans la paume de la main.
- Elle est liée à l'arthrite trapézo-métacarpienne et la luxation secondaire de l'adducteur du pouce.
- Elle peut être très gênante pour la préhension des objets.

Ces deux déformations, très handicapantes pour la préhension, justifient une prise en charge précoce, avec port d'orthèses.

14. Atteinte rhumatoïde des poignets (touchés dans 90 % des cas)

a) Au plan clinique

L'atteinte inflammatoire des poignets concerne, les articulations radio-cubitales inférieures et radio-carpiennes.

⇒ *L'arthrite radio-cubitale inférieure est fréquente :*

- L'atteinte inflammatoire de cette articulation est relativement précoce, et un des premiers signes radiologiques qui en témoigne est la géode siégeant au niveau du scaphoïde.
- Elle entraîne une gêne à la prono-supination.
- Elle peut conduire à la rupture du ligament triangulaire du carpe.

⇒ *L'arthrite radio-carpienne :*

- Elle est responsable d'une instabilité du poignet et conduit à terme à la luxation palmaire du carpe.

⇒ **La déformation en « dos de chameau » du poignet associée vue de profil :**

- la tuméfaction de la synovite radio-carpienne et la luxation dorsale de la styloïde cubitale
- suivie d'un creux correspondant à l'amyotrophie des interosseux dorsaux
- puis d'une seconde tuméfaction correspondant aux synovites des métacarpo-phalangiennes.



Figure 18: photo d'un poignet en dos de chameau (48)

b) Au plan radiologique

- Les signes (géode, encoches ou érosions marginales des têtes des métacarpiens) se recherchent sur des clichés standards des deux mains et poignets de face et sur des clichés de profil du poignet.
- Leur sièges de début, au carpe (géodes caractéristiques des os du carpe) et aux 2^e et 3^e doigts sont importants à rechercher (notamment au bord radial des extrémités osseuses).
- Au cours de l'évolution, les lésions destructrices s'ajoutent les unes aux autres, les érosions s'aggravent, des luxations apparaissent.
- **La carpite de la polyarthrite rhumatoïde :** Les premiers signes correspondent à l'apparition progressive et successive des différentes géodes des os du carpe. L'évolution se poursuit par des pincements articulaires. À terme une carpite fusionnante est possible.

15. Atteinte rhumatoïde des pieds (touchés dans 90 % des cas)

a) Rappel anatomique

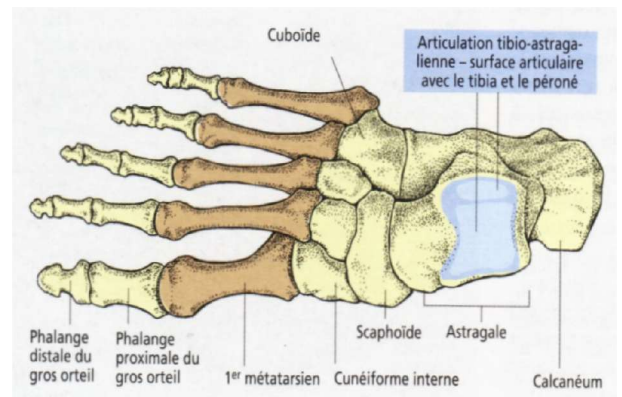
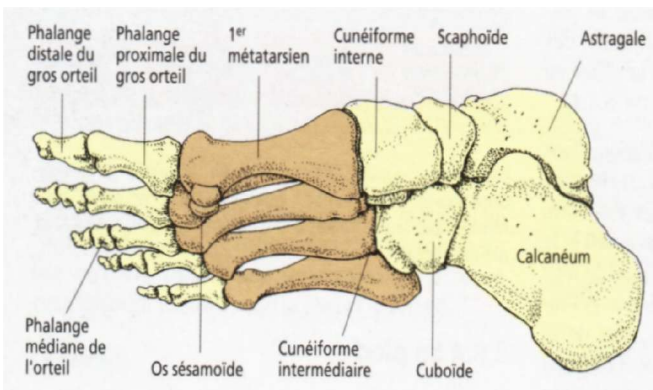


Figure 19: schéma anatomique d'un pied

b) L'atteinte de l'avant-pied est caractéristique et très gênante

⇒ Au plan clinique

Son évolution comprend :

- Des synovites des métatarso-phalangiennes,
- Des bursites inter-métatarsiennes (2^e espace+++)
- Une luxation dorsale de la première phalange des orteils,
- Une luxation plantaire des têtes métatarsiennes.

- Ces lésions constituent progressivement un avant-pied plat, suivi d'un avant-pied rond.
- Les zones d'appui excessif présentent des durillons plantaires douloureux (2^e, 3^e, 4^e têtes) et des cors au sommet des inter-phalangiennes fléchies par les luxations.

⇒ *Au plan radiologique*

- **L'érosion de la 5^e tête métatarsienne est précoce et typique (intérêt diagnostic+++)**
- Les pincements articulaires et les destructions osseuses témoignent de l'évolution d'arthrites métatarso-phalangiennes des orteils.

16. Atteinte rhumatoïde des genoux (touchés dans au moins 50 % des cas)

a) Au plan clinique on note :

- Une synovite chronique,
- La coexistence fréquente d'un pannus et d'un épanchement articulaire,
- Une amyotrophie quadricipitale,
- Une instabilité, avec hyperlaxité, tiroirs, liés à la survenue de ruptures ligamentaires et/ou tendineuses,
- Des désaxages : valgus
- Un kyste poplité est possible au cours de l'évolution. Son siège postérieur peut gêner la flexion du genou s'il est volumineux. Sa rupture se traduit par des douleurs intenses du mollet pouvant poser un problème de diagnostic différentiel avec une phlébite.

b) Au plan radiologique :

- Des érosions à l'insertion capsulo-synoviale,
- Un pincement articulaire global.

17. Atteinte rhumatoïde des épaules (touchées dans au moins 60 % des cas)

a) Au plan clinique l'atteinte comporte :

- Une synovite gléno-humérale,
- Une bursite sous-deltoïdienne,

b) Au plan radiologique :

- une érosion de la tête humérale au niveau du trochanter.
- une ascension de la tête humérale,
- une déminéralisation et un pincement de l'interligne.

18. Atteinte rhumatoïde du rachis cervical (atteint dans 60 % des cas)

a) Rappel anatomique :

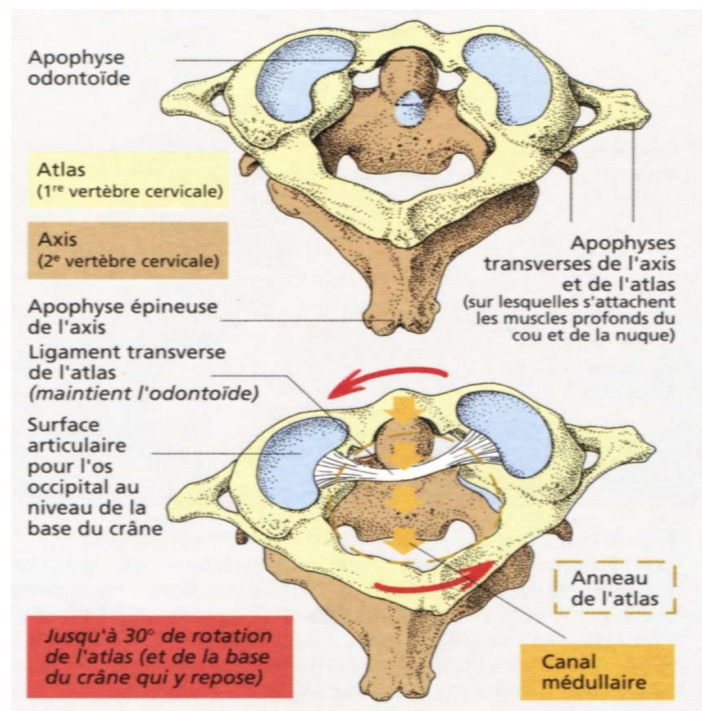


Figure 20: schéma de l'atlas et de l'axis (29)

b) Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne ou atloïdo-axoïdienne

La **luxation atloïdo-axoïdienne** antérieure fait la gravité de cette atteinte. Elle doit être recherchée (distance atloïdo-odontoïdienne > 3 mm), et surveillée (atteinte grave et menaçante si distance $\geq$ 8 mm). Elle est liée à la rupture du ligament transverse.

19. Atteinte rhumatoïde des coudes (touchés dans environ 40 % des cas)

- L'inflammation touche à la fois l'articulation radio-humérale et l'articulation cubito-humérale.
- L'atteinte de la tête radiale rend la prono-supination douloureuse.
- Les lésions radiologiques associent pincements articulaires et érosions osseuses.

20. Atteinte rhumatoïde des hanches (peu fréquente environ 15 % des cas)

- L'atteinte peut être longtemps asymptomatique et se révéler au stade de coxite très évoluée.
- Les lésions radiologiques associent un pincement articulaire global et des érosions osseuses de la cotyle et de la tête fémorale.
- Cette coxite peut être très **destructrice**.

21. Atteinte rhumatoïde des chevilles (rare, moins de 10 %)

- L'arthrite de la cheville se manifeste par des douleurs spontanées et à la marche.
- À l'examen on note une limitation à la mobilisation passive en flexion et extension.
- À la radiographie les signes regroupent : pincement articulaire, géodes, érosions.

22. Arthrite rhumatoïde temporo-mandibulaire (fréquente)

- Elle est responsable de douleurs lors de la mastication.
- L'absence de parallélisme radio-clinique est fréquente. L'atteinte est souvent asymptomatique alors qu'il existe des lésions radiologiques objectives.

Atteintes tendineuses

Les **ténosynovites** sont très fréquentes et siègent principalement aux **mains** aux **chevilles** et aux **pieds**.

23.Les ténosynovites des mains et des poignets

Elles se présentent comme des tuméfactions de taille variable, mobiles avec les tendons. Aux mains, on observe une ténosynovite des extenseurs des doigts et notamment du long extenseur du pouce. La ténosynovite du cubital postérieur est très fréquente et caractéristique. Les ténosynovites des fléchisseurs des doigts peuvent être découvertes au cours du bilan diagnostic d'un syndrome du canal carpien. À la paume de la main, elles sont reconnues par la crépitation perçue lorsque l'on demande au patient de fléchir et étendre les doigts.

24.Les tendinites et les ténosynovites des chevilles et des pieds

- La ténosynovite des péroniers latéraux se traduit par une tuméfaction sous-malléolaire externe palpable.
- La ténosynovite du jambier postérieur se présente comme tuméfaction palpable dans la région rétro-malléolaire interne.
- La tendinite du jambier antérieur siège à la face antérieure de la cheville.
- la tendinite des extenseurs peut comprimer le nerf musculo-cutané,

25.Les complications des ténosynovites : Les ruptures des tendons

Elles sont la résultante des lésions engendrées par l'inflammation chronique et par l'action délétère des os de voisinage, érodés, et devenus ainsi agressifs pour les structures péri-articulaires.

La rupture de l'extenseur du 5^e doigt est souvent la première à apparaître. Elle entraîne à sa suite celle des autres tendons extenseurs qui lui succèdent sur la styloïde cubitale.

La prévention des ruptures passe par la synovectomie lorsqu'une ténosynovite dépasse 6 mois d'évolution.

Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde correspondent à sa composante systémique. Les manifestations les plus graves pouvant menacer le pronostic vital sont : la **vascularite nécrosante**, la **péricardite constrictive** ou avec tamponnade, les **infections**, l'**endocardite rhumatoïde**, la **fibrose pulmonaire**.

Ces formes de polyarthrite rhumatoïde avec manifestations systémiques sont plus fréquentes lorsque la polyarthrite est érosive, nodulaire, ancienne, avec des taux élevés de facteur rhumatoïde et une positivité des anticorps antinucléaires.

26. Les signes généraux

L'altération de l'état général est en général modérée. Néanmoins une **fébricule** est possible, de 38° à 38,5°, ainsi qu'un amaigrissement, une anorexie et une asthénie lors des poussées.

L'**asthénie** est marquante et bien différente des asthénies matinales fonctionnelles de certains patients. Elle est caractéristique par son intensité et son horaire de milieu de journée. Elle est difficile à surmonter.

27. Les nodules rhumatoïdes (de 10 à 30 % des cas)

Les nodules rhumatoïdes sont caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, mais peuvent néanmoins être rencontrés dans d'autres pathologies (lupus, sclérodermie...).

a) Description :

Ils se présentent comme des **nodosités arrondies, fermes, indolores, mobiles**. Ils peuvent être polylobés (plus rarement).

b) Siège :

Ils siègent en général au niveau de la face d'extension des membres. Les sièges les plus fréquents sont la face postérieure des avant-bras, la face dorsale des doigts. L'examen peut

également les mettre en évidence le long du tendon d'Achille, du tendon rotulien, au niveau du cuir chevelu, etc. On peut parfois en découvrir au niveau pulmonaire (Radiographie pulmonaire).

Des sièges exceptionnels ont été décrits comme celui des cordes vocales, des valves cardiaques et autres viscères.

c) Évolutivité :

Ils peuvent augmenter de volume, disparaître et réapparaître. Parallèlement le méthotrexate favorise leur survenue. Enfin, ils peuvent récidiver au même endroit après exérèse chirurgicale.

d) Histologie :

Ces nodules sont constitués, du point de vue histologique, par une zone centrale de nécrose fibrinoïde entourée de macrophages et de fibroblastes disposés en palissade et parfois associée à des cellules géantes. En périphérie, on trouve un tissu fibreux infiltré de lymphocytes et de plasmocytes.

Au début, ce tissu périphérique est très vascularisé et on note des images de vascularite de leuco-cytoclasique nécrosante, ce qui montre le rôle de la vascularite dans la déformation du nodule. Les nodules sous cutanés se développent souvent sur des zones qui font l'objet de microtraumatismes répétés. Ces derniers jouent certainement un rôle dans l'induction de la vascularite et l'activation des macrophages qui entraînent la formation du nodule.

En pratique, les nodules rhumatoïdes sont souvent observés dans des PR plus inflammatoires et plus sévères que les autres, comportant volontiers les manifestations de vascularite et parfois d'autres signes extra-articulaires. L'évolution de ces nodules n'est pas nécessairement parallèle à celle de la maladie.

Même s'ils sont très évocateurs de la PR, les nodules peuvent s'observer dans de rares cas de maladie lupique, dans certaines maladies dermatologiques.

28.Les manifestations hématologiques

a) L'anémie

Elle est très **fréquente**. Elle est d'origine inflammatoire, mais une origine hémorragique surajoutée est toujours possible, surtout dans le contexte d'une maladie traitée par des anti-inflammatoires. Les autres causes de déperdition sanguines sont également possibles comme pour tout autre patient.

→ Les caractéristiques de l'origine inflammatoire de l'anémie sont les suivantes :

-Anémie normochrome, normocytaire et hyposidérémique (voire rarement microcytaire et hypochrome).

-Résultat d'un bilan ferrique :

- fer sérique **diminué**,
- capacité de fixation de la transferrine **diminué**,
- coefficient de saturation de la transferrine **diminué**
- ferritinémie **normale** ou **augmentée**.

Les données du bilan ferrique sont en rapport avec l'inflammation et la séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial.

→ L'origine de l'anémie de la polyarthrite rhumatoïde est multifactorielle :

-Réduction de la durée de vie des globules rouges,

-Augmentation de la synthèse de ferritine favorisant la séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial,

-Diminution des taux de transferrine,

-Diminution du fer sérique,

-Libération inappropriée du fer pour l'érythropoïèse,

-Altération de la synthèse et de l'action de l'érythropoïétine.

→ Points clés de la suspicion d'une participation hémorragique à l'anémie inflammatoire :

- L'anémie est hypochrome, microcytaire et toujours hyposidérémique.
- Elle se corrige avec une **supplémentation en fer** en quelques semaines.
- La ferritinémie est toujours diminuée (sauf, parfois, si la perte sanguine est récente).
- La diminution du coefficient de saturation de la transferrine est beaucoup plus importante.

b) Les modifications du nombre de plaquettes

L'hyperplaquettose suit l'évolution des poussées inflammatoires.

c) Les modifications de la lignée blanche

Il peut s'agir :

- d'une **leuco-neutropénie** dans le cadre d'un syndrome de Felty,
- d'une **leucopénie** avec **lymphopénie**,
- d'une **leucopénie** avec **hyper-lymphocytose**,
- d'une **lymphocytose** à grands lymphocytes granuleux,
- d'une **hyperleucocytose** avec parfois une **hyper-éosinophilie**.

d) Les intolérances médicamenteuses hématologiques

- anémie par déperdition sanguine larvée : AINS, glucocorticoïdes, aspirine.
- anémie par toxicité médullaire des traitements de fond : sels d'or, méthotrexate[®], D-pénicillamine (Trolovol[®]), tiopronine (Acadione[®]), cyclophosphamide (Endoxan[®]), azathioprine (Imurel[®]), chloraminophène (Chlorambucil[®]).
- une anémie macrocytaire sous méthotrexate : elle est devenue plus rare avec la supplémentation en folates associée au traitement et différée par rapport à la prise de méthotrexate.
- une neutropénie,
- une thrombocytopénie,
- une inhibition prolongée de la cyclo-oxygénase plaquettaire : AINS, aspirine.

e) Les adénopathies

- Leur fréquence est variable, de **30 à 70 %**. Elles peuvent concerner plusieurs aires ganglionnaires.
- On peut retrouver notamment des adénopathies épi-trochléennes ou axillaires.
- Elles évoluent avec les poussées inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde.
- Elles peuvent correspondre à une intolérance aux sels d'or ou aux thiolés.
- Sous méthotrexate elles doivent faire discuter une biopsie (suspicion de lymphome).

29. Le syndrome de Felty (environ 0,5 %)

a) Définition :

Ce syndrome associe aux manifestations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde :

- une **altération de l'état général**,
- une **leuco-neutropénie** : leucocytes $< 4\,000/\text{mm}^3$ et polynucléaires neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$,
- une **splénomégalie**.

b) D'autres manifestations peuvent accompagner ce tableau :

- une vascularite,
- des infections qui grèvent souvent le pronostic,
- plus rarement des adénopathies, une anémie, une hépatomégalie, un syndrome de Gougerot- Sjögren.

c) Physiopathologie :

Ce syndrome pourrait s'expliquer par une marginalisation augmentée des leucocytes ainsi que leur séquestration splénique. Cette dernière soulève l'hypothèse de la participation d'anticorps anti-leucocytes.

30.La vascularite rhumatoïde

Elle est rare (1 % des cas environ), mais peut être infra-clinique (données d'autopsies : 25%). Elle est plus fréquente au cours des polyarthrites rhumatoïdes, anciennes, séropositives, nodulaires, avec des manifestations extra-articulaires, et masculines. Son étiopathogénie n'est pas encore élucidée (rôle d'une infection possible).

Le mécanisme lésionnel associe la présence de dépôts de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux et l'action directe d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales.

31.Les manifestations oculaires

a) Les manifestations en rapport avec la polyarthrite rhumatoïde.

La **sclérite** est une urgence ophtalmologique. Elle s'intègre à l'évolution d'une vascularite associée à la polyarthrite rhumatoïde.

Elle se manifeste par une photophobie, des douleurs oculaires, des troubles visuels, une rougeur du globe oculaire et une épisclérite. Elle est liée à une oblitération artériolaire profonde.

Elle nécessite un traitement urgent : corticothérapie locale et générale (bolus), et parfois perfusion d'Endoxan®.

Elle menace le pronostic visuel de l'œil : risque d'atrophie sclérale, de perforation oculaire, de cécité.

b) Les manifestations en rapport avec un traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Il s'agit des effets secondaires des anti-paludéens de synthèse (surveillance+++).

32.Les manifestations neurologiques en dehors d'une vascularite

- Les syndromes canaux sont fréquents : Ils sont liés à la compression d'un nerf dans un canal ostéo-fibreux par une synovite ou une ténosynovite.
- Une compression médullaire par atteinte occipito-atloïdienne ou atloïdo-axoïdienne.

33.Les manifestations musculaires

Elles doivent faire suspecter une intolérance au traitement de fond :

- Trolovol[®], Acadione[®] (polymyosites possibles)
- Plaquénil[®], rare syndrome myopathique et aréflexie ostéo-tendineuse (myopathie vacuolaire).

Des myalgies en rapport avec une myosite lympho-plasmocytaire sont possibles. Une amyotrophie liée à handicap est fréquente. De plus, une myopathie cortisonique peut participer à la faiblesse musculaire.

34.Les manifestations cardiaques

a) Une péricardite (la plus fréquente)

On la retrouve dans environ 2 % des cas, mais il existe plus de formes infra-cliniques (données autopsiques). Généralement elles évoluent favorablement sous corticothérapies, mais peuvent évoluer rarement vers une tamponnade ou péricardique constrictive.

b) Une myocardite

Elle correspond à la localisation myocardique de granulomes inflammatoires ou de nodules rhumatoïdes. Elle se manifeste par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

c) Une endocardite

Les endocardites rhumatoïdes sont rares (plutôt mitrales ou aortiques), mais graves en raison de décompensations très rapides (insuffisance aortique en particulier).

Elles justifient une surveillance cardiaque, clinique et écho-cardiographique régulière (90 % sont asymptomatiques).

35. Les manifestations pleuro-pulmonaires

Ces atteintes sont fréquentes. Elles sont plus souvent associées à des polyarthrites anciennes, masculines, séropositives et nodulaires. Plusieurs types de manifestations sont possibles :

- Une pleurésie
- La présence de nodules rhumatoïdes,
- Une fibrose pulmonaire,
- Une bronchiolite,
- Une dilatation des bronches,
- Des pneumopathies iatrogènes.

a) La pleurésie rhumatoïde

Il s'agit d'une pleurésie séro-fibrineuse à type d'exsudat, riche en cellules (polynucléaires prédominants, le plus souvent), et présence fréquente de facteur rhumatoïde. La régression est spontanée ou favorisée par la corticothérapie.

C'est un diagnostic d'élimination après avoir recherché une cause infectieuse (tuberculose+++) ou tumorale.

b) La présence de nodules rhumatoïdes

Ils sont souvent de découverte fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire systématique.

Ils sont de tailles variables, plutôt périphériques, voire sous-pleuraux. Leur évolution peut se faire vers une augmentation de volume, une régression spontanée, une surinfection ou une excavation. Elle est souvent indépendante de l'action des traitements de fonds de la polyarthrite rhumatoïde.

c) Une fibrose pulmonaire

Elle se traduit par une dyspnée progressive, et parfois une toux et des douleurs thoraciques. Elle menace le pronostic en raison de l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique.

Elle contre-indique certains traitements de fond.

d) La bronchiolite oblitérante

Elle correspond à une infiltration lympho-plasmocytaire bronchiolaire et péri-bronchiolaire. Elle est rare, spontanée ou déclenchée par l'Acadione® ou le Trolovol®.

Elle se manifeste par une toux et une dyspnée rapidement progressive.

La prise en charge est urgente, car la progression est rapide et l'évolution se fait vers des séquelles graves (oblitération des bronchioles, fibrose). C'est l'indication d'une corticothérapie à forte dose après élimination d'une étiologie infectieuse et confirmation rapide du diagnostic.

e) La dilatation des bronches

Une dilatation des bronches est fréquemment associée à la polyarthrite rhumatoïde.

f) Pneumopathies iatrogènes

- Pneumopathie aiguë sous méthotrexate®,
- Mais aussi sous : sels d'or, Trolovol®, Acadione®, Salazopyrine®
- Les bronchiolites doivent être suspectées sous thiolés.

36.Un syndrome d'hyperviscosité

Il est rare mais c'est une urgence thérapeutique. Les manifestations cliniques regroupent :

- un syndrome hémorragique,
- une rétinopathie,
- des signes neurologiques : vertiges, céphalées...

On retrouve au plan biologique des taux élevés de Facteur Rhumatoïde, des complexes immuns circulants, et des cryoglobulines. Le traitement nécessite une corticothérapie à forte dose, et des plasmaphérèses.

37.Les manifestations rénales

Elles doivent faire suspecter une intolérance médicamenteuse :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Trolvol[®], Acadione[®], sels d'or, cyclophosphamide (Endoxan[®]).

Une amylose doit également être suspectée. Elle se manifeste par un syndrome néphrotique persistant.

a) L'amylose

L'amylose est une complication des polyarthrites anciennes. L'amylose rénale se traduit par une protéinurie, puis un syndrome néphrotique, puis une insuffisance rénale d'évolution progressive. Elle infiltre l'intima des capillaires glomérulaires et les basales tubulaires.

Une amylose digestive ou cardiaque est possible. Elles aggravent le pronostic en augmentant le risque de décès. Néanmoins, si l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique, tous les modes évolutifs sont possibles avec notamment des paliers.

La confirmation diagnostic peut être obtenue par examen histologique d'une biopsie rectale, gingivale, prélèvement de graisse abdominale ou biopsie rénale.

38.L'ostéoporose

Elle est fréquente et multifactorielle et se surajoute au risque d'ostéoporose commune et/ou post-ménopausique. Elle est liée à la maladie elle-même, à l'immobilisation relative liée au handicap, à la corticothérapie. En effet, la polyarthrite peut, par elle-même, entraîner une perte osseuse par l'action ostéopéniant des cytokines pro-inflammatoires ; TNF α , IL6, et IL1 qui stimulent l'activité des ostéoclastes.

La corticothérapie joue un rôle également ostéopéniant. Néanmoins pour des doses < 10 mg/j des études ont montré que le contrôle de la maladie était bénéfique et pouvait contrebalancer les effets de la corticothérapie.

Elle peut être responsable de fractures et de fissures osseuses. Les mesures préventives sont importantes : Supplémentation calcique et vitaminique D, traitement préventif de

l'ostéoporose cortisonique par bisphosphonate (Didronel[®]), traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Une densitométrie osseuse est recommandée au début de la maladie et 1 an après.

39. Les manifestations cutanées en dehors des lésions de vascularite

- Un érythème vermillon des paumes des mains.
- Un syndrome des ongles jaunes.
- Un syndrome de Raynaud est possible.
- Des œdèmes des mains (pouvant remonter jusqu'à l'avant-bras) et des pieds sont possibles.

Ils pourraient être liés à une atteinte inflammatoire rhumatoïde des vaisseaux lymphatiques. Ils sont sensibles à une corticothérapie moyenne mais récidivent volontiers à la réduction de la posologie.

VII.Critères d'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde

Une évaluation des critères cliniques et radiographiques d'activité de la polyarthrite rhumatoïde est utile pour adapter la stratégie thérapeutique et suivre l'évolution sous traitement.

Critères d'activité clinique de la polyarthrite rhumatoïde

40.Les 8 critères utiles sélectionnés lors de la conférence de consensus OMERACT (Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Trials, 2001) :

1. Nombre de synovites
2. Impact fonctionnel
3. Douleur
4. Nombre d'articulations douloureuses
5. Évaluation radiographique
6. Appréciation globale du patient
7. Protéines de l'inflammation
8. Appréciation globale du médecin

41.Nombre d'articulations douloureuses à la pression

L'indice articulaire de Ritchie

Cet indice a fait la preuve de son efficacité. En effet, il analyse 28 sites articulaires :

- les articulations temporo-mandibulaires,
- les articulations acromio-claviculaires,
- les épaules,
- les coudes,
- les poignets,
- les métacarpo-phalangiennes des mains,
- les inter-phalangiennes proximales des mains,
- les hanches,
- les genoux,
- les chevilles,
- les sous-astragaliennes,
- les médio-tarsiennes,
- les métatarso-phalangiennes des pieds, les inter-phalangiennes des pieds.

Les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes de chaque main ainsi que les métatarso-phalangiennes et les inter-phalangiennes de chaque pied sont comptées comme un seul site.

Scores :

0-pas de douleur

1-douleur à la pression

2-douleur + grimace

3-douleur + retrait

Le nombre de synovites

- En complément de l'indice de Ritchie
- valable pour les 28 sites examinés,
- 1 = synovite présente,
- 0 = synovite absente.

42.La douleur globale (jugée sur les dernières 48 heures)

Appréciation sur une Échelle Visuelle Analogique de 100 mm (EVA)

- Échelle visuelle analogique de 100 mm
 - 0 : le meilleur état possible
 - 100 : la pire situation possible
- Échelle de Lickert
 - Activité nulle, minime, modérée, importante, très importante.

Le médecin évalue d'abord l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.

Puis il demande au patient d'évaluer l'activité de sa maladie.

Critères d'activité biologiques

- Le syndrome inflammatoire biologique,
- Les paramètres utilisés sont : VS et/ou C réactive protéine,
- Le facteur rhumatoïde,
- Les anticorps antinucléaires.

Conséquences fonctionnelles de la polyarthrite rhumatoïde : indices de qualité de vie

43. Indice de Lee (auto-questionnaire possible)

1. Pouvez-vous tourner la tête d'un côté à l'autre ?
2. Pouvez-vous vous peigner derrière la tête ?
3. Pouvez-vous fermer un tiroir (avec les bras seulement) ?
4. Pouvez-vous ouvrir une porte ?
5. Pouvez-vous soulever une bouteille pleine ?
6. Pouvez-vous porter un verre à la bouche d'une seule main ?
7. Pouvez-vous tourner une clé dans une serrure ?
8. Pouvez-vous couper de la viande avec un couteau ?
9. Pouvez-vous beurrer une tranche de pain ?
10. Pouvez-vous remonter une montre ?
11. Pouvez-vous marcher ?
12. Pouvez-vous marcher :
 - a. sans l'aide de quelqu'un ?
 - b. sans l'aide d'une béquille ?
 - c. sans l'aide d'une canne ?
13. Pouvez-vous monter un escalier ?
14. Pouvez-vous descendre un escalier ?
15. Pouvez-vous vous tenir sur les jambes tendues ?
16. Pouvez-vous tenir sur la pointe des pieds ?
17. Pouvez-vous vous baisser pour ramasser un objet par terre ?

Scores : Facile (0), difficile (1), impossible (2)

Calcul :

- L'indice de Lee est la somme des notes obtenues à chacune des questions.
- une note de 8 doit être attribuée à la question 11 si la marche est impossible.
- si plus de questions sont sans réponse, on ne peut calculer l'indice de Lee.
- si 1 ou 2 questions sont sans réponse, l'indice est la somme des points obtenus divisée par le nombre de questions avec réponse puis multipliée par 17.

44.Indices de qualité de vie

Leur objectif est d'évaluer les capacités fonctionnelles, la douleur, et le retentissement de la polyarthrite rhumatoïde au plan socioprofessionnel, environnemental, sportif, et personnel (vie émotionnelle, humeur, anxiété, dépression).

Ils sont de 2 types possibles :

- **généraux non spécifiques des maladies rhumatismales**

- NHP (Nottingham Health Profile)
- SIP (Stickness Impact Profile)
- WBS (Well Being Scale)

- **ou spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde**

1. Indice **HAQ** (Health Assessment Questionnaire) :

- validé en langue française, 20 items,
- indice le plus utilisé, fiable, reproductible, auto-questionnaire rapide (5 minutes),
- seul inconvénient : absence d'évaluation du retentissement social et psychologique,
- indice d'évaluation de la capacité à effectuer les gestes de la vie courante dans 8 domaines d'activité durant les 8 jours précédents : s'habiller et se préparer, se lever d'une chaise ou d'un lit, manger, marcher, hygiène, atteindre ou attraper un objet, préhension, autres activités, utilisation d'aides techniques et appareillages, besoin de l'aide d'une autre personne.
- *scores de 0 à 3*
 - 0 : aucune difficulté,
 - 1 : quelques difficultés,
 - 2 : beaucoup de difficultés,
 - 3 : impossibilité

2. Indice **AIMS 1 et 2** (Arthritis Impact Measurement Scale)

3. Indice **EMIR** (version normale et version courte)

- échelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite rhumatoïde
- adaptation de l'AIMS
- 72 questions,

- portant sur la qualité de vie du mois précédent,
- durée de l'auto-questionnaire long de 25 minutes (d'où version courte de 26 questions).

4. Indice **EMIR court**

- évaluation portant sur les 4 dernières semaines,
- **15 premiers items** portant sur : capacité de conduire ou prendre les transports en commun, la durée des périodes inactives (assise ou couchée), la fréquence des activités intenses, périmètre de marche et escalier, aide technique, écriture, boutonnage, tourner une clé, se peigner, atteindre des étagères en hauteur, aide de quelqu'un pour l'habillage, se coucher, fréquence de douleurs fortes, fréquence d'une raideur matinale de plus d'une heure, réveils nocturnes. ***Score évalué par*** : tous les jours, presque toujours, certains jours rarement, jamais.
- **items 16 à 20** portant sur le retentissement psychique : se sentir tendu, gêne liée à une nervosité, mauvais moral, prise de plaisir aux occupations, sentiment d'être une charge pour les autres. ***Score évalué par*** : toujours, très souvent, quelquefois, presque jamais, jamais.
- **items 21 à 24** portant sur le retentissement social : réunions avec des amis ou des proches, coup de téléphone avec des amis ou des proches, réunion dans le cadre d'une association sportive, politique, religieuse, l'attention perçue de l'entourage. ***Score évalué par*** : tous les jours, presque tous les jours, certains jours, rarement, jamais.
- **Items 25 et 26** portant sur une activité rémunérée : ménagère, scolaire, nécessité d'adapter la façon de travailler. ***Score évalué par*** : tous les jours, presque tous les jours, certains jours, rarement, jamais.

Évaluation radiographique (62)

- Radiographies les plus utiles : poignets, mains et pieds de face.
- Rachis cervical de référence au début (avec charnière cervico-occipitale)
- paramètres : déminéralisation péri-articulaire, pincement articulaire, érosions osseuses.

Plusieurs systèmes d'évaluation, ou scores, ont été utilisés pour mesurer les lésions articulaires et leur progression au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Le **score de Sharp** est largement utilisé en Amérique du nord. Il détermine les érosions et le pincement de l'interligne articulaire dans les articulations des mains et des poignets, à partir de radiographies standards de face en incidence postéro-antérieure.

Dans le **score de Larsen**, qui est plus souvent utilisé en Europe, les radiographies des mains et des poignets, faites en incidence postéro-antérieure, sont utilisées pour évaluer chacune des 28 articulations selon une graduation selon six grades de sévérité croissante. Les sommes sont alors calculées, et permettent de préciser l'activité de la maladie et sa progression.

Plus récemment, le **score de Larsen modifié** a été développé afin d'obtenir une meilleur reproductibilité entre les patient, et une meilleur sensibilité au variation de l'état des articulations.

Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (1)

- Formes bénignes : sans érosions osseuses ou articulaires
- Formes inflammatoires sans destruction articulaire, malgré une synovite évolutive
- Formes avec lésions destructrices articulaires alors que la symptomatologie est éteinte par le traitement.
- Les phénomènes inflammatoires entraînent douleurs et impotence fonctionnelle influencées par les traitements.
- Les lésions de destructions, les subluxations, les luxations entraînent douleurs et gêne fonctionnel non influencées par les traitements.

45.Critères de polyarthrite rhumatoïde active

- Nombre d'articulations douloureuses ≥ 6
- Nombre d'articulations enflées ≥ 3
- Dérouillage matinal ≥ 45 minutes
- Vitesse de sédimentation globulaire ≥ 28 mm à la 1^{ère} heure

46.Critères de polyarthrite rhumatoïde en rémission

Présence d'au moins 5 des signes suivants pendant au moins 2 mois consécutifs :

- Raideur matinale inférieure à 15 minutes.
- Absence d'asthénie.
- Absence de douleur articulaire.
- Absence de douleur articulaire à la mobilisation.
- Absence de signes inflammatoires des articulations ou des gaines tendineuses.
- VS < 30 mm (femmes) ou 20 mm (hommes) à la 1^{ère} heure.

47.Le score ACR

Ce score composite correspond à l'amélioration, par rapport à l'examen de base, de plusieurs critères (nombre d'articulations inflammatoires, score au questionnaire HAQ). Vingt pour cent d'amélioration de ces paramètres représentent une réponse ACR20. L'ACR50 et l'ACR70 sont calculés sur les mêmes bases. Il est très largement répandu et constitue une référence dans les études cliniques de nouveaux médicaments.

48.Le DAS 28 (Disease Activity Score)

Il s'agit d'un paramètre d'activité de la PR fondé sur le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses parmi 28 articulations. Il exprime l'activité globale de la maladie selon le patient (EVA) et en fonction de la VS. Un score > 5 correspond à une PR très active, de 3 à 5, il correspond à une PR moyennement active, < à 3, à une PR faiblement active.

DEUXIEME PARTIE :

LES TRAITEMENTS CLASSIQUES

Il est possible de traiter avec efficacité une Polyarthrite Rhumatoïde, d'autant que le diagnostic est fait précocement. Les modalités de traitement sont nombreuses. Certaines sont connues depuis longtemps et leur efficacité n'est plus à démontrer. D'autres, plus récentes, sont le fruit d'une recherche médicale très active dans le domaine de la compréhension du mécanisme des lésions et de l'étude de nouveaux médicaments.

Cependant la prise en charge d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde ne s'arrête pas à la seule prise de médicaments. Cette prise en charge doit être globale et adaptée au stade évolutif de la maladie. Pour cela, le malade doit être informé des thérapeutiques que l'on peut lui proposer, des modalités de leur surveillance, des possibilités de la réadaptation fonctionnelle et de l'appareillage, éventuellement des gestes chirurgicaux, et il doit bénéficier de conseils qui lui permettront de lutter efficacement contre la maladie qui le frappe. Il faut aborder avec lui et son entourage l'aspect social et professionnel de sa maladie. Cela nécessite des équipes soignantes spécialisées pluridisciplinaires réunissant dans le même département des médecins compétents en Immuno-Rhumatologie, en Réadaptation fonctionnelle, des chirurgiens orthopédistes, des psychiatres, des ergothérapeutes, des kinésithérapeutes, des infirmières, des podologues et des assistantes sociales. Une telle équipe, mobilisée autour du malade, lui assure une prise en charge satisfaisante, établit la stratégie du traitement et en surveille l'efficacité.

Les trois objectifs principaux du traitement de la maladie sont :

- contrôler les douleurs** à l'aide de traitement dit « symptomatiques » ;
- ralentir**, et éventuellement arrêter **l'évolution érosive** du processus rhumatoïde (c'est le rôle dévolu au traitement dit « de fond »).
- sauvegarder la fonction articulaire** et maintenir l'insertion socio professionnelle. (26)

Nous ne traiterons dans cette partie que les deux premiers points, mais il est bon de rappeler qu'il existe d'autres approches telles que les traitements physiques (laser), les orthèses, l'exercice physique, la balnéothérapie...

I. Les traitements symptomatiques

Les antalgiques (25, 65)

Ils occupent une place importante dans le traitement de la PR. Généralement sans danger, ils permettent de soulager rapidement les malades. Le plus utilisé est le paracétamol

(Doliprane[®], Dafalgan[®], Efferalgan[®]) à la posologie de 3 à 4 grammes par jour. Dans les formes sévères on peut utiliser des associations de paracétamol et de codéine (Codoliprane[®], Efferalgan codéine[®], Dafalgan codéine[®]) ou des associations de paracétamol et de dextropropoxyphène (Di-Antalvic[®]). Ces produits ne posent aucun problème de tolérance gastrique. Le paracétamol sans codéine est utilisable pendant la grossesse. Il n'y a pas, dans le traitement de la PR, de place pour les dérivés morphiniques. Il est possible d'associer les antalgiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou stéroïdiens.

Les AINS (4, 35, 40)

49.Efficacité

L'efficacité des divers AINS est variable. L'effet antalgique éventuel est rapide, mais la réduction des signes d'inflammations (tuméfaction, raideur) peut prendre une à deux semaines. En cas d'efficacité insuffisante, le remplacement par un autre AINS peut être utile, sachant que la réponse dépend de la personne. En revanche, l'association de deux AINS n'est pas recommandée, car il n'est pas démontré qu'elle soit plus efficace, alors que les risques d'effets indésirables sont plus importants.

DCI	Spécialité
Diclofénac	Voltarène [®]
Naproxène	Apranax [®]
Kétoprofène	Profenid [®]
Piroxicam	Feldène [®]

Tableau 2: exemple d'AINS couramment utilisés

50.Mécanisme d'action

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase (cox) qui est une enzyme synthétisant les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

Prostaglandines et Leukotriènes (origine cellulaire locale)

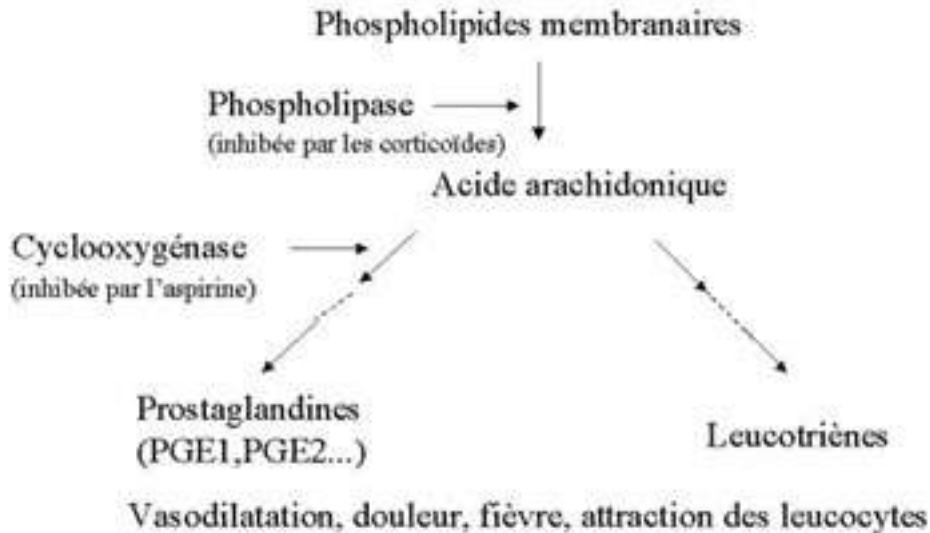


Figure 21: mécanisme d'action des AINS

Très schématiquement, les prostaglandines sont responsables de l'homéostasie de certaines fonctions et sont, par ailleurs, lors de situations pathologiques, sécrétées anormalement sous l'effet d'un stimulus pro-inflammatoire : elles génèrent alors la réaction inflammatoire.

Ainsi, physiologiquement, le thromboxane A2 (TXA2) régule l'agrégation plaquettaire, les prostaglandines I2 (PGI2) sécrétées par l'endothélium gastrique confèrent au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique, et l'action vasodilatatrice des prostaglandines E2 (PGE2) assure le maintien du flux sanguin rénal.

Ces propriétés physiologiques des prostaglandines sont issues de la voie de la cyclo-oxygénase de type 1 (COX 1), isoforme constitutionnelle et non inducible de la cyclo-oxygénase, s'exprimant dans l'ensemble de l'organisme à l'état physiologique.

A l'inverse, une stimulation pro-inflammatoire (traumatisme, cytokines...) conduit à la synthèse de PGE2 et PGI2 qui sont responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème), d'une sensibilisation des nocicepteurs à la bradykinine et l'histamine (responsables de la douleur) et de la fièvre (en co-action avec les cytokines IL1 et IL6). Cette surproduction de

prostaglandines pro-inflammatoires est issue de la voie cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2), isoforme inductible de la cyclo-oxygénase, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire.

Les AINS inhibent à la fois la COX 2 produisant ainsi leurs effets bénéfiques (effet anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique) et la COX 1 générant ainsi une partie de leurs effets indésirables (pouvoir anti-agrégant plaquettaire allongeant le temps de saignement ; rôle délétère sur la muqueuse gastrique : gastrite, ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive ; baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale) qui limitent leur utilisation.

51.Tolérance (4,35)

a) Digestive

Le principal effet indésirable des AINS est digestif. En effet, au niveau de l'estomac, les prostaglandines ont un effet protecteur des muqueuses contre l'acidité gastrique. Ainsi, efficacité et toxicité gastrique des AINS sont indissociables. On distingue les effets bénins (gastrite, dyspepsie, nausée) des effets graves (ulcère peptique, hémorragie digestive, perforation). L'efficacité préventive de ces complications grâce à l'association à l'oméprazole (Mopral®...) ou au misoprostol (Cytotec®) n'a pas été formellement démontrée, mais il peut être utile de recourir à ces molécules en cas de prise prolongée d'un AINS.

b) Rénale

La tolérance rénale des AINS chez le sujet jeune et bien hydraté est excellente. En revanche, du fait de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales, ils peuvent aboutir à une diminution de la filtration glomérulaire et à une rétention hydro-sodée responsable d'œdème, d'hypertension artérielle et de décompensation cardiaque chez les sujets qui ont déjà une déficience rénale.

c) Autres effets

Vertiges, céphalées, étourdissement, toxidermie, thrombocytopénie...

Les nouveaux AINS (26, 35,60)

Grâce aux avancées technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire, une découverte fondamentale a été faite dans le domaine de l'inflammation. L'activité de la cyclo-oxygénase peut être portée par deux protéines distinctes, COX-1 et COX-2. Physiologiquement, alors que la COX-1 est présente partout dans l'organisme, la COX-2 est retrouvée à un taux faible ou nul dans la plupart des tissus. Dans certaines situations pathologiques au cours desquelles on note une synthèse de médiateurs cytokiniques, la COX-2 apparaît (enzyme inductible) alors que le niveau d'expression de la COX-1 reste stable.

Cependant, la COX-2 existe également physiologiquement à l'état basal dans certains tissus tels que le cerveau, l'appareil reproducteur féminin et masculin (canal déférent), l'os, le rein et le poumon.

Ainsi, la découverte d'une COX-2 présente essentiellement en **situation inflammatoire** et une COX-1 **ubiquitaire** a abouti à l'hypothèse suivante: un médicament capable d'inhiber la COX-2 tout en préservant l'activité COX-1 posséderait la même efficacité anti-inflammatoire que les AINS classiques (par diminution de synthèse des prostaglandines issues de la COX-2) mais sans en avoir les effets indésirables gastriques, la persistance de l'activité COX-1 permettant la synthèse des prostaglandines gastriques. Ces nouveaux AINS ont été dénommés «inhibiteurs spécifiques de la COX-2 » ou « coxibs ou « épargneurs de COX-1 ». Deux médicaments de ce type sont désormais sur le marché : le célécoxib et le rofécoxib.

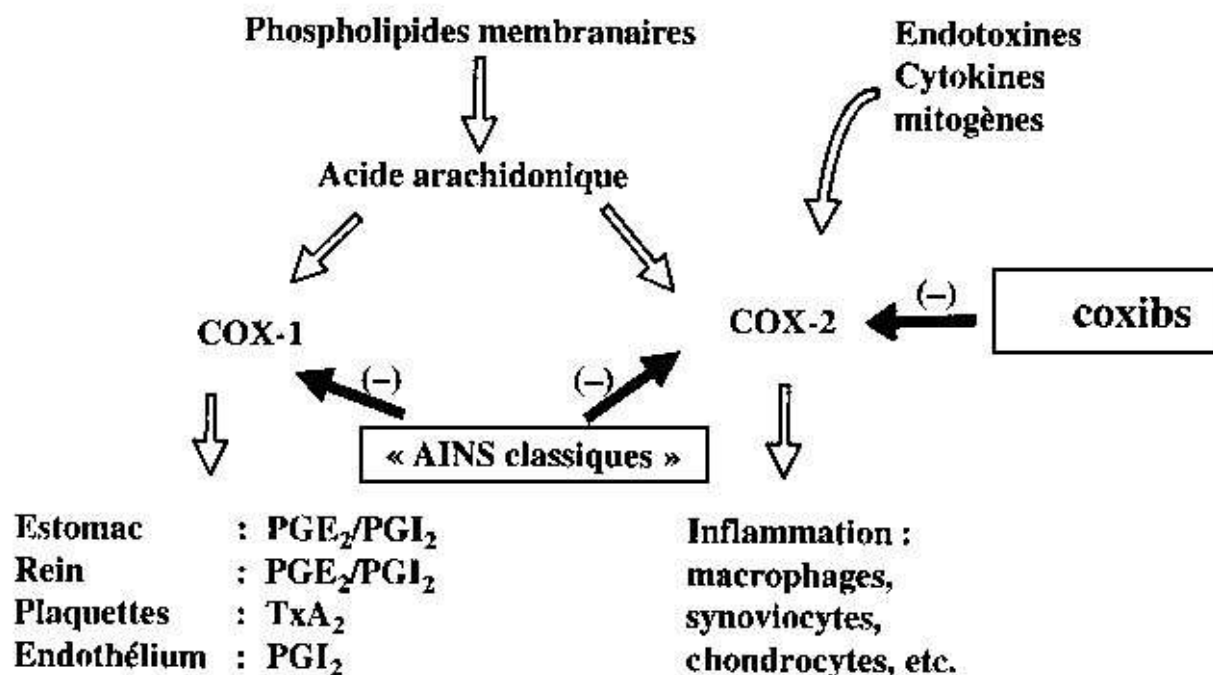


Figure 22: mécanisme d'action des coxibs (60)

Le célécoxib (CELEBREX®) inhibe 100 à 400 fois plus la COX-2 que la COX-1, et le rofécoxib (VIOXX®) 800 fois plus. Leur efficacité dans la PR est supérieure au placebo, et comparable aux AINS classiques de référence (ibuprofène, diclofénac, ou naproxène).

52.Posologie et indication

Le célécoxib s'utilise à la posologie de 200 à 400 mg par jour en une à deux prises. Le rofécoxib s'utilise à la dose de 25 à 50 mg par jour en une à deux prises.

Leur indication est le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.

53.Tolérance (5,60)

Digestive : -pour ce qui est des effets indésirables **graves** (ulcère, perforation et hémorragie digestive), les résultats sont mitigés. En effet, d'après les études VIGOR et CLASS, qui comparaient respectivement le rofécoxib au naproxène, et le célécoxib à l'ibuprofène et au diclofénac, montre une diminution de la fréquence des ulcères de 50%.

Néanmoins ces études ont posé le problème des patients sous aspirine à faible dose (utilisée comme anti-agrégant plaquettaire) et de l'utilisation conjointe de coxibs. Il ne semble pas y avoir de supériorité en gain de tolérance gastrique par rapport aux AINS. De plus, en cas d'ulcère évolutif, ils retardent la cicatrisation au même titre qu'un AINS classique.

-pour ce qui est des effets indésirables **mineurs** (nausées, dyspepsie, épigastralgie), il y a une légère diminution des arrêts sous coxibs par rapport aux AINS classiques.

Rénale : on considère que la tolérance rénale des coxibs est similaire à celle des AINS classiques. Ceci est donc également valable pour ce qui est des contre-indications.

54.Limite d'utilisation

L'efficacité en terme de tolérance doit être mis en balance avec le prix de ces produits. En effet, le coût du traitement journalier est de 1.17 à 2.35 euros pour le célécoxib quand il est de 0.50 euros pour le naproxène, on peut se poser la question de savoir s'il ne faut pas limiter leur utilisation uniquement aux personnes ayant des facteurs de risques d'ulcère gastrique.

Les glucocorticoïdes (31, 35, 48, 60)

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires **stéroïdiens**, c'est-à-dire à structure proche des stéroïdes naturel sécrété par les glandes surrénales, notamment le cortisol. Ils ont une action beaucoup plus puissante que les AINS, mais il en découle un plus grand nombre d'effets indésirables. Classiquement, on administre les corticoïdes en une prise matinale vers 8 heures, pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol et éviter l'inactivation de l'axe hypophyso-surrénalien.

D'après différentes méta-analyses, l'efficacité de 2.5 à 15mg par jour de prednisolone ou équivalent est supérieure à celles des AINS, mais il n'est pas établi que le bénéfice se maintienne au-delà de un an.

DCI	Spécialité
prednisone	Cortancyl®
prednisolone	Solupred®

Tableau 3: corticoïdes à durée de vie courte les plus utilisés dans la PR

55.Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

a) Sur la réponse immune

Schématiquement, les glucocorticoïdes :

- réduisent le taux des lymphocytes T (plus sur le groupe des lymphocytes T helper (Th1) sécrétant l'interféron gamma que sur le groupe Th2 sécrétant l' interleukine 4,
- inhibent la production d'interleukine 2, mais aussi d'autres cytokines sécrétées après activation des lymphocytes T, comme les interleukines 3, 4, 6 et l'interféron gamma,
- ne paraissent pas agir sur les lymphocytes B et, par conséquent, sur la sécrétion d'immunoglobulines, lorsque les doses de glucocorticoïdes sont inférieures ou égales à 20 mg/jour ;
- s'opposent à la différenciation des macrophages et inhibent plusieurs de leurs fonctions (expression des antigènes de classe II, relargage des interleukines 1 et 6, du $\text{TNF}\alpha$
- au surplus, les glucocorticoïdes restreignent les activités anti-tumorales et bactéricides des macrophages activés ;
- affectent la perméabilité vasculaire, le métabolisme de l'acide arachidonique, de telle sorte que, par l'induction de la lipocortine1, il s'ensuit une réduction des métabolites de l'acide arachidonique, en particulier les prostaglandines et les leucotriènes.

Les faibles doses de glucocorticoïdes inhibent la mobilité leucocytaire et la réponse immune de type cellulaire, alors que des doses plus fortes sont nécessaires pour bloquer les fonctions leucocytaires et la réponse immune humorale.

b) Sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle primordial : l'homéostasie générale, en particulier sur la régulation de l'inflammation. Dans l'hypothalamus, les informations sur les neurones contenant la corticotrophine releasing hormone (CRH) provoquent le largage de la CRH dans l'hypophyse qui utilise l'adrenal corticotropic hormone (ACTH) pour stimuler les glandes surrénales qui excrètent la cortisone.

Les cytokines produites à partir des cellules immunes lors de l'inflammation, c'est-à-dire les interleukines 1, 2, 3, 6, le TNF, la prostaglandine F2 et le PAF stimulent l'hypothalamus qui sécrète le CRH. Les glucocorticoïdes, en agissant sur l'inflammation et la réponse immune, contribuent à exercer un effet de rétrocontrôle négatif.

56.Définition d'une faible dose

Quand on interroge médecins et malades, ils s'accordent pour estimer qu'une dose de 30 à 40 mg de prednisone est une forte dose, qu'elle atténue rapidement les signes inflammatoires et restaure partiellement l'état fonctionnel des malades atteints de PR.

Les données de la littérature permettent de définir une faible dose comme étant située entre 5 et 7,5 mg/jour, ce qui correspond à la dose endogène physiologique de cortisol.

57.Efficacité

D'après l'étude d'Harris, jusqu'à douze semaines, avec une dose de 5mg par jour, il existe une réduction du nombre d'articulations douloureuses (versus placebo), avantage qui ne se confirme pas à la 24^e semaine.

D'autres études montrent qu'à la dose de 7.5 à 10 mg, la corticothérapie freine la progression des lésions radiologiques des mains, ainsi qu'une amélioration de la raideur matinale et de la douleur.

58.Tolérance

La plupart des études semblent confirmer que l'**ostéoporose** induite par les corticoïdes chez la femme ménopausée, mais aussi chez l'homme, est réelle, d'autant plus que le traitement est prolongé dans le temps, c'est-à-dire plus de six mois à un an (ce qui fait intervenir la notion de dose cumulative), que la polyarthrite rhumatoïde est sévère et mal contrôlée et que la dose quotidienne dépasse 7.5 mg de prednisone. Les malades recevant une corticothérapie prolongée à faibles doses ont un risque accru de fractures vertébrales et du col fémoral par rapport à ceux qui n'en prennent pas, mais ce la ne signifie pas que tous les malades sont inéluctablement condamnés à se fracturer.

En plus des effets osseux de la corticothérapie, la cataracte, les infections sévères, et les complications digestives sont les principaux effets indésirables.

59. La voie intraveineuse

Les bolus de méthylprednisolone (solumédrol®) sont indiqués dans les grandes poussées articulaires, les vascularites, et autres formes compliquées. La dose est de 100 mg à 1 g/j pendant, de 1 à 3 jours, en perfusion de 3 heures. Ils se réalisent en hospitalisation, après bilan pré-thérapeutique, clinique (infection ?), ionique et électrocardiographique.

60. Conclusion

Au total, la littérature semble démontrer l'efficacité clinique de la corticothérapie à court et moyen terme au cours de la PR. Il n'en demeure pas moins nécessaire de rester prudent en raison des incertitudes à long terme et des effets secondaires potentiels de ce traitement. Une prescription réfléchie, à dose faible, accompagnée d'une surveillance clinique et biologique adéquate, est justifiée chaque fois que la PR n'est pas suffisamment contrôlée par les thérapeutiques anti-inflammatoires et de fond.

Le rôle freinateur de la corticothérapie à faible dose sur les lésions radiologiques reste incertain, même si des données récentes semblent le suggérer, ce qui permettrait d'admettre les corticoïdes dans le groupe des DCARTs. Des études futures restent nécessaires.

VIII. Les traitements de fond (26, 35)

Le traitement de fond vise à ralentir ou prévenir l'apparition de la maladie vers les handicaps fonctionnels majeurs. Lorsque le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est certain, il est généralement admis qu'un traitement de fond doit être introduit précocement, si possible avant l'apparition des lésions osseuses. .

Ces produits agissent généralement de manière différée, deux à trois mois après leur mise en route. Leur principale mission est de permettre une réduction des traitements symptomatiques, notamment les corticoïdes. Pour certaines molécules, un effet chondroprotecteur a même été mis en évidence (méthotrexate, léflunomide). Responsable d'effets secondaires divers, ils nécessitent une surveillance régulière, dont il faudra prévenir le patient avec précision.

La classification des traitements de la polyarthrite rhumatoïde définit actuellement deux groupes :

- **Les DMARDs : les Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs**

Ce sont les médicaments dont on attend la capacité :

- d'améliorer et de stabiliser l'état articulaire du patient,
- de faire régresser la synovite,
- de réduire, significativement, la progression des lésions articulaires pendant au moins un an.

- **Les SMARDs : les Symptoms Modifying Anti-Rheumatic Drugs**

Ils se définissent par leur capacité à améliorer les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (poussées avec synovite aiguë). Ils n'ont pas d'effet démontré sur l'évolution des destructions articulaires.

Les médicaments qui répondent actuellement à cette définition sont :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- les corticoïdes,
- les médicaments « de fond » utilisés actuellement : anti-paludéens de synthèse, sels d'or, dérivés thiolés ((D-pénicillamine, tiopronine), anti-métabolites, immunomodulateurs).

Molécules	Temps approximatif pour obtenir un bénéfice	dose usuelle
Hydroxychloroquine	2 à 6 mois	200mg 2 fois par jour
Sulfasalazine	1 à 3 mois	1 mg 2 à 3 fois par jour
Méthotrexate	1 à 2 mois	7,5 à 20 mg par semaine
Léflunomide	1 à 3 mois	20 mg par jour (si bonne tolérance), sinon 10 mg par jour
Etanercept	quelques jours à 12 semaines	25 mg en sous cutané 2 fois par semaine
Infliximab + méthotrexate	quelques jours à 4 mois	3 à 10 mg en IV toutes les 8 semaines
Azathioprine	2 à 3 mois	20 à 150 mg par jour
D-pénicillamine	3 à 6 mois	250 à 750 mg par jour

sel d'or par voie orale	4 à 6 mois	3 mg 2 fois par jour
sel d'or par voie injectable	3 à 6 mois	25 à 50 mg en IM toutes les 2 à 4 semaines
Ciclosporine	2 à 4 mois	100 mg 2 fois par jour

Tableau 4: traitements de fond de la polyarthrite (1)

Les dérivés thiolés (35)

Il s'agit de la D-pénicillamine (Trovolol®) et de la tiopronine (Acadione®)

61.La D-pénicillamine (DP)

C'est un dérivé sulfhydryle, qui est classé par les recommandations scandinaves et américaines comme un anti-rhumatismal de deuxième ligne : elle n'est pas plus efficace que les autres, et ses effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves.

a) Efficacité

L'effet thérapeutique n'apparaît pas avant le troisième mois. Il est maximum au sixième mois. Les taux de patients répondeurs varient entre 50 et 80 %. Un **échappement** peut se produire chez 10 % des patients environ. Son action résulte d'une inhibition de la fonction des lymphocytes T CD4, en présence de cuivre, par oxydation du groupement thiol de la DP suivie de libération de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), qui bloque les lymphocytes T auxiliaires. De plus, toujours en présence de cuivre, la DP diminue la sécrétion de facteur rhumatoïde de type IgM par les lymphocytes B.

La posologie est de un comprimé à 300 mg/j pendant un à deux mois, puis on augmente à 2 comprimés / j. En cas d'inefficacité au bout de 3 à 4 mois, une augmentation à 3 comprimés par jour est possible. La posologie d'entretien varie de 300 mg à 600 mg par jour.

b) Tolérance

Les effets secondaires entravent la poursuite à long terme du traitement, puisque la maintenance est de 50 % des patients à 1 an et de 17 % des patients à 5 ans. La majorité des effets indésirables s'observent dans les 18 premiers mois du traitement :

- Effets indésirables cutanés : prurit, rash, toxidermie, alopécie.
- Effets digestifs : dyspepsie, pyrosis, diarrhée. Une stomatite est possible, parfois sévère.
- Effets rénaux : protéinurie, voire syndrome néphrotique (il est lié, en général, à une glomérulonéphrite extra-membraneuse). Une protéinurie > 0,50 g/l doit faire interrompre le traitement.
- Effets hématologiques : rares mais parfois graves : leucopénie, thrombopénie, ou exceptionnellement aplasie médullaire.
- Effets secondaires hépatiques : hépatite cholestatique (régressive le plus souvent).
- Effets respiratoires : Une bronchiolite oblitérante peut survenir, ou une pneumopathie d'apparition parfois brutale. Elle peut évoluer vers une fibrose interstitielle diffuse. Elle se traduit par une toux sèche, des râles sibilants ou crépitants. Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome obstructif sévère peu sensible aux bêta-mimétiques. Au moindre doute, le traitement doit être interrompu. Elle nécessite une corticothérapie à forte dose, après élimination d'une complication infectieuse respiratoire. Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une atteinte pulmonaire, en rapport avec la polyarthrite rhumatoïde.

Le patient doit être informé de la survenue possible de cette complication et de l'urgence qu'elle représente. Des séquelles respiratoires sont possibles. Des cas de décès ont été observés.

- L'induction d'une maladie auto-immune est possible mais rare. L'apparition d'anticorps en dehors de signes cliniques ne justifie pas l'arrêt du traitement.

La surveillance se fera par une NFS, plaquettes et vérification de l'absence de protéinurie au moins une fois par mois.

62. La tiopronine

La tiopronine, ou 2-mercaptopropionyl-glycine (Acadione®) a été commercialisée bien après la DP. L'efficacité de ce produit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été confirmée par plusieurs études en double aveugle contre placebo.

La posologie conseillée est de 1 g d'emblée en 2 prises quotidiennes. En cas d'efficacité insuffisante à 2-3 mois la posologie peut être augmentée à 1,5 g.

L'efficacité est voisine de celle de la D-pénicillamine et ses effets secondaires ainsi que sa surveillance sont identiques à ceux de la D-pénicillamine.

L'azathioprine (26)

L'azathioprine (Imurel®) est le dérivé imidazole de la 6-mercaptopurine, analogue d'une base purique : l'hypoxanthine. En 1961, Calne démontra qu'elle prolonge les allogreffes de rein chez le chien; introduite rapidement chez l'homme, l'azathioprine a été longtemps l'**immunosuppresseur** de base ayant permis le développement des transplantations d'organes. Son utilisation dans la PR est **assez rare**.

63.Efficacité

L'azathioprine (AZA) agit essentiellement sur la réponse immune à médiation cellulaire. Métabolisée dans le foie en 6-mercaptopurine, puis en acide 6-thioinosinique, ce dernier, qui est le composé actif, va inhiber le métabolisme des purines (adénosine et guanine) intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules en voie de multiplication, en particulier la prolifération des cellules T activées.

Trois études contre placebo de bonne méthodologie ont été analysées dans la base de données Cochrane. Cette méta-analyse porte sur 81 patients et conclut que les 40 patients du groupe AZA avaient moins d'articulations douloureuses, moins d'articulations gonflées, et moins de douleurs. Toutefois ces conclusions positives doivent être tempérées par le faible nombre de patients.

Une étude non prise en compte par la base Cochrane a montré, chez 32 PR préalablement sous AZA, que son arrêt en double insu induisait un rebond net des douleurs et de la raideur matinale.

64.Tolérance

Le profil de toxicité de l'AZA a été jugé comparable à celui du MTX à moyen terme pendant les 6 premiers mois : 27% des PR avaient arrêté l'AZA en raison de sa toxicité, contre 23% pour les sels d'or, 21% pour la D-pénicillamine, 17% pour l'hydroxychloroquine, et 15% pour le MTX.

Mais cette toxicité pourrait être moins favorable ensuite. Ainsi, chez 546 PR américaines ayant bien supporté initialement (pendant plus d'un an et demi en moyenne) l'AZA, 17%

avaient dû ultérieurement interrompre l'AZA pour toxicité (intolérance gastro-intestinale : 60% des causes d'arrêt ; hématologique 15%, dont 1 cas de pancytopenie non mortelle ; rashes : 10% ; impressions vertigineuses : 5% ; divers 10%, dont un seul cas de cytolyse).

Le maintien de l'AZA serait plus faible que les autres traitements de fond entre 6 et 30 mois du fait de l'incidence croissante des signes d'**intolérance digestive**, dominés par les nausées et les vomissements.

Autres immunodépresseurs : une place limitée. (35)

Plusieurs immunosuppresseurs, autres que le méthotrexate, sont proposés pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

La **ciclosporine** (Sandimmun®, Néoral®) bénéficie d'une AMM dans les « formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques, y compris le méthotrexate ». L'efficacité de la ciclosporine a été démontrée, en termes de réduction de la douleur, de la tuméfaction des articulations et de la gêne fonctionnelle, par des essais versus placebo ayant duré moins d'un an. Mais la ciclosporine au long cours est **néphrotoxique**. Un consensus de spécialistes nord-américains considère que la ciclosporine est une option en cas d'échec du méthotrexate ; elle peut être également, dans ce cas, associée au méthotrexate.

Le **cyclophosphamide** (Endoxan®) bénéficie également d'une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde. Son emploi doit être réservé aux formes graves avec atteintes systémiques et complications. Une analyse combinée de deux essais sur un total de 70 patients a conduit ses auteurs à considérer, par une comparaison indirecte, que l'efficacité n'est pas supérieure à celle des autres antirhumatismaux d'action lente, mais que la toxicité est sévère (alopécie, cystite hémorragique, leucopénie, etc.).

Les sels d'or injectables (51)

Ils constituent le plus ancien traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. En France, le produit utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30% d'or (Allochrysine®).

65.Efficacité

Le mode d'action comprend :

- une inhibition des enzymes lysosomiales,
- une action sur la synthèse des prostaglandines et sur l'activité du complément. Celle-ci entraîne une diminution de l'activité des macrophages et une baisse de l'initiation de la réponse inflammatoire chronique par ces cellules,
- une diminution de la production d'interleukine 1.

Les modalités d'utilisation des sels d'or reposent sur l'empirisme. Les fortes posologies sont à rejeter car elles induisent beaucoup plus d'effets secondaires.

-Traitement **d'attaque** : une injection de 0.05 à 0.1 g par semaine jusqu'à une dose totale de 1.2 à 1.5 g.

-Traitement **d'entretien** : une injection mensuelle de 0.05 à 0.1 g aussi longtemps que le malade le tolère. (les sels d'or ont des effets cumulatifs car peu excrétés, 25% de la dose injectée étant encore présente au 250^e jour). Lorsque le résultat clinique est obtenu, une chrysothérapie d'entretien est réalisée par 0.05 ou 0.10g d'Allochrysine®. Ce traitement est maintenu tant qu'il est efficace et toléré. Dix pour cent des malades peuvent être traités au delà de trois ans.

66.Tolérance

Les effets indésirables des sels d'or représentent sans aucun doute un facteur limitant de leur utilisation. Ils sont fréquents (1/3 des cas) mais rarement graves.

Ils se manifestent principalement au niveau **cutané** par un prurit persistant (60% des cas) avec éruption maculeuse ou papuleuse. Lorsque les traitements sont très prolongés, une teinte grise de la peau (chrysiase) peut être observée.

Une stomatite apparaît dans 10 à 13% des cas. Elle est souvent très douloureuse, invalidante et persistante.

Il existe enfin des effets rénaux avec protéinurie, et hématologiques (éosinophilie, thrombopénie, agranulocytose...) qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement, et requiert une surveillance par bandelette urinaire avant chaque injection et hémogramme tous les mois.

67.Remarque

Il existe également des sels d'or *per os*, représentés par l'auranofine (Ridauran®). La posologie conseillée est de 6 mg par jour, soit deux comprimés. *In vitro*, l'auranofine est capable de diminuer le nombre de récepteur pour le C3 et le Fc sur les macrophages. Cependant, l'efficacité clinique du Ridauran® est très faible. Les effets secondaires sont identiques à ceux des sels d'or injectables, auxquels il faut rajouter la diarrhée survenant dans 30 à 40 % des cas.

La sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison de l'acide 5-aminosalicylique et de la sulfapyridine reliés entre eux par un pont azoïque. C'est l'association d'un sulfamide et d'un salicylé. Elle est commercialisée sous le nom de Salazopyrine® comprimés à 500 mg.

68.Efficacité (35,48)

Après administration orale, 10 à 30 % de la sulfasalazine est absorbé par l'intestin grêle, le reste est scindé par les bactéries coliques en **sulfapyridine** et en **acide 5- aminosalicylique**. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et éliminée dans les selles. L'acide 5-aminosalicylique est éliminé dans les selles (son action est essentiellement digestive).

Son mécanisme d'action est mal connu. C'est la sulfapyridine qui est la molécule active dans les rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires qui serait secondaire à l'action anti-bactérienne de la sulfapyridine. De plus cette molécule inhibe *in vitro* l'activité natural killer. Enfin, elle diminue le chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie est progressive : 1 comprimé par jour la première semaine, 2 comprimés la 2^e, 3 comprimés la 3^e et 4 comprimés ensuite.

La sulfasalazine est efficace à court terme (6 mois) sur la plupart des signes cliniques, mais ses effets sur le bien être global et la progression radiologique sont mal établis et au mieux modestes.

69.Tolérance

Les effets secondaires sont fréquents mais généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans 25 à 37 % des cas. Les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les vertiges, les céphalées. Ils régressent après une diminution de la posologie.

Ses effets sont surtout **cutanés** (5 % des cas) : prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux.

Mais ils peuvent être également hématologiques : leucopénie (5 %), voire agranulocytose (0,4 %). Une hémolyse est possible chez des patients ayant un déficit en G6PD, ce qui nécessite une vérification avant l'instauration du traitement.

Autres effets secondaires : hépatites parfois sévères, (cytolyse ou cholestase modérée, pneumopathie grave à éosinophile, ou de type alvéolite fibrosante, apparition d'anticorps anti-nucléaires, oligospermie (70 %) régressive à l'arrêt du traitement.

Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse (APS) ou antimalariques sont des dérivés 4-aminoquinoléines, utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis le début des années 50. Ils sont représentés par l'hydroxychloroquine (Plaquénil®).

70.Efficacité (23, 35,48)

La posologie habituelle est de 400 mg par jour, mais le **risque oculaire**, en partie dose dépendant, a amené certains praticiens (notamment des ophtalmologistes) à préconiser des schémas de traitement au long cours de 20 jours/mois, ou 5 jours/7, ou de 4 semaines/5, mais aucune étude ne documente l'intérêt réel de ces schémas thérapeutiques. En revanche, il est bien établi que la posologie de l'hydroxychloroquine (HCQ) doit être ≤ 6.5 mg/kg de poids idéal par jour.

Le mode d'action des antipaludéens de synthèse reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres. De plus ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes, et ont également un effet immunosuppresseur. L'action des antipaludéens de synthèse rejoint donc celle des sels d'or car elle semble viser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés.

Par ailleurs, la chloroquine est capable d'inhiber sélectivement la libération d'interleukine 1 par les monocytes, même à très faible concentration, et de freiner la synthèse des prostaglandines E₂ par la synoviale.

71.Tolérance (6)

Elle est habituellement considérée comme excellente. Néanmoins, sa potentielle **toxicité oculaire** et notamment rétinienne reste redoutée, bien qu'exceptionnelle. Longtemps asymptomatique, elle doit systématiquement être suspectée devant toute symptomatologie fonctionnelle visuelle et en particulier une difficulté à la lecture par mauvaise ou non vision de certaines lettres, de certains mots, difficultés de visions à distance, survenue d'éclairs, d'un photophobie. Au fond d'œil, il s'agit d'une atteinte maculaire avec dans un premier temps un oedème suivi d'une modification de la pigmentation. Dans les formes évoluées, il existe une perte complète de la pigmentation maculaire réalisant un véritable « trou ».

Cette complication est considérée aujourd'hui comme exceptionnelle, surtout en l'absence d'insuffisance rénale et pour des posologies inférieures à 6.5 mg/kg. Dans le RCP du Plaquénil®, il est proposé une **surveillance ophtalmologique** tous les 6 mois ou tous les ans.

L'HCQ est encore fréquemment prescrite soit en monothérapie, et le plus souvent alors face à une PR débutante jugée plutôt peu agressive, ou en combinaison notamment avec le MTX.

Le méthotrexate (MTX)

Au niveau mondial, le méthotrexate est le traitement de référence en première intention d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.

72.Efficacité (6, 26, 35, 63)

Le MTX (Novatrex®) induit une amélioration clinique, à court terme, chez 10 à 70 % des patients dans les études en double insu contre placebo, au moins un tiers des PR tirant un bénéfice majeur du MTX.

Il a une efficacité à moyen terme (12 à 18 semaines) sur des paramètres cliniques : articulations douloureuses, articulations tuméfiées, appréciation globale du malade et du médecin, périmètre de marche, statut fonctionnel. Le MTX ralentit l'évolution des érosions osseuses, mais ne les prévient pas. C'est un médicament **immunodépresseur** et **cytotoxique**. Il appartient au groupe des anti-folates, et il agit comme un anti-métabolite.

Mécanismes d'action :

Ils sont multiples. L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus **anti-inflammatoire** qu'immunodépresseur. Le MTX agit sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate-réductase, et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèses de l'ARN (acide ribonucléique) et de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire. Il est possible que ce médiateur intervienne dans la genèse de la nodulose rhumatoïde induite par le MTX.

Le MTX est sans effet sur la cyclo-oxygénase et la 5-lipo-oxygénase. Il réduit le chimiotactisme des polynucléaires, diminue l'activation des macrophages et possède un effet anti-angiogénique. Il a enfin un effet **immunodépresseur modéré** sur la synthèse in vitro d'IgM (notamment du facteur rhumatoïde de type IgM), et sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T dans certaines conditions expérimentales. Cette immunosuppression, même si elle est peu importante, peut avoir des conséquences cliniques.

Chez les adultes, la dose initiale habituelle est comprise entre 7.5 et 15 mg, une fois par semaine, en une à deux prises, à jour fixe. La voie orale peut être remplacée par une administration intramusculaire, permettant une meilleure biodisponibilité. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg par semaine, par palier de 2.5mg. Le MTX agit plus rapidement que les autres traitements de fond, en 4 à 6 semaines.

73.Tolérance (26,35)

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'affections actives, d'hépatopathies chroniques ou d'éthylisme. D'autres circonstances, comme certaines affections respiratoires ou l'insuffisance rénale, doivent faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfice/risque.

Aux doses faibles utilisées, un traitement par MTX au long cours expose à des effets indésirables graves : cirrhose, pancytopénie, pneumopathie interstitielle. Chez le malade rhumatoïde, le risque de cirrhose pour 5 ans de traitement par MTX se situe entre 1 et 9.4 pour mille. Une élévation transitoire des transaminases doit conduire à une diminution de la dose de MTX. De plus, il convient de tenir compte du risque de surdosage en cas d'association du MTX à une pénicilline, dont l'amoxicilline, et surtout en cas d'association à un AINS. Par ailleurs, il existe un risque de photosensibilisation.

Effet secondaire	Fréquence (%)	Nécessitant l'arrêt du MTX (%)
<u>Digestif</u>	17,8 - 62	4,3
<u>Stomatite</u>	5 - 30	rarement
<u>Hépatite :</u>		
- transaminases	12,7 - 48	5
- fibrose	?	
- cirrhose	?	
<u>Hématologiques</u>	3 - 25	7,4
<u>Pulmonaires</u>	2,2 - 7,7	12,4
<u>Infections</u>	4,6 - 11,6	8,8
<u>Manifestations</u>		
<u>extra-articulaires</u>		
- nodulose	5,8 - 11	rarement
<u>Cutanées et</u>		
<u>phanères</u>		
- rash	1 à 10	?
- alopecie	1 à 2	?
<u>Divers</u>	10	4,4

Tableau 5: effets indésirables du méthotrexate (26)

74. Supplémentation en acide folique (4,35)

L'ajout d'acide folique (Spéciafoldine®) ou d'acide folinique (Lederfoline®) à faibles doses (5 mg par semaine ou moins) permet de réduire la toxicité muqueuse et gastro-intestinale du MTX, sans réduire son efficacité. L'acide folique et l'acide folinique doivent être pris à distance du MTX. Des données suggèrent également une diminution de la fréquence d'élévation des transaminases.

La posologie d'acide folique doit toujours être inférieure ou égale à celle du MTX, sous peine de faire disparaître l'effet bénéfique du traitement. L'utilisation de l'acide folinique est exceptionnelle. Il faut la réserver aux effets secondaires graves, d'autant plus que le produit est beaucoup plus onéreux que l'acide folique.

Le léflunomide (2, 6, 16,17)

Le léflunomide (Arava®) est un traitement d'action lente récemment mis à disposition. Ce composé à demi-vie longue inhibe **la prolifération des lymphocytes T activés**. C'est un dérivé isoxazole.

Le léflunomide est une prodrogue qui est *in vivo* immédiatement transformée en son métabolite actif majeur, responsable de la quasi-totalité de ses effets pharmacologiques. Il existe un cycle entérohépatique, et ce métabolisme s'effectue au niveau des cellules hépatiques et des cellules intestinales.

75. Mode d'action

Son mode d'action principal est connu : il inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) qui est une enzyme clé de la voie de biosynthèse *de novo* des pyrimidines. L'inhibition de cette enzyme réduit la synthèse d'ADN et d'ARN cellulaires. L'inhibition de la DHODH produit une réduction du pool des pyrimidines à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire des cellules sensibles, notamment des lymphocytes T activés. Ceux-ci utilisent 8 fois plus la voie des pyrimidines que celle des purines lors de leur prolifération. Ce mode d'action du léflunomide est à rapprocher du rôle clé des lymphocytes T dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde, et explique que les premiers essais cliniques de ce nouveau médicament réalisés chez l'homme l'aient été dans la PR. À noter qu'il existe une voie de

récupération des pyrimidines, ce qui permet d'éviter une cytotoxicité vis-à-vis des autres types cellulaires.

Son efficacité a été confirmée contre placebo, avec une **réponse rapide** (par rapport aux autres traitements de fond). On observe une amélioration du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées, du jugement de la maladie par le malade et le médecin, et de la capacité fonctionnelle.

La dose la plus efficace était celle de 25 mg/j. Cependant, à cette dose, les effets secondaires étaient plus importants, notamment les diarrhées. Grâce à un modèle d'adaptation de posologie, la dose optimale retenue est celle de 20 mg par jour (après une dose d'attaque de 100 mg par jour pendant 3 jours).

76.Efficacité

Les études de phase III ont comporté 3 études pivots de 1 839 patients, randomisées en double aveugle contre placebo, Salazopyrine® ou méthotrexate. Ces études contrôlées ont duré de 6 à 12 mois, avec une extension possible à 24 mois. Dans près de 40 % des cas, il s'agissait de patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde récente évoluant depuis moins de 2 ans. Le nombre de traitements de fond antérieurs variait de 1 à 7.

Une réponse **ACR20** a été constatée chez 52 % des patients avec le léflunomide, 57 % avec la Salazopyrine® et 62 % avec le méthotrexate. La réponse clinique était obtenue après 4 semaines de traitement. On constate également une bonne efficacité de léflunomide sur la **qualité de vie**. Enfin, une action sur les **signes radiologiques** de la maladie a été constatée avec une diminution du score total moyen et du score d'érosions sans différence significative entre les trois médicaments.

77.Tolérance

Dans les études de phase III, la tolérance du traitement est globalement satisfaisante. Les arrêts pour effets indésirables étant identiques dans les groupes léflunomide (18 %) et dans les groupes méthotrexate (10 à 15 %) et sulfasalazine (22 %) supérieurs au groupe placebo (7 %). L'intensité de ces effets reste modérée ; il n'a pas été signalé, dans cette évaluation, d'accident sévère sous léflunomide.

Parmi les effets indésirables, il faut signaler une fréquence plus élevée de **diarrhées** dans le groupe léflunomide (26%) par rapport aux autres groupes (10 à 19%), la possibilité de rash cutané (> 10%), d'une sécheresse cutanée (3,2 %), d'une accélération de la chute naturelle des cheveux (9 à 16 %), plus fréquente que dans les groupes comparateurs, pouvant secondairement régresser partiellement.

Une élévation des transaminases (surtout en début de traitement) est observée avec une fréquence identique au traitement par sulfasalazine et méthotrexate sous acide folique, mais inférieure au méthotrexate sans acide folique. Il a cependant été signalé, depuis la commercialisation de la molécule, des cas d'atteinte hépatique grave, incluant des hépatites et de très rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique aiguë, parfois fatale. Dans la plupart des cas, d'autres facteurs de risque (coexistence de maladie hépatique, prise concomitante d'un médicament hépatotoxique tel le méthotrexate) sont signalés. La surveillance hépatique doit donc être régulière, en particulier pendant les 6 premiers mois de traitement.

Une élévation des chiffres tensionnels a également été signalée, avec une fréquence plus élevée sous léflunomide que dans les autres groupes de traitement, en particulier lors de la deuxième année de traitement.

Globalement, le taux de maintien thérapeutique prenant en compte l'inefficacité et les effets indésirables est de 56% à 2 ans et d'environ 50% à 3 ans.

TROISIEME PARTIE :

LES BIOTHERAPIES DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Avant d'aborder ces nouvelles thérapies, nous rappellerons les modifications observées au niveau d'une articulation lors d'une inflammation rhumatismale.

I. Les cytokines et l'inflammation (33,36)

L'inflammation Rhumatismale (8, 12, 38, 42)

La réaction inflammatoire est un mécanisme de **défense** de l'organisme contre une agression (endogène ou exogène). Elle est à l'origine des signes et des lésions tissulaires d'un grand nombre de maladie. L'inflammation chronique est extrêmement commune, peut-être plus commune que l'inflammation aiguë. Sa définition n'est cependant pas toujours aisée, le meilleur critère étant sa durée (plusieurs semaines, des mois,...). Parfois même, elle va accompagner le patient tout au long de son existence.

Son mode de début est variable, qu'elle soit chronique d'emblée, ou qu'elle succède à une phase d'inflammation aiguë.

Certains caractères la **distinguent clairement de l'inflammation aiguë** :

- le fait qu'il n'y a pas succession d'une phase vasculaire et d'une phase cellulaire, mais coexistence permanente de phénomènes vasculaires et cellulaires, de telle sorte qu'on ne parlera pas ici de phases, mais de **composantes vasculaire et cellulaire**.
- l'importance dans la composante cellulaire, non pas des polynucléaires neutrophiles, mais des **cellules mononucléées** dérivant pour la plupart du monocyte sanguin : macrophages, histiocytes résidents des tissus atteints, voire cellules épithélioïdes (cellules de Langerhans) et cellules géantes
- l'existence de phénomènes de destruction tissulaire, de réparation et de cicatrisation tels que l'inflammation chronique laisse souvent derrière elle des séquelles fonctionnelles et structurales irréversibles.

Quant à la composante vasculaire, elle n'est pas faite de modifications réversibles du calibre des vaisseaux et de la perméabilité vasculaire, mais d'altérations structurales durables : hyperplasie et hypertrophie de la microvasculature avec épaissement de la membrane basale des petits vaisseaux, hypertrophie des fibres musculaires lisses et des cellules endothéliales, infiltration leucocytaire périvasculaire.

Ces modifications sont maximum dans les vascularites telles qu'on les observe en pathologie humaine, et dans lesquelles on note suivant les cas une nécrose segmentaire de la

paroi artérielle (vascularites nécrosantes), une disparition de la limitante élastique interne, des dépôts pariétovasculaires de fibrine et de fibrinoïde, un éclatement des polynucléaires infiltrant la paroi (leucocytoclasie).

Dans la PR, un signal immunologique d'origine inconnu déclenche un processus inflammatoire qui aboutit aux effets de gonflement et de finesse articulaire, et responsable de mécanismes de destruction de cette articulation. La membrane synoviale enflammée contient des macrophages et des synoviocytes (fibroblastes), tandis que le liquide synovial contient surtout des neutrophiles. Des lymphocytes T et des cellules dendritiques sont présents dans les couches subsynoviales.

78. Les cellules de l'inflammation

a) Les polynucléaires neutrophiles

Ils ont une grande importance fonctionnelle liée à la grande variété de leurs récepteurs de surface et à leur capacité de **phagocytose**, ainsi qu'aux **substance toxique** qu'ils sont capables de synthétiser : radicaux libres oxygénés, monoxyde d'azote (NO), enzymes hydrolytiques.

b) Phagocytes mononucléés

Si les phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, macrophages résidents des tissus comme les cellules de Küpffer du foie ou les **cellules A** de la bordure synoviale), partagent certains de leurs caractères avec les polynucléaires neutrophiles, ils s'en différencient par leur morphologie certes, mais surtout par leur distribution dans l'organisme, la nature des substances qu'ils sécrètent, leur capacité à phagocyter certains microorganismes et des cellules entières, et l'importance de leurs fonctions immunitaires, en particulier celle de présentation de l'antigène aux lymphocytes T, présentation qui est dévolue aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA-D chez l'homme) présentes à leur surface.

Le macrophage a un intérêt tout particulier en pathologie rhumatismale. Dans les rhumatismes inflammatoires et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, l'hyperplasie de la couche bordante de la membrane synoviale résulte d'une augmentation du nombre de ces cellules, de leur taille et de leurs activités fonctionnelles. Cette hyperplasie jointe à la formation de l'infiltrat sous-jacent aboutit à la constitution du pannus synovial responsable de la destruction des structures articulaires : cartilage, fibrocartilages, ligaments, os juxta articulaire,...

L'infiltrat synovial est composé lui-même en grande partie de **cellules mononucléées** avec dans certaines zones une prédominance de macrophages et dans d'autres une prédominance de lymphocytes qui sont en majorité du type T4. L'importance du macrophage dans l'inflammation s'explique par la variété des substances qu'il sécrète et par le nombre élevé des protéines avec lesquelles il est capable de réagir par l'intermédiaire de ses récepteurs de surface.

c) Cellules endothéliales et plaquettes

L'inflammation entraîne, sous l'influence de plusieurs facteurs dont l'IL 1 et le TNFalpha, une activation des cellules endothéliales avec production et démasquage du **facteur tissulaire** (*tissue factor*) activateur de la coagulation extrinsèque. La coagulation ainsi déclenchée aboutit à la formation de **thrombine** et de **fibrine** qui activent à leur tour les plaquettes. Dès lors, les interactions entre plaquettes activées, autres cellules de l'inflammation et certaines protéines plasmatiques contribuent à amplifier la réaction inflammatoire. Ainsi, les plaquettes agissent sur les monocytes soit par contact direct, soit par l'intermédiaire de certains de leurs produits de sécrétion (*platelet derived growth factor* (PDGF), LTB4, PAF,...), ce qui déclenche de la part des monocytes une réponse chimiotactique, une activation fonctionnelle et une production d'encore plus de facteur tissulaire procoagulant.

d) Fibroblastes

Dans les conditions normales, les fibroblastes sont responsables de la synthèse des différents constituants de la matrice extracellulaire du **tissu conjonctif** : collagène, élastine, fibronectine, acide hyaluronique et protéoglycannes tels que le kératane sulfate ou le

chondroïtine sulfate des cartilages et des nucleus pulposus des disques intervertébraux. En cas d'inflammation, ils interviennent dans les phénomènes de **réparation des lésions tissulaires**.

Ils sont attirés du tissu conjonctif de voisinage vers le foyer inflammatoire par chimiotactisme sous l'influence de substances libérées à partir de ce dernier : collagène de type I et peptides qui en dérivent, élastine et peptides libérés à partir d'elle sous l'influence des enzymes à activité élastasique, fibronectine,...

79. Les médiateurs de l'inflammation (autres que cytokines)

La réaction inflammatoire met en jeu un nombre extraordinaire de médiateurs, et il est impossible de les décrire tous en détails. Nous nous attacherons à voir les plus importants d'entre eux.

a) Radicaux libres et défenses anti-oxydantes

La production de dérivés actifs de l'oxygène est localisée dans toutes les cellules au niveau de la membrane interne des mitochondries. Dans les phagocytes, les radicaux libres oxygénés (RLO) sont produits au sein des péroxysomes, au niveau de la membrane des phagosomes. Ils représentent une voie finale commune à un grand nombre d'agression. Ils exercent leurs actions par toxicité directe (destruction des glycannes, acides nucléiques....) et indirecte par amplification de la réponse inflammatoire et lésions tissulaires : stimulation de la synthèse des médiateurs lipidiques (prostaglandines et leucotriènes), activation de certains facteurs de transcription (NFkB) et induction de synthèse d'IL-1 et TNF alpha.

b) Phospholipases et médiateurs lipidiques

La membrane lipidique est une source de médiateurs qui diffusent localement (diacylglycérol, acide arachidonique...) ou bien à distance (PAF, prostaglandines, leucotriènes).

⇒ *Le PAF-acéther (platelet activating factor)*

Cette molécule est une lysophosphatidyl-choline qui entraîne la **dégranulation des plaquettes**. En plus, elle :

-active la production des dérivés de l'acide arachidonique par les macrophages et polynucléaires neutrophiles, et provoque une contraction des muscles lisses.

-active la libération de TNF alpha par les cellules NK et inhibe la production d'IL-2.

⇒ La voie de la 5-cyclo oxygénase

Cette voie conduit aux **prostaglandines** (PG) et au **thromboxane** (Tx). Il existe au moins 16 prostaglandines réparties en 9 classes PGA à PGI. Parmi celles qui agissent sur le système immunitaire, PGD2 est produite par les mastocytes et les basophiles, PGE2α et PGF2α par les monocytes, macrophages et neutrophiles, et PGI2 (prostacycline) par les cellules endothéliales. PGE2 inhibe la plupart des fonctions des lymphocytes th1 et B matures. PGD2 induit la contraction des muscles lisses et augmente la perméabilité capillaire.

Le thromboxane A2 est un bronchoconstricteur et participe à l'activité des plaquettes.

⇒ La voie lipoxygénasique

Cette voie comprend diverses enzymes dont la 5-lipo-oxygénase (5-LO), sources de **leucotriènes** (LT), notamment LTB4, LTC4, LTD4, LTE4. Le **LTB4** est celui qui dans l'inflammation semble avoir le rôle le plus important. Il augmente discrètement la **perméabilité vasculaire**. Vis-à-vis des polynucléaires, il agit comme la plus puissante des chimiokines, déclenchant à la fois une intense réponse chimiotactique et une activation cellulaire comportant agrégation des cellules entre elles, sécrétion enzymatique. L'action de LTB4 passant par des récepteurs spécifiques n'interfère pas avec celle des autres chimiokines.

c) Protéinase cellulaire et leurs inhibiteurs

Les réactions inflammatoires sont caractérisées par une destruction de certains tissus qui sont le siège de profonds remaniements. Ces lésions concernent par exemple les parois vasculaires, l'os, le cartilage, le tissu conjonctif. L'un de ces mécanismes à l'origine de ces altérations est la destruction protéolytique de protéines matricielles telle que le collagène ou l'élastine.

Les protéinases se distribuent en cinq familles : les **sérines-protéases** (trypsine, élastase), les **cystéines-protéases** (papaïne), les **aspartates-protéases** (pepsine) auxquelles on peut rattacher les **caspases** et les **métalloprotéinases**. On rappelle que les métalloprotéinases sont des enzymes dont le centre actif contient du Zn⁺⁺ qui sont capables de digérer les différents composants de la matrice extra cellulaire, collagènes, élastine, protéoglycannes, laminine, fibronectine. Les principales sont MMP-1 ou « collagénase des fibroblastes », MMP-2 ou gélatinase A, MMP-3 ou stromélysine.

Définition d'une cytokine (7, 8, 12, 26, 38, 67)

Les cytokines sont des molécules protéiques de petit poids moléculaire assurant les communications intercellulaires. Elles agissent localement comme des **facteurs autocrines** et paracrines, pour celles qui circulent, comme des **facteurs endocrines**, et enfin certaines restent à l'intérieur de la cellule qui la produit pour exercer ses effets, on parle d'**effet intracrine**. Leurs actions se font par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques de haute affinité.

Les cytokines sont classées selon leur type de récepteurs membranaires, mais il est plus simple de les classer selon leur fonction principale sachant qu'une même cytokine a souvent de multiples fonctions, parfois antagonistes (fonction **pleïomorphe**), et que plusieurs cytokines peuvent avoir la même fonction (fonction **pleïotrope**). Ainsi on distinguera les cytokines pro-inflammatoires, anti-inflammatoires, immunorégulatrices, chimiotactiques (chimiokines), hématopoïétiques, et les cytokines de différenciation et de croissance (facteur de croissance).

Les cytokines pro-inflammatoires (7,8, 12, 38)

Ces cytokines, produites surtout par le monocyte/macrophage, sont les acteurs majeurs de la réaction inflammatoire. Elles sont liées par une cascade d'activation où le TNF alpha et l'IL-1 stimulent réciproquement leur production. Cependant la notion d'un contrôle direct par le TNF alpha de la production de l'IL-1 est loin d'être admise. Il faut plutôt considérer que les deux molécules ont des **actions communes** et des **spécificités**. Le concept actuel implique plus directement le **TNF alpha** dans les actions **systémiques et inflammatoires** alors que **l'IL-1** a plutôt des actions **locales et destructrices sur l'os et le cartilage**. L'IL-1 et le TNF alpha stimulent ensemble la production d'autres cytokines comme l'IL-6, le, *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), l'IL-8 et autres chimiokines, les facteurs de croissances hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF) par les diverses cellules mésenchymateuses : synoviocytes, chondrocytes, fibroblastes, ostéoblastes.

A côté de l'IL-1 et du TNF alpha, d'autres cytokines produites par les monocytes et les cellules mésenchymateuses comme l'IL-18, l'IL-12 et l'IL-15 ont aussi un rôle pro-inflammatoire. Les résultats obtenus in vitro et chez l'animal les font considérer également

comme des cibles thérapeutiques.

Actions systémiques : Les effets systémiques de ces cytokines rendent compte de plusieurs éléments cliniques fréquents au cours de la PR : fièvre et asthénie par effet hypothalamique, hyperleucocytose et hyperplaquettose par effet médullaire, syndrome inflammatoire biologique par effet hépatique, amaigrissement et raideur par effet musculaire.

Actions locales : Ces cytokines ont surtout des effets locaux qui contribuent à l'initiation et à la chronicité du processus inflammatoire intra-articulaire, responsables à terme de la destruction. La réaction inflammatoire synoviale dépend d'une étape de néovascularisation critique pour la migration des cellules. Le TNF alpha et l'IL-1 induisent à la surface de l'endothélium l'expression de molécules d'adhésion complémentaires de celles qui sont exprimées par les cellules susceptibles de migrer. Ces interactions favorisent la migration extravasculaire de lymphocytes T, surtout de phénotype mémoire.

Au sein de l'infiltrat inflammatoire, l'interaction entre les cellules ayant migré du sang et les cellules résidentes mésenchymateuses favorise la prolifération des synoviocytes et leur sécrétion locale de cytokines. TNF alpha et IL-1 membranaires jouent ici un rôle critique, entraînant une **activation de protéases** responsables de la destruction de la matrice extracellulaire. En outre, et peut-être surtout, il existe une dépression majeure des capacités à **reconstruire**.

On peut donc noter que l'IL-1 et le TNF alpha sont les deux cytokines les plus importantes dans la pathogénie de la PR. Leurs actions similaires peuvent être expliquées, en partie, par la similitude entre les voies de signal intracellulaire que leurs récepteurs respectifs activent. Les récepteurs de type 1 de l'IL-1 et du TNF alpha (TNF-R) activent une famille de protéines adaptatives appelées **TNF-R associated factor** (TRAF), respectivement TRAF2 pour le TNF alpha et TRAF6 pour l'IL-1. Ensuite, ces TRAF activent en bout de chaîne des voies de transduction incluant les facteurs nucléaires kB (NFkB). Normalement, NFkB se situe dans le cytoplasme sous la forme d'un complexe inactif avec IkB. Les TRAF activent une enzyme, l'IkB kinase, qui phosphorylent l'IkB, ce qui aboutit à une dissociation du complexe et libération de NFkB actif. Ces NFkB passent ensuite dans le noyau de la cellule et se lient à des régions promotrices de certains gènes pour aboutir à la production de multiples produits. Beaucoup de ces produits sont impliqués dans l'inflammation et la réponse immunitaire.

Tableau 6: liste partielle des gènes inductibles par le NFkB (36)

Classe	Gènes
--------	-------

Médiateurs de l'inflammation	Cox-2
Molécules d'adhésion cellulaire	ICAM-1, VCAM-1
Cytokines	IL-1, IL-2, IL-3, IL-7, IL-8, IL-12, TNF- α
Facteurs de croissance	G-CSF, M-CSF, GM-CSF

ICAM: intercellular adhesion molecule; VCAM: vascular adhesion molecule; G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor; M-CSF: Macrophage colony stimulating factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage stimulating factor

80.L'interleukine 1 (17, 36, 66)

Cette famille de cytokines est produite par les **monocytes macrophages** activés mais également par de nombreuses autres cellules telles que les cellules endothéliales, les fibroblastes, les lymphocytes B, les cellules de Langerhans des muqueuses malpighiennes, les kératinocytes et les astrocytes du système nerveux central. Les effets de l'IL1 comme du TNF s'exercent de façon **autocrine** comme **paracrine**. Dans un foyer inflammatoire, par exemple, les macrophages activés par de l'interféron γ sécrètent de l'IL-1 et du TNF qui à leur tour induiront la synthèse massive par les cellules endothéliales d'interleukine 1. Cette cytokine existe sous deux formes **IL-1 α** et **β** , toutes deux biologiquement actives. La forme extracellulaire prédominante est l'IL-1 β .

Les récepteurs de l'IL-1, IL-1RI ou CD121a et IL-1RII ou CD121b appartiennent tous deux à la superfamille des immunoglobulines mais ont des fonctions très différentes. Seul IL-1RI, de distribution **ubiquitaire**, associé à une protéine **IL-1- RAcP** est capable de transmettre un signal activateur. Le récepteur II, présent surtout sur les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes B, est un récepteur **leurre**, capturant l'IL-1 sans provoquer d'effet biologique.

L'interleukine 1 est essentiellement une cytokine inflammatoire qui exerce ses propriétés à la fois localement, mais aussi à distance comme une hormone sur de nombreux tissus cibles dont quelques-uns seulement sont cités ici :

- L'interleukine 1 avec le TNF sont les deux principaux inducteurs de **fièvre** dans les réactions inflammatoires ou infectieuses (pyrogène endogène). Ils stimulent la biosynthèse de PGE2 dans l'hypothalamus antérieur entraînant l'élévation du niveau de température du contrôle thermostatique d'où production de chaleur.

-L'IL-1 est **chimiotactique** pour les polynucléaires neutrophiles. Elle induit par ailleurs le relargage des granules spécifiques avec libération, par exemple, de lactoferrine. La liaison du fer à cette protéine est défavorable aux bactéries qui l'utilisent pour leur croissance mais peut également entraîner une anémie sidéropénique.

-L'IL-1 participe aux phénomènes **d'adhésion** entre leucocytes et cellules endothéliales en induisant l'expression des molécules telles que ICAM-1, VCAM-1 et sélectine E.

-En induisant également l'expression du facteur tissulaire (activateur du facteur VII) à la surface des cellules endothéliales et surtout des monocytes qui viennent y adhérer l'IL-1 crée un risque de **thrombose** intra vasculaire.

-L'IL-1 provoque un **catabolisme musculaire** très augmenté qui, lors des inflammations chroniques, peut aboutir à une fonte musculaire importante.

-Elle induit la **prolifération des fibroblastes** et leur sécrétion de **métalloprotéinases**. Le même effet sécrétoire est observé au niveau des chondrocytes et des ostéoclastes, générant des lésions de la matrice extracellulaire du cartilage et de la matrice osseuse.

L'interleukine 1 possède un antagoniste naturel appelé **IL-1-ra** (Receptor Antagonist). Cette molécule est sécrétée en grandes quantités par les macrophages lors des inflammations prolongées. Elle se lie aux récepteurs de l'IL-1 et en bloque les effets sans induire par elle-même d'effets biologiques. Cependant, comme l'occupation de 1% des récepteurs de l'IL-1 suffit pour obtenir un effet optimal, il faut des quantités importantes d'IL-1Ra pour bloquer les effets de l'IL-1. Néanmoins, nous verrons que c'est une des nouvelles approches thérapeutiques de la PR.

81.Le TNF alpha (36, 66)

Son nom est lié aux circonstances de sa découverte : des souris porteuses d'une tumeur reçoivent des agents sensibilisateurs des macrophages capables de les activer tels que du BCG ou une faible concentration de LPS. Quelques heures plus tard, une nouvelle injection de LPS, normalement sans conséquence chez les souris non traitées préalablement, induit une nécrose hémorragique de la tumeur. Le sérum des souris ainsi traitées contient une substance soluble capable de reproduire le même effet chez des souris porteuses d'une tumeur d'où le terme utilisé de TNF. Le TNF a été dénommé également cachectine pour l'induction d'anorexie, de catabolisme musculaire et d'amaigrissement qu'il induit.

Le TNF est produit en premier lieu par les **macrophages** en réponse à des lipopolysaccharides et autres stimuli. Aussitôt relâché, il interagit avec des récepteurs spécifiques qu'on retrouve à la surface de la plupart des cellules de l'organisme. Il existe deux types de récepteurs : le récepteur de type 1 (**TNFR-I** ou **p55**) et le récepteur de type 2 (**TNFR-II** ou **p75**). Il est important de noter que les effets du TNF alpha diffèrent en fonction du récepteur qui est activé. L'activation du **type 1** conduit à l'**inflammation**, la **destruction des tissus** et à une **cytotoxicité**. Au contraire, l'activation du **type 2** est, dans une certaine mesure, **protectrice** dans la PR. Elle conduit à une prolifération des cellules T, l'apoptose cellulaire, et une immunosuppression. Il semblerait donc préférable de bloquer les récepteurs de type 1 sans toucher le type 2. TNF-R1 et TNF-R2 existent à la surface des cellules sous forme de trimères. Les cellules participant à un foyer inflammatoire peuvent cliver leurs récepteurs de TNF, les libérant dans le milieu ambiant. Ces récepteurs se comportent alors comme des "binding proteins" inhibant les effets biologiques du TNF.

Effets systémiques du TNF α :

Ils rendent compte de plusieurs éléments cliniques communs aux maladies inflammatoires de toute origine. La **fièvre** et l'**asthénie** résultent de l'effet hypothalamique. L'asthénie est l'un des éléments les plus rapidement sensibles à l'inhibition du TNF α . Sur le stroma médullaire, le TNF α induit la production de facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF, G-CSF) qui à leur tour favorisent la maturation des progéniteurs médullaires et la production de leucocytes et de plaquettes. Le syndrome inflammatoire biologique résulte de l'induction de la production d'IL-6 et de LIF qui induit la production hépatique de protéines de l'inflammation. Enfin, le TNF α a été appelé la **cachectine** pour traduire son effet sur le catabolisme musculaire. Les protéines ainsi dégradées à partir du muscle sont utilisées pour la synthèse des protéines de l'inflammation.

Actions locales du TNF α :

Au sein de la synovite, l'interaction entre les cellules d'origine médullaire du sang (monocytes, lymphocytes, cellules dendritiques) et les cellules résidentes mésenchymateuses (synoviocytes) entraîne la production de cytokines (IL-6, LIF, facteurs de croissance) et de protéines qui vont altérer la structure et la synthèse de la matrice. Ce processus implique particulièrement le rôle TNF α membranaire présent à la surface des lymphocytes T.

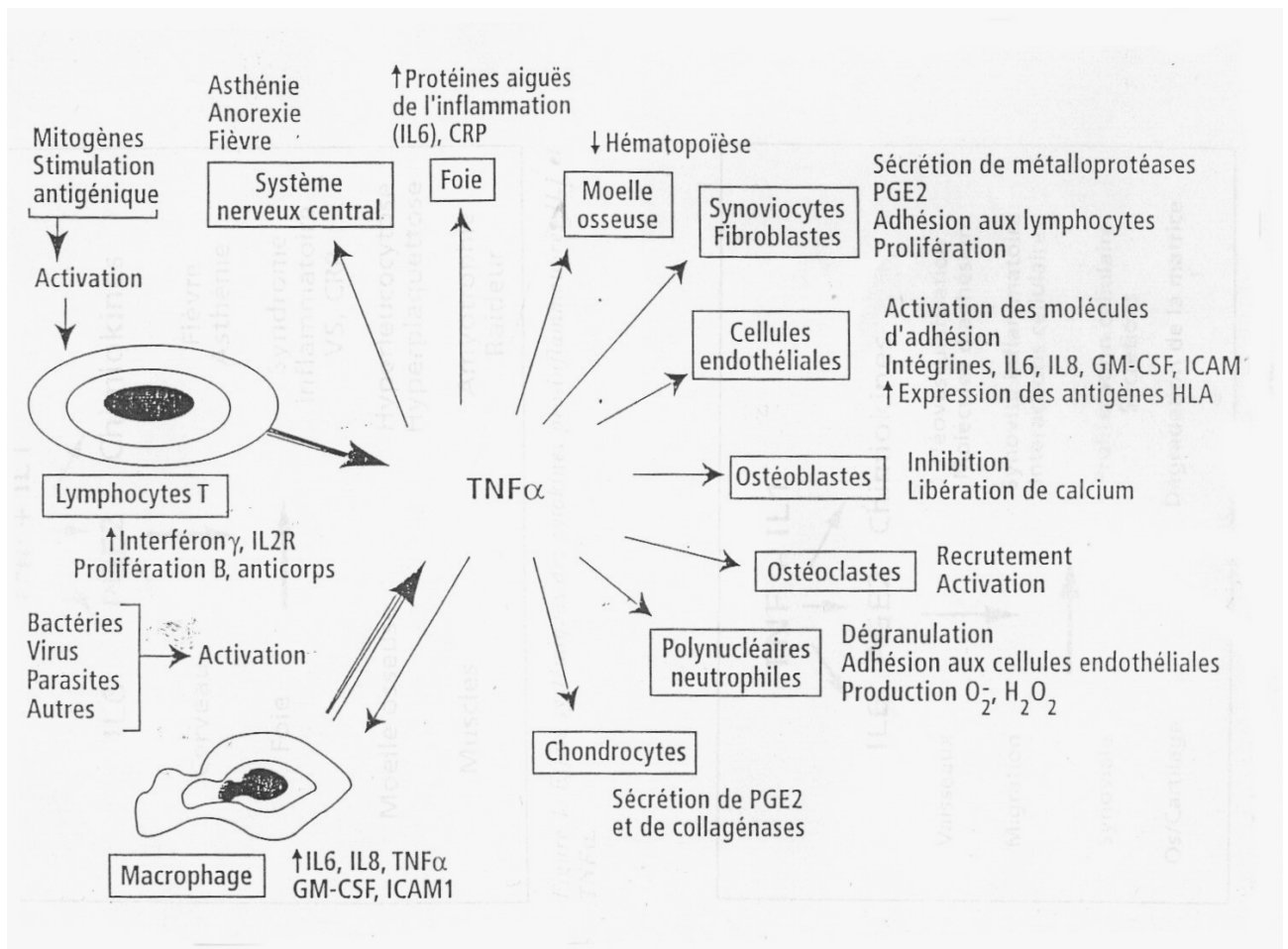


Figure 23: Interactions entre $TNF\alpha$ et ses cellules cibles (49)

Citons néanmoins un effet biologique commun au TNF et à l'IL-1 qui est l'impact sur la physiologie osseuse. L'équilibre entre formation osseuse par les ostéoblastes et résorption par les ostéoclastes est sous la dépendance d'une triade moléculaire :

-L'ostéoprotégérine ligand (OPGL) ou RANKL est produite d'abord à la surface membranaire puis relarguée sous forme de trimères solubles, par les ostéoblastes, les cellules stromales osseuses, les cellules mésenchymateuses primitives, les chondrocytes en réponse aux cytokines inflammatoires mais également à la vitamine D3, la parathormone, les glucocorticoïdes. Les lymphocytes T activés représentent une source importante de RANKL.

-RANK est le récepteur de l'OPGL (famille TNFR), situé sur les ostéoclastes immatures et matures. Suite à une stimulation, le récepteur déclenche l'ostéoclastogénèse et l'activation des ostéoclastes matures.

-Enfin, l'**ostéoprotégérine** représente un récepteur leurre de RANKL également de la famille du TNFR, inhibant les conséquences ostéoclastiques de RANKL, justifiant son premier nom de protecteur de l'os. Il est produit par les ostéoblastes sous l'effet du TGF β produit par l'os en cas de résorption osseuse excessive. Dans une pathologie telle que la polyarthrite rhumatoïde, l'OPGL relarguée par les lymphocytes T activés et par les différentes cellules osseuses et cartilagineuses soumises aux cytokines inflammatoires, joue un rôle majeur dans les lésions ostéolytiques et indirectement cartilagineuses constatées dans cette maladie.

82.L'interleukine 6

L'IL6 est une cytokine extrêmement importante car elle intervient dans de nombreux systèmes : la réponse immunitaire (facteur de prolifération des lymphocytes B), l'hématopoïèse (facteur thrombopoïétique), la prolifération des ostéoclastes et la mobilisation du calcium osseux (négativement contrôlé par les estrogènes), etc.

L'IL6, dans l'inflammation, est sécrétée par les macrophages activés et bien davantage encore, par les cellules vasculaires à proximité du site inflammatoire. L'IL6, comme d'autres cytokines inflammatoires produites localement (TNF et IL1), peut gagner la circulation générale et déclencher des effets régionaux et généraux.

- ***Manifestations régionales de l'inflammation***

Le foie est la cible principale de l'IL6. En effet, cette cytokine stimule la sécrétion par les hépatocytes de toute une série de protéines collectivement nommées « protéines de la phase aiguë » (APC : *acute phase proteins*). Il s'agit d'une cinquantaine de protéines différentes : protéines du complément, de la coagulation, protéine fixant les métaux, inhibiteurs des enzymes protéolytiques (protéases) et bien d'autres encore comme la *C-reactive protein* (CRP) dont le dosage est un moyen fiable d'évaluer une réaction inflammatoire chez un patient. Par ailleurs, l'élévation des protéines de la phase aiguë provoque l'accélération de la vitesse de sédimentation (VS) érythrocytaire in vitro. C'est pourquoi la mesure de la VS constitue un moyen simple, efficace, peu onéreux de détecter ou d'apprécier un état inflammatoire chez un patient.

- ***Manifestations générales de l'inflammation***

L'inflammation est un phénomène non seulement locorégional, mais aussi général. L'inflammation s'accompagne de fièvre et d'un ralentissement de l'activité cérébrale. Trois cytokines principales sont indirectement responsables de ces effets généraux. L'IL1, le TNF et l'IL6, sécrétées localement dans le tissu infecté, peuvent diffuser dans le torrent circulatoire. Par cette voie, ces trois cytokines principales gagnent le cerveau (ou induisent la production de neuromédiateurs périphériques qui gagnent le cerveau). Au niveau cérébral sont déclenchés les phénomènes qui aboutissent à l'élévation thermique. L'effet pyrogène des cytokines IL1, TNF et IL6 est en fait secondaire à l'induction de synthèse, probablement à l'étage hypothalamique, de ces dérivés lipidiques que sont les prostaglandines (PG) et particulièrement les PG de type E₂ (PGE₂). Ceci explique que les inhibiteurs de synthèse des PGE₂ (AINS), comme l'indométacine ou l'aspirine, bloquent les effets pyrogènes induits par l'injection systémique d'IL1 ou de LPS.

IX. Cibles thérapeutiques dans la polyarthrite

Aux vues du précédent chapitre, on comprend l'intérêt d'agir directement sur les cytokines afin d'améliorer les symptômes de la PR et de bloquer son évolution. Les deux cibles qui sont actuellement privilégiées sont l'interleukine 1 et le TNF α , et ceci au regard de leur importance dans la physiopathologie de la PR.

Les voies de blocages de l'interleukine 1 (2, 7, 13, 17, 44, 61,64)

L'IL-1 est l'archétype des cytokines pro-inflammatoires dont l'action biologique est d'augmenter l'expression d'autres gènes pro-inflammatoires. Il existe plusieurs voies de blocage de son activité.

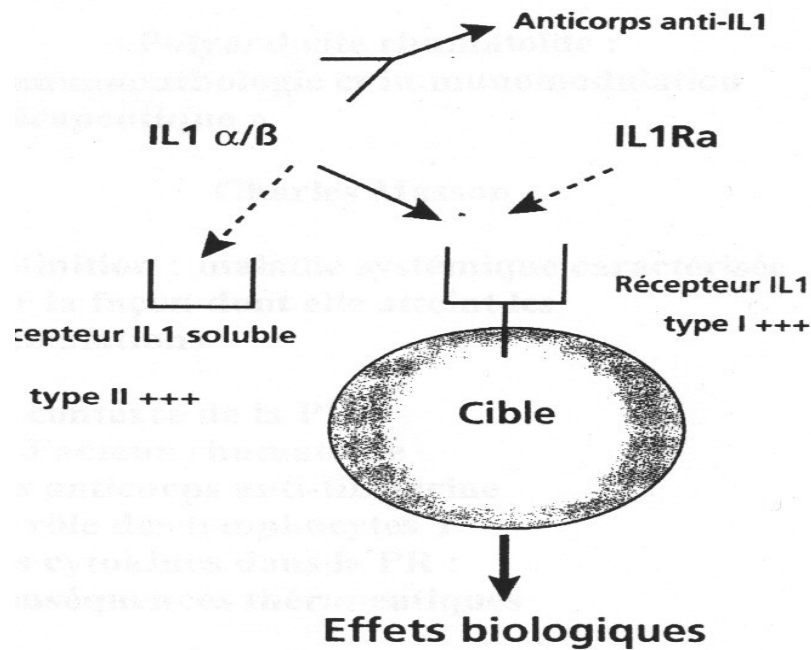


Figure 24: mode d'action de l'IL-1 (31)

83. Antagoniser le récepteur de l'IL-1 : l'IL-1Ra

L'IL-1Ra recombinante, produite par génie génétique (par E.Coli), a été développée sous le nom d'**anakinra** (KINERET®). Il s'agit d'une forme non glycosylée de l'IL-1Ra naturelle. La liaison d'IL-1 à IL-1R1 est empêchée par IL-1Ra. Ce dernier se lie de façon compétitive à IL-1R1, sans activation de ce dernier ni transduction de signal et bloque ainsi le récepteur, le rendant inaccessible à l'IL-1. Elle empêche la formation d'un hétérocomplexe entre l'IL-1R1 et l'IL-1RAcp. Ceci en fait un antagoniste pur d'IL-1. L'effet de l'IL-1 sur la cellule peut être obtenu avec l'occupation d'un faible pourcentage de récepteurs, il faut donc un excès d'IL-1Ra pour bloquer l'effet de l'IL-1.

L'IL-1Ra est une cytokine existant à l'état naturel : il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1. Dans la synovite rhumatoïde, il a été mis en évidence un déséquilibre de ce système avec une production d'IL-1Ra inadéquate et insuffisante pour bloquer les effets pro-inflammatoires de l'IL-1 produite localement.

a) Efficacité

Une étude de phase II randomisée en double insu en 1996 a inclus 175 PR de 56 ans d'âge moyen, actives, d'ancienneté moyenne de 12,7 ans. Une première phase dure 3 semaines avec 9 groupes de traitement : 20, 70 ou 200 mg de rHu IL-1Ra (*Recombinant-Methionyl Human Interleukin-1 Receptor Antagonist*) administrés 1, 3 ou 7 fois par semaine, puis maintien de la dose une fois par semaine pour un mois.

La tolérance est **bonne** avec cependant des réactions au site d'injection chez 62 % des patients conduisant à des sorties d'essai dans 5 %. Des effets sérieux sont signalés dans 3 %, avec 2 infections à la dose de 20 mg. La dose **journalière** est la plus efficace pour le nombre d'articulations tuméfiées, l'avis du patient, du médecin, la douleur, la CRP.

L'efficacité a été évaluée sur une cohorte plus large. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique en double insu contre placebo sur 24 semaines. La moyenne d'âge est de 53 ans ; les patients sont répartis en 4 groupes : placebo, 30, 75, ou 150 mg/j d'IL-1Ra en sous-cutanée. 19 à 34 % des patients selon les groupes sont naïfs de traitement de fond.

En termes de réponse ACR 20, le pourcentage de répondeurs est de 27 % dans le groupe placebo et **43 %** dans le groupe à **150 mg/ j**, seul groupe avec une différence statistiquement significative avec le placebo. L'évaluation radiologique sur 74 % des patients objective une progression dans les deux groupes : 6,4 pour placebo : 3,8 dans le groupe IL-1Ra, révélant une réduction de 41 % du taux de progression radiologique et de 46 % du nombre d'articulations avec érosions.

b) Tolérance

L'étude présentée par M. Schiff confirme le profil de tolérance satisfaisant de l'anakinra chez des patients proches de ceux rencontrés en pratique quotidienne. Réalisé chez des sujets à haut risque ayant au moins un antécédent médical important, cet essai randomisé montre que, globalement, l'administration de l'anakinra n'est pas associée à la survenue d'un nombre accru d'infections d'intensité légère et modérée, ni d'effets secondaires graves. On note cependant une augmentation discrète des infections d'intensité sévère chez les patients sous anakinra, comparativement à ceux du groupe placebo. Cette élévation n'a pas été rattachée à une pathologie préexistante particulière.

Les mêmes constatations découlent de la vaste étude de tolérance de R. Fleischmann. Dans cet essai randomisé, où les patients étaient également répartis en un groupe traité par la

même association médicamenteuse et un groupe sous méthotrexate seul, les réactions locales au point d'injection sont plus fréquentes avec l'anakinra ; cependant, ces phénomènes sont transitoires et d'intensité discrète à modérée. La tolérance biologique hépatique est satisfaisante. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée.

L'effet additif et même **synergique** de l'association d'IL-1Ra au méthotrexate a été observé sur les modèles animaux d'arthrite. En clinique humaine, l'association d'IL-1Ra au méthotrexate a pu être évaluée dans une étude contrôlée en double insu, sur 419 PR actives malgré le méthotrexate, randomisées entre placebo et différentes posologies entre 0,04 et 2 mg/kg/j d'IL-1Ra sur 24 semaines. Les résultats donnent :

- **23 %** de répondeurs **ACR 20** dans le groupe **méthotrexate + placebo** contre **42 %** dans le groupe **méthotrexate + IL-1Ra** à 1 mg/kg/j ;
- 4 % contre 24 % en ACR 50 ;
- 0 % contre 10 % en ACR 70, tous ces résultats sont significatifs.

Le blocage de l'IL-1 par l'IL-1Ra apparaît donc réalisable et efficace. Il s'agit là d'une nouvelle option de traitement par agent biologique.

Les éléments positifs :

L'efficacité clinique a été observée au cours de la PR sur la base d'une étude multicentrique contrôlée en double insu sur 24 semaines, méthodologiquement correcte (niveau 1), ayant utilisé les critères de réponse habituels (ACR). L'amélioration se manifeste également sur les paramètres de capacité fonctionnelle (HAQ), des échelles de qualité de vie et de l'inflammation (CRP). Le point fort de cette évaluation est la démonstration d'un effet structural par réduction de progression des dégâts radiologiques, significative dès la 24^e semaine avec maintien à 48 semaines.

Dans cette étude pivot il s'agit de PR plutôt récentes (4 ans d'ancienneté en moyenne), environ un quart des patients étant naïfs de traitement de fond. L'efficacité a été démontrée à la posologie de 100 mg/j en association au méthotrexate lorsque la réponse à ce traitement n'est pas satisfaisante.

Le profil de tolérance apparaît rassurant. L'effet secondaire le plus fréquent est la **réaction au point d'injection** dans 50 à 80 % des cas, pouvant conduire à l'arrêt du traitement dans 5 % des cas. Les complications infectieuses ne paraissent pas plus fréquentes que dans le

groupe placebo. Des cas de neutropénie, sans traduction clinique, ont été signalés ; la surveillance de l'hémogramme apparaît donc indispensable.

L'apparition d'anticorps anti-IL-1Ra est rare, sans conséquence sur l'efficacité et la tolérance du produit.

Le mode d'administration par voie sous-cutanée permet une utilisation ambulatoire. Anakinra (KINERET®) a obtenu en mars 2002 une autorisation par l'Agence européenne du médicament. Préconisé à la posologie de 100 mg par jour en injection sous-cutanée, cet agent biologique est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. Biologiquement, **une surveillance de l'hémogramme est conseillée** (mensuelle durant trois mois, puis trimestrielle). Il n'a pas été signalé d'interactions médicamenteuses particulières. La surveillance des points d'injection permettra d'évaluer l'effet secondaire le plus fréquent.

Les contre-indications sont représentées par les hypersensibilités aux protéines dérivées de *E. Coli*, au principe actif ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère. Ce traitement est à éviter en cas d'infection évolutive.

c) Conclusion

L'IL-1Ra apparaît comme un agent biologique intéressant dans la thérapeutique de la PR. Avec un profil de tolérance qui, dans l'état actuel des connaissances, paraît bon, la preuve d'une efficacité clinique, l'efficacité d'une combinaison au méthotrexate, c'est surtout son aptitude à ralentir la progression radiologique dès 24 semaines qui en fait son intérêt. Des études complémentaires sont nécessaires pour situer la place exacte de cette biothérapie dans la stratégie thérapeutique de la PR.

84. Autres voies de blocage (7, 44, 51, 67)

a) Récepteur de type II de l'IL-1

L'**IL-1RII** fixe l'IL-1 avec une forte affinité mais ne transmet **aucun signal**. C'est une molécule membranaire qui est également relarguée sous forme soluble. Elle se comporte comme un véritable **leurre**, inhibiteur de l'IL-1 car elle en réduit la quantité active disponible. L'administration d'IL-1RI n'est suivie d'aucun bénéfice, en particulier pour des raisons d'affinité comparée entre les différents partenaires : l'IL-1Ra se fixe avec une forte affinité sur l'IL-1RI soluble, libérant les récepteurs membranaires de leur inhibition. Au contraire, l'IL-1RII fixe l'IL-1 avec une plus forte affinité que l'IL-1RI, et l'IL-1Ra avec une plus faible affinité. Elle peut donc être considérée comme un modulateur potentiel. L'effet anti-inflammatoire de l'IL-1RII a été démontré in vivo, grâce à l'utilisation d'un modèle d'arthrite au collagène et d'une technique de thérapie génique. Un essai de phase I est en cours chez l'homme. L'association de l'IL-1RII et de l'IL-1Ra bloque in vitro de façon extrêmement efficace la synthèse de collagénase et de PGE2 ; et, fait intéressant, l'IL-1RI inhibe ce blocage.

On peut encore bloquer l'IL-1 soluble en utilisant une construction hétérométrique, comportant les deux chaînes du récepteur et un domaine Fc d'IgG (qui ralentit l'élimination de la molécule). Un tel composant, appelé **IL-1 Trap** est encore plus efficace que les récepteurs naturels pour bloquer l'IL-1.

Les premiers résultats d'étude des effets de l'IL-1 Trap sont assez encourageants. En effet, Regeneron pharmaceutical a annoncé que l'IL-1 Trap a démontré l'évidence de son efficacité et de sa sûreté chez des patients présentant une PR dans une étude dose-dépendante de phase II chez approximativement 200 patients. En comparaison avec le placebo, les sujets recevant 100 mg d'IL-1 Trap ont montré une amélioration des critères ACR20, 50 et 70, et une diminution de la CRP en comparaison avec un placebo. De plus, la tolérance du produit semble très bonne.

b) Inhiber la p38-MAPK

La synthèse d'IL-1 β , mais aussi de plusieurs autres cytokines pro-inflammatoires, dépend d'une cascade de phosphorylations de molécules intracellulaires par des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), dont la p38-MAPK joue un rôle majeur. Cette enzyme, qui contribue à l'activation de l'IL-1 et du TNF- α , est elle même activée par ces cytokines. Les inhibiteurs de p38MAPK sont en plein développement préclinique, plusieurs d'entre eux ayant des effets spectaculaires dans des modèles animaux. Agissant non seulement en supprimant l'expression des cytokines proximales, comme l'IL-1 et le TNF α , mais aussi inhibant la

propagation de cette cascade, les inhibiteurs de p38-MAPK ont un effet comparable à l'inhibition de plusieurs cytokines pro-inflammatoires.

Le blocage du TNF alpha (10,28)

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, le **TNF α** occupe une place majeure. C'est un médiateur précoce de l'inflammation qui a de **multiples activités**. Il agit sur les vaisseaux en augmentant l'expression des **molécules d'adhésion** à la surface des cellules endothéliales, stimule l'**angiogenèse** et a une action pro-coagulante. Il agit aussi sur les cellules en activant les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, et facilite la prolifération des fibroblastes et des synoviocytes qui vont constituer le pannus et leur fait sécréter des métalloprotéases. Il participe également à l'activation des ostéoclastes. Le TNF α induit, par ailleurs, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et, notamment, de l'interleukine 1 avec laquelle il a une action **synergique**, mais aussi de l'interleukine 6, du GM-CSF et de l'IL8.

Le rôle central du TNF α a été initialement décrit en 1990 par l'équipe de Maini au Kennedy's Institute of Rheumatology à Londres. Il y a, au cours de la PR, une augmentation de la production du TNF α dans l'articulation, dans la synoviale, le liquide synovial et à la jonction cartilage-pannus. Le taux de TNF α retrouvé dans le liquide synovial est 4 à 5 fois supérieur au taux sérique, ce qui est en faveur d'une production locale. On retrouve des récepteurs solubles du TNF α p55 ou p75 dans la couche bordante et les couches profondes de la synoviale rhumatoïde.

Le TNF α joue un rôle clé car il **régule** l'expression de nombreuses autres cytokines. C'est ainsi que l'inhibition du TNF α par un anticorps monoclonal entraîne une diminution de la production spontanée d'IL1, d'IL6 et de GM-CSF par les synoviocytes en culture. Toutes ces constatations ont, très logiquement, amené à proposer le TNF α comme une cible thérapeutique privilégiée.

1.	- Augmente l'expression des adhésines (sélectines, ICAM-1, VCAM-1) et des chémokines (IL-8, MCP-1, RANTES) - modifie le trafic cellulaire en augmentant la migration intrasynoviale de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes - facilite la formation de granulomes synoviaux (MCP-1)
2.	- Augmente l'expression des facteurs d'angiogenèse (VEGF, PAF, NO, VCAM-1 soluble) - facilite la néoangiogenèse synoviale
3.	- Augmente l'expression des cytokines et facteurs de croissance pro-inflammatoires et réduit l'expression des cytokines anti-inflammatoires - surexpression de l'IL1, IL6, IL18, M-CSF, GM-CSF, LIF - sous-expression de l'IL10 et IL4
4.	- Augmente l'expression des médiateurs de l'inflammation (PGE₂, NO, PAF, radicaux libres, leucotriènes...) - module les phénomènes primaires de l'inflammation : vasodilatation, perméabilité, chimiotactisme, angiogenèse - provoque les lésions tissulaires
5.	- Modulation de la coagulation par une action sur la formation de thrombine et la fibrinolyse - effet globalement procoagulant
6.	- Modulation de l'hématopoïèse par une action directe et via les cytokines et les facteurs de croissance - anémie - thrombocytose - polynucléose
7.	- Facilite la prolifération des synoviocytes fibroblastiques - augmente le pannus synovial
8.	- Induit la chondrolyse - inhibe la synthèse de la matrice extracellulaire par les chondrocytes - augmente la synthèse intra-articulaire de MMP de type collagénase (MMP-1) gélatinases (MMP-2 et 9) et stromélysine 1 (MMP-3)
9.	- Induit l'ostéolyse - inhibe la synthèse de la matrice extracellulaire par les ostéoblastes - active l'ostéoclasie via l'IL6 - active l'ostéoclasie via le système RANK/RANK ligand
10.	- Actions systémiques par interférence avec la protéolyse, la lipolyse, le métabolisme hépatique et la thermorégulation hypothalamique - anorexie - cachexie - synthèse des protéines de l'inflammation hépatique - fièvre
ICAM-1 : integrin cellular adhesion molecule ; GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor ; MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1 ; M-CSF : macrophage colony-stimulating factor ; MMP : métalloprotéinase ; NO : oxyde nitrique ; PAF : platelet activating factor ; PGE₂ : prostaglandine E₂ ; RANTES : regulated on activation normal T cell expressed and secreted ; VCAM-1 : viral capsid adhesion molecule ; VEGF : vascular endothelial growth factor.	

Figure 25: Effets du TNF α (28)

Nous disposons actuellement de trois molécules capables de bloquer l'action du TNF α :

- **L'infliximab** est un anticorps monoclonal chimérique. Il est composé de la région Fab d'un anticorps murin anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 humaine. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire ou circulant, neutralisant ainsi son activité biologique. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10 j. La partie murine de l'anticorps peut être à l'origine de la synthèse **d'anticorps anti-infliximab**. Ceux-ci apparaissent lors de l'administration répétée de la molécule et sont probablement à l'origine d'une diminution de l'efficacité thérapeutique. Ce phénomène semble pouvoir être prévenu en associant un immunosuppresseur, le méthotrexate.
- **L'étanercept** 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 agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires. Il s'administre par voie sous-cutanée ; sa demi-vie est de 3 à 4 j.
- **L'adalimumab**, anticorps monoclonal entièrement humanisé. Il s'administre par voie sous-cutanée, sa demi-vie est de deux semaines.

85.Les anticorps anti TNF α

a) L'infliximab (11, 15, 27, 28, 51)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-TNF α commercialisé en France depuis août 2000. C'est une IgG1 kappa qui a une demi-vie de 10 jours. Un segment variable murin est joint à un segment constant humain de telle sorte que la molécule est d'origine **humaine pour 75%**.

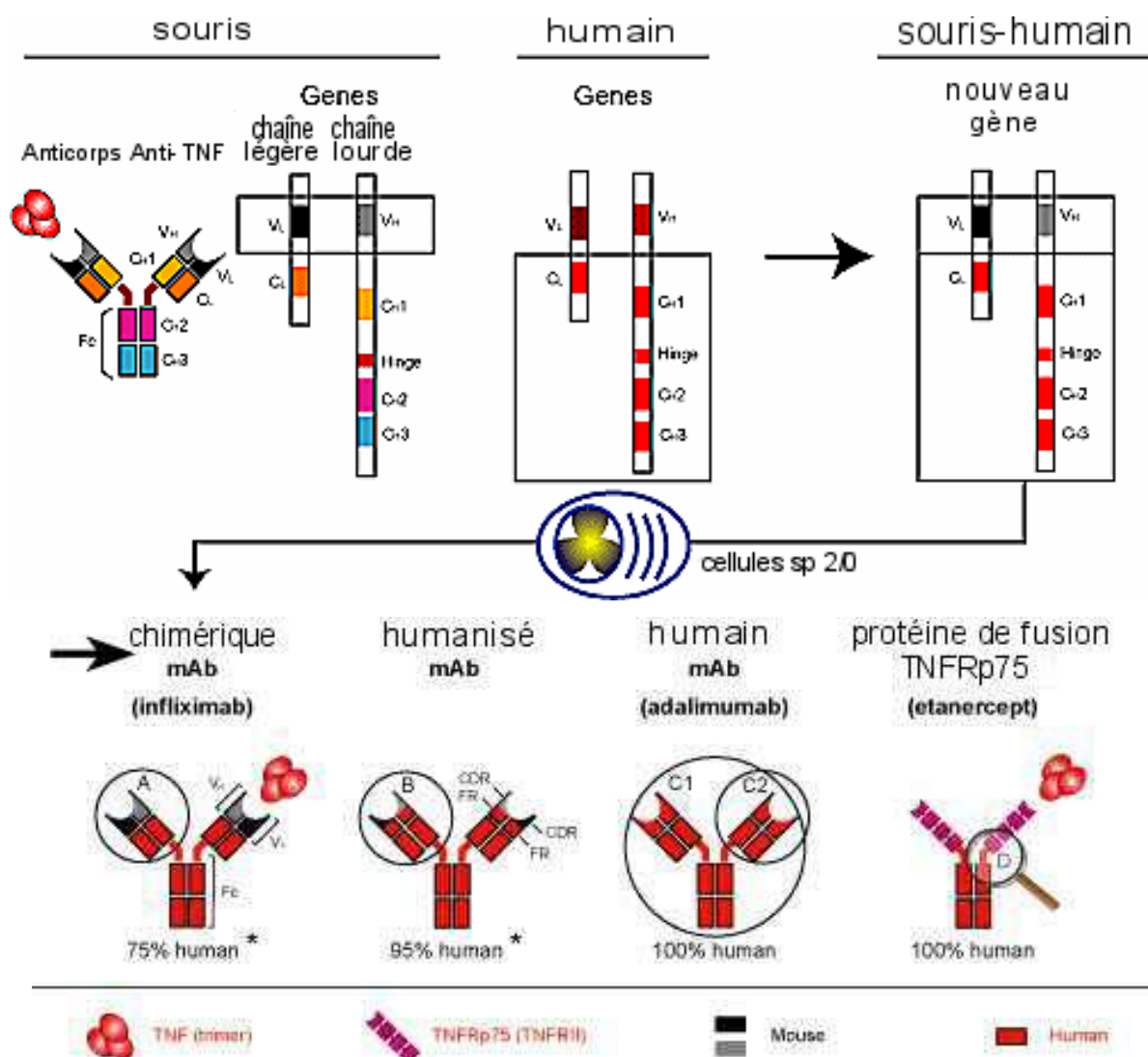


Figure 26: Obtention d'un anticorps humanisé (11)

Son indication dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché est la suivante : « réduction des signes et symptômes chez des patients ayant une PR active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ». Il s'utilise par voie intraveineuse, sous forme de perfusions de 2 heures à la posologie de 3 mg/kg. Ces perfusions sont renouvelées à la 2^e semaine, à la 6^e semaine, puis ensuite toutes les 8 semaines. Le produit doit être associé au méthotrexate pour éviter la formation d'anticorps dirigés contre la partie chimérique de l'anticorps monoclonal. Environ 150 000 patients ont été traités à ce jour dans le monde, par ce produit.

Le développement clinique de l'infliximab a été effectué chez des patients souffrant de PR restant active malgré un traitement par méthotrexate. Une étude de phase II a permis

de définir pour l'étude de phase III les doses d'infliximab de 3 et 10 mg/kg, les intervalles d'administration théoriques et de suggérer l'utilité de l'association au méthotrexate.

L'étude **ATTRACT** (Anti-TNF Therapy of Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) a démontré l'efficacité de l'infliximab, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR. Cette étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, a été effectuée chez des patients nord-américains et européens souffrant de PR, incomplètement améliorés par le méthotrexate. Les malades ont été divisés en cinq groupes : quatre groupes (total de 340 malades) ont reçu l'association de méthotrexate avec l'infliximab à une dose de 3 ou de 10 mg/kg ; après les trois premières administrations d'infliximab à 0, 2, 6 semaines, deux groupes ont reçu une des deux doses toutes les quatre semaines et deux autres groupes toutes les huit semaines ; un cinquième groupe de 88 patients a reçu le méthotrexate associé à un placebo.

En utilisant comme critère principal d'évaluation clinique le critère ACR20, l'efficacité de l'association infliximab et méthotrexate a été clairement démontrée par rapport au méthotrexate seul.

Infliximab dans la PR active malgré le MTX.

Analyse d'efficacité – Evolution de l'ACR20 :

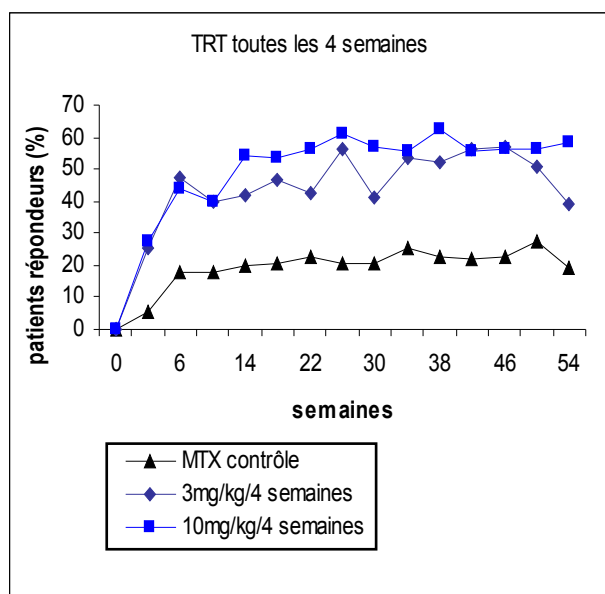


Figure 27: Evolution du pourcentage de patient répondeurs selon le critère ACR 20% pendant la première année d'utilisation (27)

Une réponse très rapide a été observée, nette dès la deuxième semaine, continuant jusqu'à la sixième semaine, et s'améliorant légèrement par la suite. A 30 semaines, dans les quatre groupes recevant l'infliximab associé

au méthotrexate, 50 à 58 % des malades étaient considérés comme répondeurs, par rapport à 20 % des patients dans le groupe méthotrexate associé au placebo ($p < 0,001$). Ces bons résultats se sont maintenus à 54 semaines : dans les quatre groupes recevant l'infliximab et

le méthotrexate, 42 à 59 % des malades étaient considérés comme répondeurs, par rapport à 17 % des patients dans le groupe méthotrexate associé au placebo.

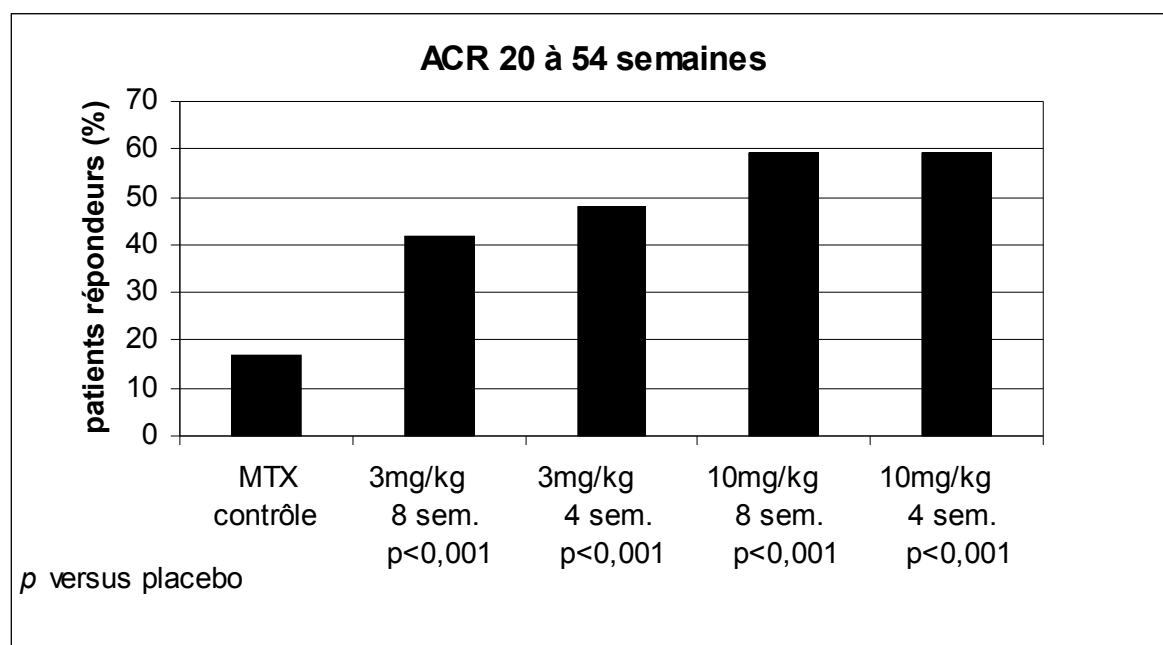


Figure 28: Pourcentage de patient répondeurs selon le critère ACR 20% à 54 semaines (27)

Pour les critères ACR50 ou ACR70 à 54 semaines, une augmentation du pourcentage de patients répondeurs est également démontrée avec l'infliximab associé au méthotrexate, par rapport au méthotrexate seul (ACR50 : 33 contre 9 % ; ACR70 : 18 contre 3 %, respectivement). Cette efficacité clinique s'est également traduite par une amélioration de la fonction et de la qualité de vie, mesurées par le HAQ. Une amélioration biologique très rapide était également observée avec une normalisation de la CRP dès la deuxième semaine.

Le critère principal d'évaluation à 54 semaines était la variation du score de Sharp modifié par van der Heijde des mains et des pieds. On a observé une aggravation radiologique avec une augmentation médiane de ce score de 4,0 points (moyenne 6,97) chez les 88 malades traités par méthotrexate associé au placebo. Le score médian chez les 340 malades traités par l'association de méthotrexate et de l'infliximab était de 0,0 (moyenne de 0,55) ($p < 0,001$).

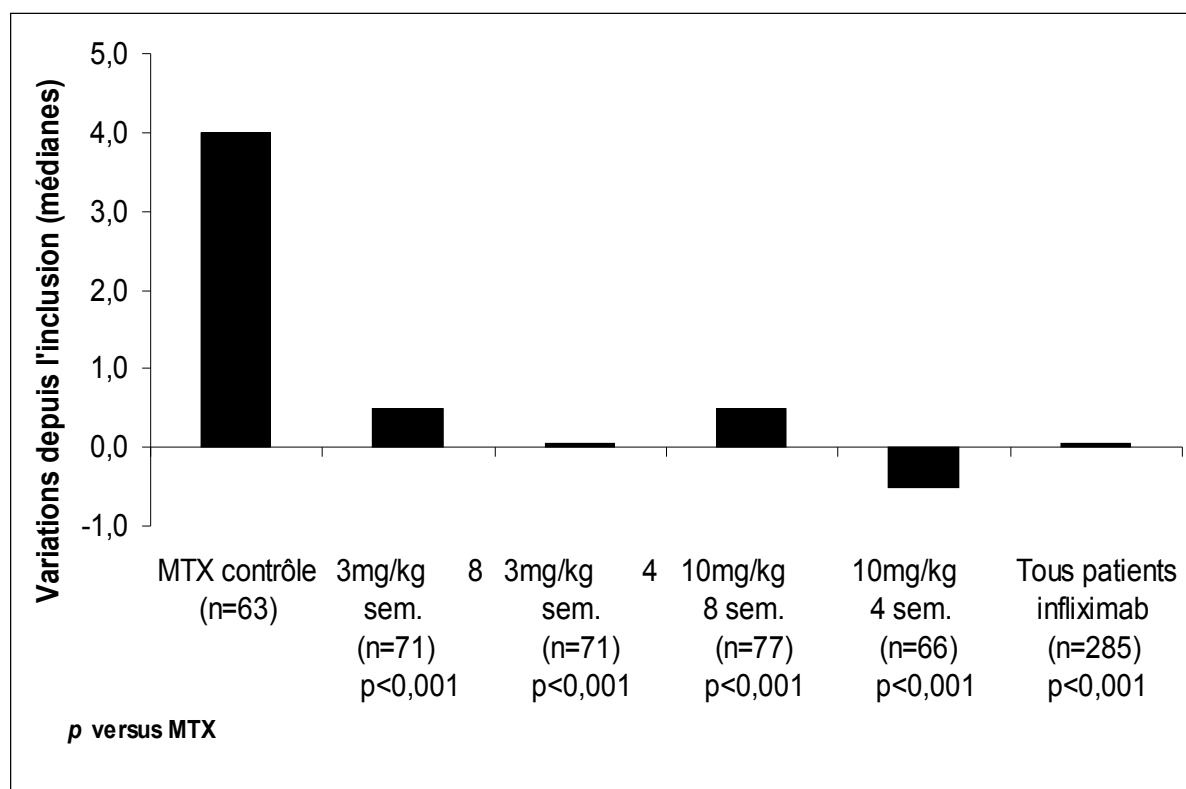


Figure 29: Progression radiologique évaluée par le score de Sharp modifié (27)

Ce ralentissement significatif de la destruction articulaire évaluée radiologiquement, a été observé dans les quatre groupes traités par infliximab, aussi bien pour le score total de Sharp modifié, que pour le score des érosions, ou le score du pincement articulaire. Cet effet bénéfique radiologique était noté non seulement chez les patients répondeurs suivant le critère ACR 20%, mais également chez les non répondeurs. Cette constatation, si elle était confirmée, poserait un problème pratique important, celui de l'éventuelle poursuite du traitement chez tous les malades indépendamment de l'amélioration clinique. Ce ralentissement de la dégradation articulaire, voire l'amélioration observée chez certains malades, confirmée par l'analyse du suivi à 102 semaines, représente un progrès important dans le traitement de la PR, et confirme le rôle essentiel du TNF α non seulement dans l'inflammation, mais également dans les lésions destructrices de cette maladie.

Une autre étude, **ASPIRE** (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) était de comparer le traitement par méthotrexate seul à un traitement lui associant Remicade® chez des patients dont la PR est

récente. Conduite en double aveugle, randomisée et multicentrique (125 centres en Amérique du Nord et en Europe), elle a inclus 1 049 patients dont la maladie avait été diagnostiquée depuis sept mois en moyenne. Ils étaient répartis en trois groupes :

- Groupe 1 : 3 mg/kg de Remicade en sus du méthotrexate ;
- Groupe 2 : 6 mg/kg de Remicade en sus du méthotrexate ;
- Groupe 3 : méthotrexate et placebo.

Dans les trois groupes, les posologies de méthotrexate étaient rapidement augmentées par palier de 2,5 mg toutes les deux semaines, passant de 7,5 mg (semaine 0) à 15 mg à la cinquième semaine et 20 mg à la huitième semaine.

Les résultats sont nettement meilleurs, de façon significative, chez les patients recevant Remicade® selon les trois critères principaux retenus :

- prévention de l'évolution des lésions (selon le score de Sharp modifié), à la cinquante-quatrième semaine, alors que les lésions continuent à progresser chez les patients traités par le méthotrexate seul
- réduction de l'impotence fonctionnelle (76 % des patients sous Remicade *versus* 65 % des patients sous méthotrexate seul) évaluée dans les activités quotidiennes (HAQ, validé)
- amélioration de la symptomatologie clinique (68 % d'amélioration par rapport au bras méthotrexate seul), de façon précoce, mesurée selon le score ACR.

b) L'adalimumab (45,68)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant **totale**ment **humanisé**. C'est une IgG1 spécifique du TNF α humain. Elle est produite par la technologie d'ADN recombinant dans des cellules de mammifères. Elle se lie spécifiquement au TNF alpha et bloque son interaction avec les récepteurs cellulaires p55 et p75. Elle agit également avec le complément pour la lyse des cellules exprimant le TNF alpha. L'adalimumab ne se lie pas sur le TNF β .

HUMIRA® a obtenue son AMM en France depuis le 10/09/03, avec pour indication le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère de l'adulte, en deuxième intention,

en cas de réponse inadéquate aux autres traitements de fond, dont le méthotrexate. Le bénéfice thérapeutique maximal dans cette indication est obtenu en association au méthotrexate.

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'adalimumab, en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Réalisée chez 636 patients atteints de PR, l'étude de phase III **STAR** (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid arthritis) se rapproche des conditions normales de prescription. Les patients ont été randomisés entre deux groupes afin de recevoir, en plus des DMARDs, corticoïdes et/ou AINS, soit l'adalimumab soit un placebo. La durée moyenne de la PR était de dix ans. L'adalimumab a été administré à la dose de **40 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines** ; 83 % des patients prenaient un, voire plusieurs DMARDs ; 59 % étaient sous méthotrexate, et les autres sous antipaludéens, léflunomide, sulfasalazine ou sels d'or. Le pourcentage d'effets secondaires, aussi bien mineurs que graves, et d'infections sévères est identique dans le groupe adalimumab plus traitement de fond, et dans le groupe placebo plus traitement de fond.

L'efficacité a été mesurée par la réponse ACR. Les taux de réponse sont significativement supérieurs ($p < 0,001$) dans le groupe traité par adalimumab, comparativement au groupe placebo. En effet, les réponses ACR20, 50 et 70 sont, respectivement, de 55, 30 et 15 (*versus*, respectivement, 36, 11 et 3 % avec le placebo).

Une autre vaste étude a été menée chez 544 patients ayant une PR ancienne (onze ans en moyenne), réfractaire à plus de 3 DMARDs et d'intensité sévère. Sous adalimumab, les réponses cliniques sont précoces, puisque 36% des patients ont un score ACR20 à la deuxième semaine, 23 % un ACR50 à la huitième semaine et 11 % ont un ACR70 à la douzième semaine. Ces résultats persistent à la vingt-sixième semaine du suivi, où 12 à 18 % des patients sous adalimumab 40 mg tous les 8 ou quinze jours ont un score ACR70 (*versus* 1,8 % des patients sous placebo ; $p < 0,05$).

Les résultats des phases d'extension en ouvert de deux autres essais de phase III ont été présentés. Dans ces deux protocoles, après une phase initiale randomisée, *versus* placebo, certains patients ont choisi de poursuivre l'essai en ouvert (c'est à dire de prendre le principe actif). Dans le premier essai, R. Rau (Allemagne) a évalué les effets de l'adalimumab pendant plus de deux ans chez 53 patients ayant une PR active et traités par méthotrexate. Les taux de réponse ACR50 à douze mois, vingt-quatre mois et trente mois sont respectivement de 28, 33 et 35 %. Parallèlement, le nombre de gonflements articulaires passe de 19 en début d'essai à 5 au trentième mois. Le taux des effets indésirables est resté stable durant la phase en ouvert.

Dans un autre essai, rapporté par G.R.Burmester (Allemagne), une phase d'extension en ouvert de douze mois a succédé à une phase randomisée de douze mois. Au vingt-quatrième mois du suivi, parmi les 229 patients inclus ayant une PR ancienne réfractaire à au moins un DMARD, 75 % présentent une réponse ACR20, 52 % une réponse ACR50 et 24 % une réponse ACR70.

86.Les récepteur soluble du TNF α

a) L'étanercept (22, 28, 57)

L'étanercept est commercialisé sous le nom de Enbrel® par les laboratoires Wyeth-Lederle. C'est une protéine de fusion qui comporte, d'une part, le fragment **Fc d'une IgG1** humaine et, d'autre part, deux molécules du récepteur soluble **p75** du TNF α . Il est entièrement réalisé par génie génétique.

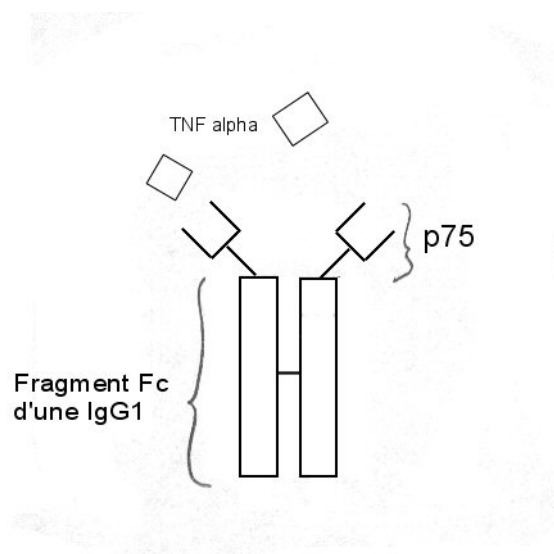


Figure 30: Représentation du TNF alpha

Il s'utilise par voie **sous-cutanée** à raison de **2 injections de 25 mg par semaine**. Chez l'enfant la posologie est de 0,4 mg/kg par injection. Il est indiqué dans la PR active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée, et également dans l'arthrite rhumatoïde juvénile polyarticulaire ayant eu une réponse inadéquate à un ou

plusieurs traitements de fond. Il peut être utilisé seul ou associé au méthotrexate. L'association de l'Enbrel® au méthotrexate potentialise considérablement les résultats. L'injection est faite sur un bras, la cuisse ou l'abdomen, en changeant à chaque fois.

Une première étude multicentrique, en double insu, randomisée, a évalué l'étanercept à 0,25, 2 ou 16 mg/m² administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois mois, versus placebo, chez 180 patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes réfractaires. L'efficacité clinique et biologique de l'étanercept était significativement supérieure au placebo, avec un effet dose. À trois mois, le pourcentage de sujets répondeurs selon les critères ACR20 était de 75 % dans le groupe étanercept 16 mg/m² contre 14 % dans le groupe placebo, et le pourcentage de répondeurs selon les critères ACR50 était de 57 % dans le groupe étanercept et seulement de 7 % dans le groupe placebo. Le seul effet secondaire signalé était une réaction locale au point d'injection ; aucun anticorps anti-étanercept n'a été observé.

Ces premiers résultats encourageants ont été confortés par les études ultérieures. Les mêmes auteurs ont par la suite étudié 234 patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes évolutives, issus de 13 centres hospitaliers :

- Sous étanercept 25 mg administré par voie sous-cutanée deux fois par semaine, la réponse était de 59 % selon ACR20, 40 % selon ACR50 et 15 % selon ACR70.
- Sous étanercept 10 mg deux fois par semaine, les réponses étaient respectivement de 51, 24 et 9 %.
- sous placebo de 11, 5 et 1 %.

Ces études ont permis de retenir la dose de 25 mg par voie sous-cutanée deux fois par semaine comme étant la plus efficace, avec une tolérance par ailleurs équivalente aux posologies inférieures. L'utilisation à plus long terme de l'étanercept a été étudiée en ouvert chez 105 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive. À 18 mois, 93 % de sujets répondaient selon les critères ACR20, et 79 % des patients ont poursuivi le traitement pendant 24 mois avec une efficacité persistante.

Une étude multicentrique randomisée en double insu a comparé l'étanercept 25 mg plus méthotrexate au méthotrexate seul, chez 89 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évolutive sous méthotrexate 12,5 à 25 mg par semaine. L'analyse montre au sixième mois une amélioration significativement supérieure dans le groupe étanercept-méthotrexate par rapport au groupe méthotrexate seul (ACR20 : 71 % versus 27 % ; ACR50 : 39 % versus 3 %, ACR70 : 15 % versus 0 %). Le seul effet indésirable noté était lié à la réaction au lieu

d'injection (42 % dans le groupe étanercept-méthotrexate versus 7 % dans le groupe méthotrexate seul). Les auteurs concluent à la **supériorité de l'association étanercept-méthotrexate** par rapport au méthotrexate en monothérapie, et la bonne tolérance à court terme de cette association.

L'essai **TEMPO** (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes) est la première étude ayant pour objectif d'évaluer la réponse thérapeutique, clinique, mais aussi radiographique, d'un traitement associant l'étanercept et le méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Cette étude multicentrique randomisée et en double insu, menée pendant un an a permis de comparer, selon un protocole en groupes parallèles, trois schémas thérapeutiques :

- étanercept, 25 mg deux fois par semaine par voie sous-cutanée
- méthotrexate, de 7,5 à 20 mg par semaine par voie orale
- association étanercept-méthotrexate.

Au total, 686 malades souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond (autre que le méthotrexate) ont été inclus dans l'étude.

Une progression radiographique moindre a été constatée avec l'association étanercept-méthotrexate par rapport à chaque produit en monothérapie. La proportion de malades sans progression radiographique était de fait bien plus importante avec le traitement combiné (80 %) qu'avec le méthotrexate seul (57 %) ou même l'étanercept seul (68 %). A un an, l'association étanercept-méthotrexate a entraîné une diminution de 0,54 point en moyenne du score de Sharp alors que celui-ci s'est accru de 2,8 points sous méthotrexate seul et de 0,52 points sous étanercept seul. Cela signifie que sur cette population de patients, l'association étanercept-méthotrexate est capable d'enrayer la progression des lésions articulaires.

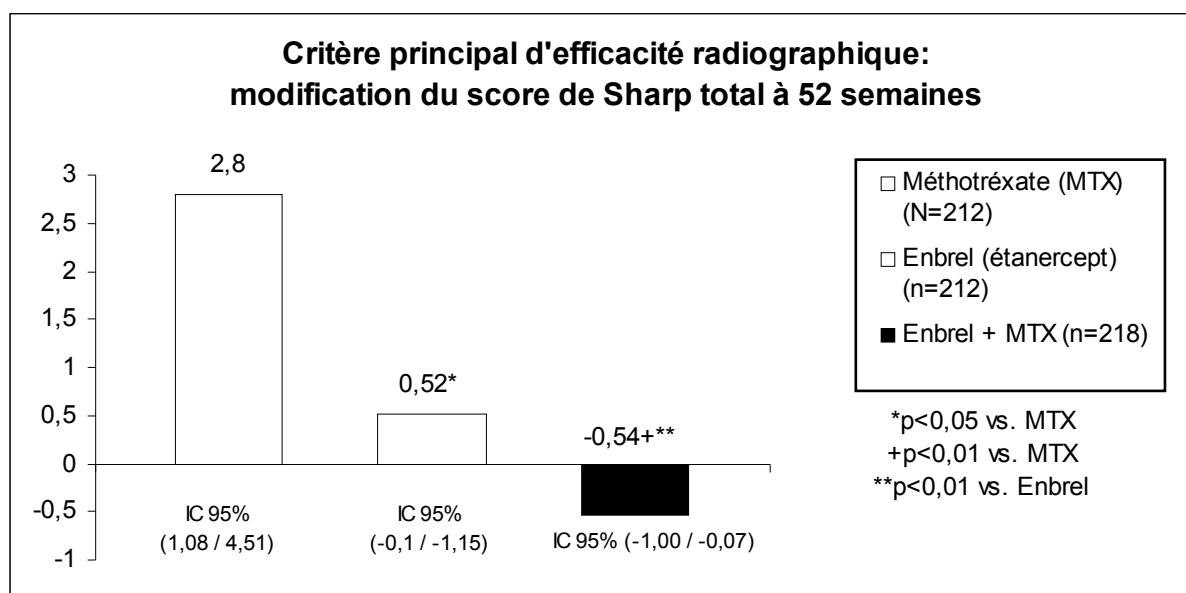


Figure 31: résultat de l'étude TEMPO (57)

Quant à l'efficacité clinique, elle a également été supérieure avec l'association étanercept-méthotrexate, qu'il s'agisse des scores ACR20, 50 et 70, du DAS28 ou du HAQ. Ainsi, respectivement 51 %, 40 % et 29 % des malades des groupes traitement combiné, étanercept seul et méthotrexate seul ont eu une amélioration de leur score HAQ supérieure ou égale à 1. Une rémission clinique, c'est-à-dire l'obtention d'un DAS < 1,6, a été obtenue chez 14 % des patients sous méthotrexate et 37 % sous traitement combiné.

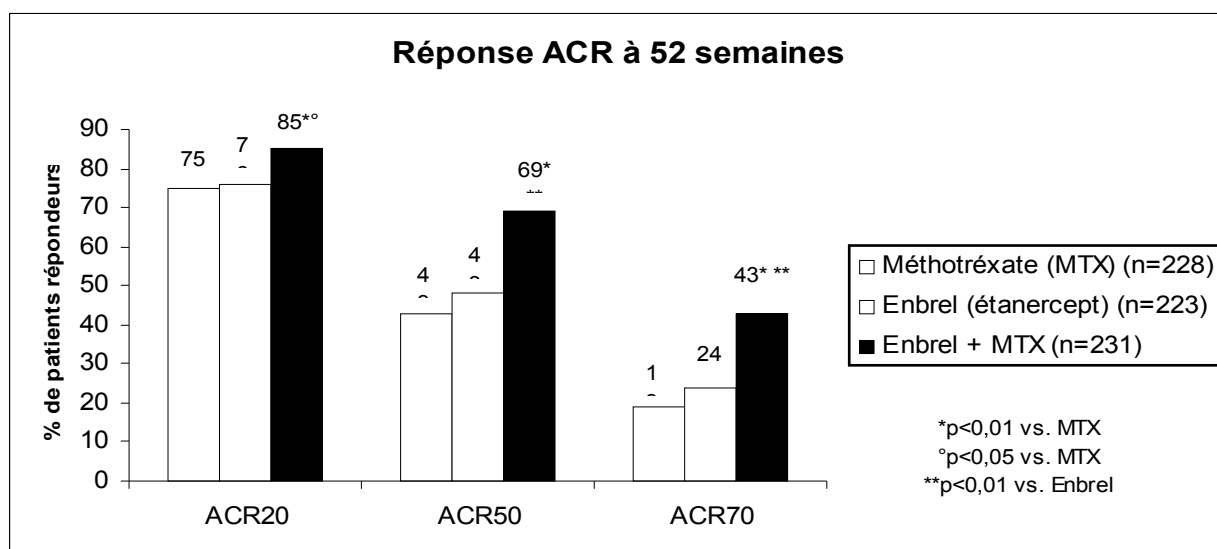


Figure 32: Résultat étude TEMPO (57)

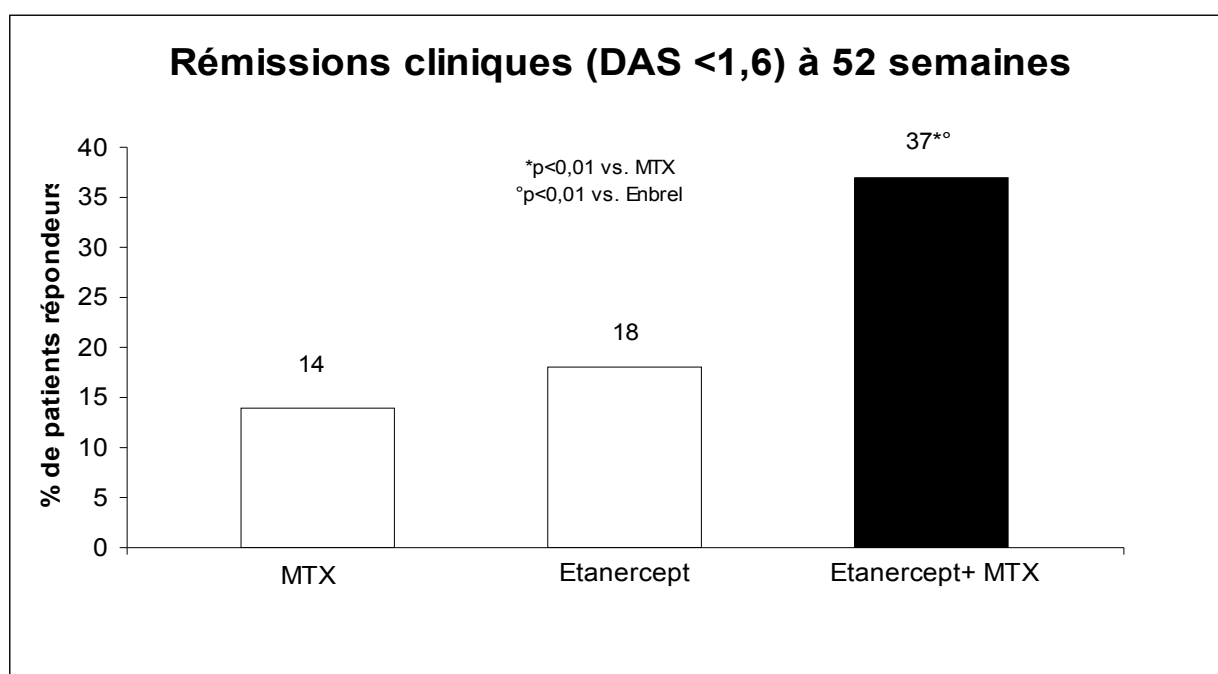


Figure 33: Résultat étude TEMPO (57)

Cette étude prospective a donc clairement démontré, pour la première fois, que l'association étanercept-méthotrexate est supérieure aux monothérapies, du point de vue de l'inhibition de la progression radiographique de la diminution de l'activité de la maladie, de l'induction d'une rémission et de l'amélioration du handicap fonctionnel. De plus l'éтанercept, en monothérapie ou en association au méthotrexate, a été globalement bien toléré. Ces résultats soulignent également le bénéfice d'un traitement intensif sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde.

b) Le lénercept (22)

Le lénercept est également une protéine de fusion, mais qui associe cette fois le fragment Fc d'une IgG1 au récepteur **p55** du TNF α .

Une première étude randomisée en double insu versus placebo, effectuée chez 180 patients avec un suivi de 12 semaines, a montré une efficacité du lénercept chez 25 à 40 % des patients selon les critères ACR20 ; les réponses ACR50 n'étaient pas différentes par rapport au placebo.

Son efficacité en association avec le méthotrexate a été évaluée au cours d'une étude randomisée en double insu sur 12 semaines portant sur 247 patients ; quatre groupes furent traités par lénercept seul (5, 12,5, 25 et 50 mg par semaine par voie sous-cutanée), un groupe traité par méthotrexate (7,5 à 15 mg par semaine) et un groupe par méthotrexate plus lénercept à 12,5 mg par semaine. Le pourcentage de sujets répondeurs selon les critères ACR à 12 semaines était maximal dans le groupe associant méthotrexate et lénercept (ACR20 : 64 %, ACR50 : 35 %, ACR70 : 18 %), et équivalent au méthotrexate dans les groupes lénercept seul, 5 et 25 mg (ACR20 : 50 %, ACR50 : 20 % à 30 %, ACR70 : 9 à 13 %).

Le lénercept a été **bien toléré** (seulement 16 effets secondaires sérieux), avec une rapidité d'action de deux semaines. Quatre-vingt-dix pour cent des sujets ont développé des anticorps anti-lénercept, non neutralisants, augmentant de façon proportionnelle à la posologie administrée. Ces résultats ont été confirmés chez 155 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évolutive traités par lénercept. L'apparition dose dépendante d'anticorps anti-lénercept, observée chez 40 % des patients traités, a été responsable d'une diminution de 50 % des taux sériques de lénercept, sans cependant de réduction d'efficacité. L'apparition d'anticorps anti-ADN a été rapportée dans une étude menée chez 80 patients, surtout un cas de néphropathie lupique et trois cas de vascularites étaient signalés. Ce risque n'a pas été retrouvé dans une autre étude menée chez 247 patients.

87.Les limites de ces traitements (27, 28, 30, 57)

a) Les effets indésirables

Il faut distinguer les effets généraux et locaux. Certains effets secondaires généraux ont été rapportés essentiellement avec le Remicade® : il s'agit de céphalées, de fièvre, de nausées, de

manifestations allergiques à type d'urticaire ou parfois de bronchospasme survenant pendant la perfusion. Ces effets, généralement bénins, régressent sans séquelle, mais ils nécessitent une surveillance du patient pendant la perfusion et pendant l'heure qui suit. Les réactions locales au point d'injection sous-cutanée concernent l'Enbrel®. Elles sont fréquentes (environ 42 % des cas) mais elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. D'autres effets secondaires sont à considérer : le risque d'immunogénicité des produits qui est en rapport avec la structure des agents thérapeutiques employés, le risque d'infection ou d'induction de maladies auto-immunes ou néoplasique

⇒ Infections

Le TNF α joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux. Les complications infectieuses représentent une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par traitement anti-TNF. L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments de surveillance de cette thérapeutique, et peut également représenter un facteur limitant de son utilisation. Dans la plupart des études, il n'a pas été montré d'augmentation significative de la fréquence des infections ou de la fréquence des infections sévères dans les groupes traités par médicaments anti-TNF, que ce soit l'infliximab ou l'étanercept, par rapport aux groupes contrôles. Il convient cependant de rester très vigilant sur le risque de complications infectieuses, que celles-ci soient virales, bactériennes ou mycosiques, puisque des complications graves ont été rapportées.

La **tuberculose** est le principal effet indésirable de l'infliximab. On peut noter qu'il existe une plus grande fréquence des formes extrapulmonaires (55 % des cas), une plus grande fréquence des tuberculoses en Europe (76 % des cas) et une rapidité d'apparition de la tuberculose après la mise en route de l'infliximab (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières). Cette différence éventuelle de risque entre infliximab et étanercept pourrait être le reflet d'un effet différent des deux médicaments sur les monocytes-macrophages.

Parmi les autres pathologies, le risque de lymphome était suspecté sous traitement anti-TNF alpha. Une étude récente sur plus de 18000 patients ne montre aucun lien.

De plus, le risque de cancer est pour l'instant écarté, mais il faut rester prudent car le recul n'est pas encore suffisant.

⇒ Episodes de démyélinisation

Les inhibiteurs du TNF α ont d'abord représenté un espoir dans le traitement de la sclérose en plaques. En effet, dans le modèle animal de l'encéphalomyélite expérimentale allergique,

ils sont efficaces pour prévenir la maladie. Ainsi, le lénercept, a été essayé dans la sclérose en plaques humaine. L'essai a été arrêté car les malades sous lénercept avait un déficit neurologique aggravé par rapport à ceux sous placebo. Le développement des inhibiteurs du TNF α comme traitement de la sclérose en plaques a donc été arrêté.

Avec l'infliximab, quelques cas d'exacerbation de sclérose en plaques (une dizaine) ont été décrits. Une méningite aseptique a également été rapportée.

Des observations de démyélinisation semblent plus fréquentes avec l'étanercept. Aujourd'hui, on considère qu'un antécédent de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central est une **contre-indication à l'utilisation des anti-TNF α** .

$\Rightarrow$ **Immunogénicité**

L'immunogénicité de l'infliximab, produit chimérique, se traduit par l'apparition d'anticorps : dans une étude de phase 2, l'incidence de ces anticorps était de 11 % pour la dose de 3 mg/kg et de 0 % pour la dose de 10 mg/kg d'infliximab. Cette immunogénicité ne semble pas représenter un problème clinique réel ; ainsi, on peut noter que dans l'étude ATTRACT, les réponses cliniques restent stables sans perte d'efficacité jusqu'à deux ans ; de plus, il n'a pas été observé de réaction d'hypersensibilité, ni d'augmentation des réactions locales à la perfusion tout au long de l'étude.

L'étanercept et l'adalimumab ne sont qu'exceptionnellement immunisants.

$\Rightarrow$ **Phénomène auto immun**

L'induction d'anticorps anti-ADN a été observée chez 4% des patients traités par l'infliximab dans l'étude ATTRACT. Deux malades traités par infliximab pour PR ont développé des signes cliniques transitoire de type lupique (pleuropéricardite et atteinte cutanée). L'apparition d'anticorps anti-ADN a également été noté chez un faible pourcentage de patient traité par étanercept, généralement sans manifestation clinique associée. L'adalimumab entraîne également une formation d'anticorps anti-ADN (variation très faible par rapport au placebo).

Néanmoins, l'induction de phénomènes auto-immuns ne semble pas présenter un problème clinique important pour ces médicaments.

$\Rightarrow$ **Insuffisance cardiaque congestive**

Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive, parfois fatale, ont été récemment observés chez des patients ayant reçu de l'infliximab dans le cadre d'une étude de

phase 2. Il est donc proposé actuellement de ne pas initier de traitement anti-TNF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'arrêter le traitement chez des patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque préalable, et de **surveiller étroitement la fonction cardiaque** chez les patients déjà traités par anti-TNF et présentant une insuffisance cardiaque stable.

⇒ Association avec des IL-1Ra

L'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) et son comité scientifique (CPMP) informent les prescripteurs que, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'administration simultanée d'Enbrel® (étanercept) et de KINERET® (anakinra) n'est pas autorisée.

Cette mise en garde fait suite à un essai clinique, récemment terminé, mis en place par Amgen Inc. Au cours de cet essai, visant à comparer Enbrel® seul à son association avec KINERET®, les investigateurs ont relevé une incidence **d'infections graves** de 7 % et l'apparition de **neutropénies** dans le groupe combiné. Fréquences également plus élevées que celles rencontrées avec KINERET® seul. Enfin, aucun bénéfice clinique supplémentaire n'a été apporté par l'association par rapport à Enbrel seul.

A ce propos, l'EMA précise que l'utilisation de KINERET® avec d'autres inhibiteurs du TNF alpha n'est également pas recommandée. Les patients recevant ce type d'association doivent prendre contact avec leur médecin traitant.

Mise en route d'un traitement par biothérapie (9, 50, 55)

Le bilan préalable doit comporter un hémogramme à la recherche d'une leucopénie signant une augmentation du risque infectieux ; et pour les anti-TNF, une radiographie pulmonaire et une IDR, afin de dépister une tuberculose latente.

L'administration initiale est strictement hospitalière, mais un rhumatologue installé en ville et ayant une vacation à l'hôpital peut tout à fait profiter de cette dernière pour débiter le traitement. Les produits sont alors délivrés par la pharmacie hospitalière, sauf l'étanercept qui est disponible en officine de ville, sous réserve d'une prescription sur un formulaire destiné aux médicaments d'exception. L'administration de l'infliximab ne peut se faire qu'à l'hôpital, puisqu'il s'agit de perfusions, ce qui n'est pas le cas pour les autres molécules qui sont prescrites par voie sous-cutanée à raison de deux injections par semaine pour l'étanercept, de deux injections par mois pour l'adalimumab et d'une injection par jour pour l'anakinra. Hormis

pour ce dernier produit où les règles de surveillance biologiques sont précisées (hémogramme une fois par mois pendant les six premiers mois, puis tous les trimestres), il n'existe pas de directive particulière. En pratique, cette surveillance est cependant appliquée pour toutes les molécules de la classe. Néanmoins, on préconise un contrôle tous les deux à trois mois. Il est conseillé de vérifier la CRP, VS, l'hémogramme et les transaminases.

La surveillance biologique et clinique doit permettre de dépister :

- une **pathologie infectieuse** à pyogènes (notamment des voies aériennes supérieures) et pour les anti-TNF seulement, une tuberculose ou une infection opportuniste. La survenue d'une infection doit alors faire interrompre le traitement, qui ne sera repris qu'une fois qu'elle aura été traitée et guérie, sauf s'il s'agit d'une infection sévère, d'une infection à germes opportunistes ou d'une tuberculose, qui constitueront alors une contre-indication.
- Une **insuffisance cardiaque**, qui doit conduire à un bilan, et éventuellement à l'interruption du traitement.
- Une **dysimmunité**, avec les anti-TNF, en sachant que l'apparition d'anticorps ou d'anti-ADN et d'anticorps anti-TNF est de fréquence variable (15 % d'anti-ADN avec l'infliximab et l'étanercept et 4 % avec l'adalimumab), mais que le développement d'un syndrome clinique, principalement d'un lupus, est rare, l'arrêt du traitement entraînant sa résolution.
- Une **immunisation** avec apparition d'anticorps anti-agent biologique, qui est surtout constatée avec l'infliximab (< 10 % des cas). Celle-ci ne semble cependant pas avoir d'influence sur la réponse thérapeutique.
- Une **réaction au produit**. Il peut s'agir d'une réaction locale au point d'injection, particulièrement avec l'anakinra pendant le premier mois. Dans la grande majorité des cas, ces réactions bénignes ne s'observent qu'au début du traitement et diminuent grâce à l'apport de glace, de corticoïdes locaux, l'administration du produit à température ambiante et l'alternance des sites d'injection. Rarement, elles peuvent nécessiter l'arrêt ou l'espacement des injections. Une réaction générale avec fièvre, frissons, douleurs musculaires peut également être observée au moment de l'injection, surtout en cas d'administration intraveineuse (environ 10 % des cas). Une réaction anaphylactique est en revanche très rare (<1 % des cas). Cela explique la nécessité d'une surveillance pendant les deux heures suivant la fin de perfusion qui doit être lente (au moins deux heures). Ce phénomène surviendrait d'autant plus que l'intervalle entre les injections est grand.
- Une **affection démyélinisante**, qui est une éventualité possible, mais rare, puisque seulement une vingtaine de cas ont été publiés, et de mécanisme inconnu. L'apparition de signes évocateurs doit faire interrompre le traitement et pratiquer un bilan neurologique.

- Un **lymphome**. Si aucune augmentation d'incidence des tumeurs solides n'a été constatée avec les biothérapies, quelques cas de lymphome ont été décrits avec les anti-TNF, en sachant que la polyarthrite rhumatoïde par elle-même augmente le risque de lymphomes.

Enfin, d'autres effets ont été décrits (toxicité hépatique, thrombose, antiphospholipides, troubles de l'humeur, etc.) qu'il faut savoir interpréter en fonction du contexte : polyarthrite rhumatoïde et comorbidités éventuelles.

Si aucune amélioration n'a été obtenue au bout de trois mois, le traitement doit être interrompu. Mais l'échec d'une biothérapie ; qu'elle qu'en soit la raison ne doit pas empêcher son remplacement par une autre, dans les PR sévères où il y a indication de ce traitement. Une étude a montré que dans un cas sur deux, le passage de l'éтанercept à l'infliximab (ou inversement) a été un succès.

Conclusion

Ces dernières années, la polyarthrite rhumatoïde a connu une révolution de sa prise en charge, et de la compréhension des mécanismes de destruction articulaire. Nous sommes entrés dans une nouvelle ère, celle des biothérapies, et ceci grâce aux nouvelles avancées sur la connaissance des différentes cytokines qui entrent dans les mécanismes de lésions.

Ces nouvelles thérapies représentent un espoir considérable pour les personnes atteintes par cette maladie, car elles possèdent une activité très intéressante et permettent de faire régresser certaines lésions, alors que jusqu'ici les traitements empiriques ne faisait que ralentir plus ou moins son évolution.

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant, le rhumatologue devra demander certains examens afin d'affiner et d'orienter son diagnostic, notamment le dosage du facteur rhumatoïde, des anti-CCP, des radiographies des articulations atteintes (entre autre). Si le diagnostic de polyarthrite est posé, grâce aux résultats des examens, et si le patient répond aux critères de l'ACR, il faut mettre en place un traitement rapidement, si possible dans les 3 à 6 mois suivant le début de la maladie.

La prise en charge du patient doit être **pluridisciplinaire**, et mobiliser une équipe spécialisée comportant rhumatologue, kinésithérapeute, assistante sociale, ergothérapeute, diététicien, psychologue...

Le traitement doit être précoce, au mieux avant que les lésions ostéo-cartilagineuses ne soient trop nombreuses. Il s'agit d'un consensus international, en particulier soutenu par les rhumatologues français (Société française de rhumatologie). Les bases du traitement peuvent être schématisées de la façon suivante :

- Le traitement doit être **personnalisé** (sexe, âge, désir de procréation, antécédents, comorbidités, etc.).
- Le traitement n'est pas seulement ou simplement médicamenteux.
- Doivent s'ajouter :
 - les traitements locaux (infiltrations, synoviorthèses, orthèses) ;
 - les mesures générales (repos avec arrêt de travail, chaleur locale, apprentissages de postures d'ergothérapie, rééducation, adaptation de poste de travail) ;
 - la prévention de complications iatrogènes (ostéoporose cortisonique, athérosclérose).

Les stratégies de choix des médicaments sont encore en cours d'étude, pour tenir compte de l'activité de la PR, du patient, de la nécessité d'un contrôle rapide des symptômes et des érosions osseuses.

La nécessité d'un contrôle précoce de l'inflammation synoviale conduit à la mise en route rapide d'un traitement de fond dont l'agressivité doit être en relation avec l'activité inflammatoire de la maladie. Il n'existe **pas de consensus** sur l'utilisation prioritaire d'un traitement de fond par rapport à un autre. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été utilisées.

Des études ont montré l'efficacité de l'**association** d'emblée de plusieurs traitements avec des corticoïdes. Ces traitements peuvent être, par la suite, progressivement diminués, voire arrêtés en fonction de l'amélioration obtenue. Cette stratégie a cependant l'inconvénient d'utiliser d'emblée plusieurs traitements différents et d'exposer ainsi le patient à une intolérance médicamenteuse pour laquelle la responsabilité des différents produits sera difficile à établir.

La stratégie la plus communément utilisée est une stratégie progressive. L'efficacité d'un premier traitement, le plus souvent **méthotrexate** ou **sulfasalazine**, est évaluée à **6 semaines**.

Si la réponse thérapeutique est suffisante, le traitement sera poursuivi le plus longtemps possible, en fonction de la tolérance.

Si la réponse thérapeutique est insuffisante, mais si la tolérance du traitement est bonne, un second, voire un troisième traitement peut être associé. Cette stratégie a l'avantage de conserver l'efficacité même partielle d'un premier traitement, et d'éviter ainsi les poussées inflammatoires susceptibles de survenir à l'arrêt d'un traitement de fond.

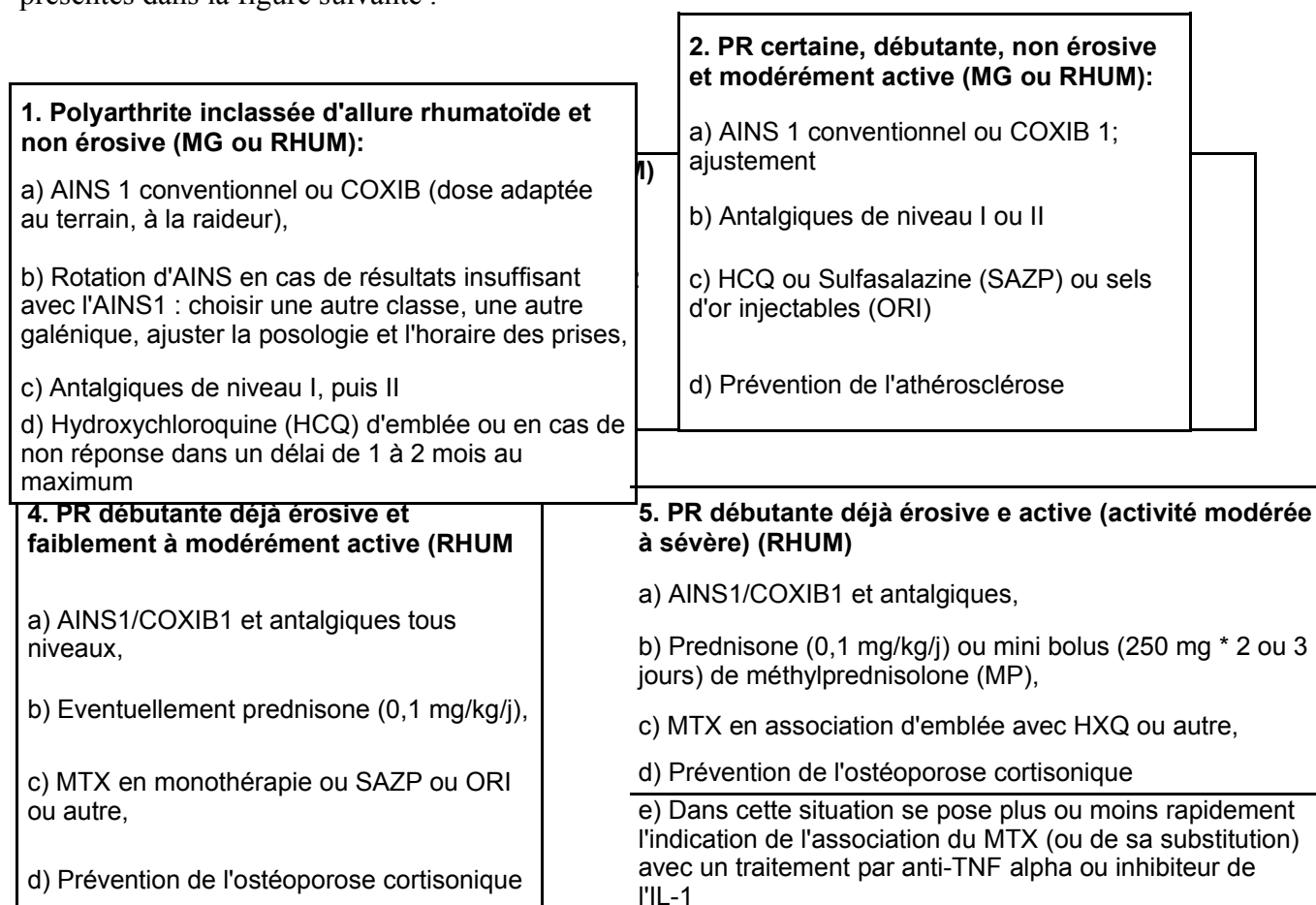
Les associations pour lesquelles l'efficacité et la tolérance sont actuellement les mieux connues concernent l'association de **méthotrexate** avec la **sulfasalazine**, et l'**hydroxychloroquine**, ou l'association **méthotrexate-ciclosporine**.

Devant une polyarthrite **très inflammatoire**, l'association du méthotrexate avec une **biothérapie** peut être également utilisée. Deux agents biologiques doivent être associés avec le méthotrexate dans la PR : l'infliximab car cette association permet de limiter l'apparition d'anticorps dirigés contre la partie murine de la molécule, diminuant ainsi les réactions d'hypersensibilité immédiate, et l'anakinra dont l'efficacité aux doses utilisées n'a été démontrée qu'avec le méthotrexate. L'utilisation de l'étanercept se fait en monothérapie, mais l'association au méthotrexate semble augmenter l'efficacité. L'adalimumab peut être utilisé seul ou en association.

Dans l'état actuel de nos connaissances, certaines associations restent cependant **contre-indiquées** : le léflunomide s'utilise en monothérapie ; l'association des anti-TNF avec l'anakinra est contre-indiquée en raison du risque majeur d'infections.

Devant une polyarthrite inflammatoire, le traitement médical adapté précoce doit être réalisé de première intention. Les traitements locaux (**synoviorthèses** ou réparation chirurgicale) restent indispensables devant une localisation mono- ou oligoarticulaire des synovites inflammatoires.

Des exemples de prise en charge thérapeutique en fonction de l'état clinique du patient sont présentés dans la figure suivante :



MG : médecin généraliste ; RHUM : rhumatologue

Figure 34: exemples de schéma thérapeutique en fonction de la clinique (50)

Cependant, l'administration prolongée des biothérapies par voie générale comporte un risque potentiel d'infection ou de néoplasie. Ainsi, les recherches thérapeutiques s'orientent vers une administration ciblée à l'articulation des agents bloquants le TNF α . Le transfert de gène permet de contourner les difficultés par une production locale de forte concentration de ces molécules thérapeutiques dans l'articulation, sans effet systémique. De nombreux essais sont en cours et certains ont déjà des effets très prometteurs, notamment par la réimplantation de cellules de la membrane synoviale productrice d'IL-1Ra.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **American College of Rheumatology (ACR)**
Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002
update
Arthritis & Rheumatism 2002, 46(2):328-46

- [2] **Arend W.**
The mode of action of cytokine inhibitors
The journal of rheumatology 2002, 29 supplément 65:16-21

- [3] **Back J.F. / Chatenoud L.**
Immunologie 4e édition
Flammarion 2002

- [4] **Berenbaum F.**
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
La revue du Praticien 2003, 53(5):502-506

- [5] **Berenbaum F.**
Les coxibs : espoir et réalité
Revue du rhumatisme 2000, 67(10):877-79

- [6] **Berthelot J.M. / Combe B.**
Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le
traitement des polyarthrites rhumatoïdes
Revue du rhumatisme 2002, 69(1):72-83

- [7] **Boissier M-C. / Bessis N. / Falgarone G.**
Les voies de blocages de l'interleukine 1 dans la polyarthrite
rhumatoïde
Revue du rhumatisme 2002, 69(7):685-88

- [8] **Bonnotte B. / Olsson N-O. / Lorcerie B.**
Le syndrome inflammatoire
La Revue du Praticien 2003, 53(5):489-94

- [9] **Brocq O. / Plubel Y. / Breuil V. / Grisot C. / Flory P. / Mousnier A. / Euler-Ziegler L.**
Switch étanercept-infliximab dans la PR
Presse médicale 2002, 31(39):1836-39

- [10] **Brousse C.**
Les inhibiteurs du TNF alpha
La revue de médecine interne 2003, 24(2):124-26

- [11] **Canasse S.**
Traitement précoce de la PR : deux études avec infliximab
Le quotidien du médecin, n°7369, 24/07/03

- [12] **Clifton O. Bingham**
Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation
The Journal of Rheumatology 2002, 29 supplément 65:3-9

- [13] **Cohen S. / Hurd E. / Cush J.**
Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: result of a 24 weeks multicenter randomized double-blind placebo controlled trial
Arthritis & rheumatism 2002, 46(3):614-24

- [14] **Combes B.**
Inflammation et destruction articulaire au cours de la PR, quelles relations ?
Presse médicale 1998, 27(10):481-83

- [15] **Combes B.**
fiche additive : Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (III)
Traitements anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde
Traité EMC, BU Nantes

- [16] **Combes B.**
Le léflunomide
Revue du rhumatisme 2002, 69 supplément 2: 89-93

- [17] **Dayer J-M**
IL-1 or TNF alpha: which is the real target in rheumatoid arthritis?
The Journal of Rheumatology 2002, 29 supplément 65:10-15
- [18] **De Brandt E.**
PR: étiologie, diagnostic, évolution, principe de traitement
La Revue du praticien 1999, 49:2019-28
- [19] **Devauchelle V. / Cotten A. / Lioté F.**
Apport de l'imagerie au diagnostic d'une polyarthrite débutante
Revue du rhumatisme 2002, 69(2):170-76
- [20] **Doran M.F. / Pond G. / Crowson C.**
Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period
Arthritis & rheumatism 2002, 46(3):625-31
- [21] **Etschepare F. / D'Agostino M.A.**
Apport de l'échographie dans les rhumatismes inflammatoires
Revue du rhumatisme 2002; 69(10-11):992-6
- [22] **Fautrel B. / Chetrel P.**
Interest of anti-TNF treatment in inflammatory and infectious diseases
La revue de médecine interne 2000, 21(10):872-88
- [23] **Flipo R-M. / Lioté F.**
Efficacité et tolérance de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la PR
Revue du rhumatisme 2002, 69 supplément 2:52-59
- [24] **Georges J-B. / Smadja D. / Arfi S.**
Manifestations neurologiques et rhumatologiques liées à l'infection par el virus HTLV-1
Revue du rhumatisme 2003, 70(2):137-44

- [25] **Hackenthal E.**
Paracetamol and metamizol in the treatment of chronic pain syndromes
Schmerz Août 1997, 25;11(4):269-75
- [26] **Hayem G.**
Polyarthrite rhumatoïde
La revue du praticien 2002, 52:2037-48
- [27] **Kahan A.**
Anti-TNF alpha : résultats des essais cliniques
Revue du rhumatisme 2001, 68 supplément 1:20-26
- [28] **Kaiser M-J. / Sany J.**
Les agents anti-TNF alpha dans le traitement de la PR
Annales de médecine interne 2002, 153(1):34-40
- [29] **Marieb 2e édition**
Anatomie et physiologie humaine
De Boeck université
- [30] **Mariette X.**
Inhibiteur du TNFalpha en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathie
Revue de médecine interne 2002, 69(10-11):982-91
- [31] **Masson C.**
DES-DIS d'immunologie
janvier 2001
- [32] **Meyer O.**
16e congrès français de rhumatologie
<http://www.espace-congres-sfr.com/07-Conferences-Flash/2003/004/index.htm>

- [33] **Meyer O.**
La balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la PR
Revue du Rhumatisme 2002, 69(5):182-93
- [34] **Meyer O.**
Devant un rhumatisme inflammatoire, quel auto-anticorps demander et quand ?
Revue du rhumatisme 2003, 70(10):803-17
- [35] **Mignot G. / Sclafer J.**
Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde, des inconnus à long terme
La Revue Prescrire 2000, 211:759-67
- [36] **Miossec P.**
Cytokines et polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie au traitement
La lettre du rhumatologue novembre 2000, supplément au n° 266
- [37] **Nicaise-Rolland P. / Delaunay C. / Meyer O. / Labarre C.**
Les anticorps anti-peptide cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2003, 18:41-45
- [38] **Peltier A.**
Inflammation rhumatismale
Traité de l'appareil locomoteur : 14-013-a-10, 1996, BU Nantes
- [39] **Perdriger A. / Courtillon A.**
Actualité sur la polyarthrite rhumatoïde
Traité EMC électronique 2003, BU Nantes
- [40] **Poubelle P./ Borgeat P.**
Perspectives thérapeutiques de l'inflammation
Médecine/Sciences 2000, 16:917-23

- [41] **Prongué Florence**
thèse 2001
- [42] **Revillard**
Immunologie 4e édition
De Boeck Université, 2001, p219-235
- [43] **Revillard**
Immunologie 4e édition
De Boeck université 2001, p257
- [44] **Rigo C.**
Les résultats du premier antagoniste de l'interleukine 1
Le quotidien du médecin n°7176, 13/09/2002
- [45] **Rigot C.**
Les bénéfices à long terme de l'adalimumab, un anticorps anti-TNF alpha
Le quotidien du médecin. n°7176. juillet 2002
- [46] **Roitt / Brostoff / Male**
Immunologie 4e édition
De Boeck Université 1997
- [47] **Roux C-H.**
La polyarthrite rhumatoïde en France
Le quotidien du médecin, édition spéciale congrès N°20031208 du 08-Déc-2003
- [48] **Sany J.**
La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.
Paris, John Libbey Eurotext, 1999.
- [49] **Sany J.**
Nouvelles biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Revue du rhumatisme 1999, 66(11):625-37

- [50] **Sany J.**
Les bouleversements actuels du traitement de la polyarthrite rhumatoïde
La revue du praticien 2004, 639(18):99-103
- [51] **Sany Jacques**
Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde
La revue du praticien 2003, 53(16):1755-56
- [52] **Serre G.**
Autoanticorps anti-filaggrine/antifibrine (AFA) déiminés. Outre leurs intérêt diagnostique et pronostic, les AFA sont probablement impliqués dans la physiopathogénie de la PR
Revue du rhumatisme 2001, 68(3):201-03
- [53] **Sibilia J.**
Les autoanticorps de la polyarthrite rhumatoïde : intérêt diagnostique, pronostic et évolutif
Revue du rhumatisme 1998, 65e année, 5bis:161-63
- [54] **Silman A-J. / Pearson J-E**
Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis
Arthritis Res. 2002, 4 supplément 3:265-72
- [55] **Thelliez P.**
Les biothérapies dans la PR
Le quotidien du médecin n°7450, 19/12/03
- [56] **Tubiana R. / Menkès C.J.**
Polyarthrite rhumatoïde du membre supérieur.
Masson 1999
- [57] **Van der Heijde D.**
L'association étanercept-méthotrexate ralentit fortement la progression des lésions articulaires de la polyarthrite rhumatoïde
Le quotidien du médecin, édition spéciale congrès n°20031208, 08/12/03

- [58] **Vittecoq O. / De Brandt M. / Achulla E. / Le Loët X.**
Les facteurs rhumatoïdes sont-ils utiles au diagnostic nosologique d'un rhumatisme inflammatoire évoluant depuis moins de 12 mois en l'absence de signes cliniques d'orientation ?
Revue du rhumatisme 2002; 69:135-8
- [59] **Wahle M. / Krause A. / Pierer M. / Hanteschel H. / Baerwald CG.**
Immunopathogenesis oh rheumatic disease in the context of neuroendocrine interactions
Ann N.Y. Acad. Sci. 2002, 966:355-64
- [60] **Wendling D. / Berenbaum F. / Sibilia J. / Trèves R.**
Mise au point sur les traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Annale de médecine interne 2002, 153(1):21-60
- [61] **Wendling D. / Jorgensen C.**
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1
La revue de médecine interne 2002, 23(12):1006-11
- [62] **Zangger P. / Kachurab J. / Bombardièrre C. / Redelmeierd D. / Badleye E. / Bogochf E.**
Evaluation des destructions analysées individuellement au cours de la polyarthrite rhumatoïde : une nouvelle méthode fondée sur celle de Larsen
Revue du rhumatisme 2003, 70(11)
- [63] Novatrex®
Vidal 2003
- [64] <http://agmed,sante,gouv.fr/htm/5/avisct/data/ct021116.pdf>
- [65] http://andar12.free.fr/Pages/AND_pr.htm#traitements
- [66] <http://perso.wanadoo.fr/dms.efsa/fichiers/Cytokines.pdf>

[67] http://www.regeneron.com/investor/press_detail.asp?v_c_id=184

[68] <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>

[69] http://www.wyeth.be/~fr/index_template.asp

Tables des matières

Introduction

PARTIE 1 : description de la maladie

1.Phase d'initiation (48).....	19
2.Phase de recrutement et d'inflammation (2, 14, 32, 48).....	19
3.Phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires. (48).....	22
4.Phase de réparation (48).....	23
5.Clinique (18, 48).....	24
6.Biologique (18).....	25
7.Imagerie : radiographie, échographie et IRM (18, 19, 21).....	25
8.Facteurs immunologiques.....	26
9.Cytologique (48).....	30
10.Evolution clinique	30
11.Évolution radiologique.....	31
12.Le diagnostic différentiel.....	34
13.Atteinte rhumatoïde des mains (touchées dans 90 % des cas).....	35
14.Atteinte rhumatoïde des poignets (touchés dans 90 % des cas).....	39
15.Atteinte rhumatoïde des pieds (touchés dans 90 % des cas).....	41
16.Atteinte rhumatoïde des genoux (touchés dans au moins 50 % des cas).....	42
17.Atteinte rhumatoïde des épaules (touchées dans au moins 60 % des cas).....	43
18.Atteinte rhumatoïde du rachis cervical (atteint dans 60 % des cas).....	44
19.Atteinte rhumatoïde des coudes (touchés dans environ 40 % des cas).....	45
20.Atteinte rhumatoïde des hanches (peu fréquente environ 15 % des cas).....	45
21.Atteinte rhumatoïde des chevilles (rare, moins de 10 %).....	45
22.Arthrite rhumatoïde temporo-mandibulaire (fréquente).....	45
23.Les ténosynovites des mains et des poignets.....	46
24.Les tendinites et les ténosynovites des chevilles et des pieds.....	46
25.Les complications des ténosynovites : Les ruptures des tendons.....	46
26.Les signes généraux.....	47
27.Les nodules rhumatoïdes (de 10 à 30 % des cas).....	47
28.Les manifestations hématologiques.....	48
29.Le syndrome de Felty (environ 0,5 %).....	51
30.La vascularite rhumatoïde.....	52
31.Les manifestations oculaires.....	52
32.Les manifestations neurologiques en dehors d'une vascularite.....	53
33.Les manifestations musculaires.....	53
34.Les manifestations cardiaques.....	53
35.Les manifestations pleuro-pulmonaires.....	54
36.Un syndrome d'hyperviscosité.....	55
37.Les manifestations rénales.....	56
38.L'ostéoporose.....	56
39.Les manifestations cutanées en dehors des lésions de vascularite.....	57
40.Les 8 critères utiles sélectionnés lors de la conférence de consensus OMERACT (Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Trials, 2001) :	58
41.Nombre d'articulations douloureuses à la pression.....	59
42.La douleur globale (jugée sur les dernières 48 heures).....	60

43. Indice de Lee (auto-questionnaire possible).....	61
44. Indices de qualité de vie.....	62
45. Critères de polyarthrite rhumatoïde active.....	64
46. Critères de polyarthrite rhumatoïde en rémission.....	65
47. Le score ACR.....	65
48. Le DAS 28 (Disease Activity Score).....	65
49. Efficacité.....	68
50. Mécanisme d'action.....	68
51. Tolérance (4,35).....	70
52. Posologie et indication.....	72
53. Tolérance (5,60).....	72
54. Limite d'utilisation.....	73
55. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes.....	74
56. Définition d'une faible dose.....	75
57. Efficacité.....	75
58. Tolérance	75
59. La voie intraveineuse.....	76
60. Conclusion	76
61. La D-pénicillamine (DP).....	78
62. La tiopronine.....	79
63. Efficacité	80
64. Tolérance.....	80
65. Efficacité	82
66. Tolérance	82
67. Remarque	83
68. Efficacité (35,48).....	83
69. Tolérance.....	84
70. Efficacité (23, 35,48).....	84
71. Tolérance (6).....	85
72. Efficacité (6, 26, 35, 63).....	86
73. Tolérance (26,35).....	87
74. Supplémentation en acide folique (4,35).....	88
75. Mode d'action.....	88
76. Efficacité	89
77. Tolérance	89
78. Les cellules de l'inflammation.....	93
79. Les médiateurs de l'inflammation (autres que cytokines).....	95
80. L'interleukine 1 (17, 36, 66).....	99
81. Le TNF alpha (36, 66).....	100
82. L'interleukine 6.....	103
83. Antagoniser le récepteur de l'IL-1 : l'IL-1Ra	105
84. Autres voies de blocage (7, 44, 51, 67).....	108
85. Les anticorps anti TNF α	112
86. Les récepteur soluble du TNF α	119
87. Les limites de ces traitements (27, 28, 30, 57).....	124

Conclusion

Liste des figures :

Figure 1: Articulation saine (41).....	7
Figure 2: Articulation rhumatoïde (41).....	8
Figure 3: incidence de la PR de 1955 à 2000 à Rochester (20).....	11
Figure 4: Interaction des cellules présentatrices de l'antigène	17
Figure 5: Représentation du CMH murin et humain (46).....	18
Figure 6: les différentes interactions impliquées dans le processus de destruction (2)...	21
Figure 7: Déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde (46).....	22
Figure 8: représentation d'un pannus articulaire (46).....	23
Figure 9: détection des facteurs rhumatoïdes (43).....	27
Figure 10: différents stades d'érosions osseuses (56).....	33
Figure 11: schéma de la main (29).....	35
Figure 12: déviation d'une main en coup de vent cubital (48).....	36
Figure 13: doigt en forme de boutonnière (56).....	36
Figure 14: doigt en col de cygne (56).....	37
Figure 15: doigt en marteau (56).....	37
Figure 16: déformation en z d'un pouce (48).....	38
Figure 17: déformation en pouce adductus (48).....	38
Figure 18: photo d'un poignet en dos de chameau (48).....	40
Figure 19: schéma anatomique d'un pied.....	41
Figure 20: schéma de l'atlas et de l'axis (29).....	44
Figure 21: mécanisme d'action des AINS.....	69
Figure 22: mécanisme d'action des coxibs (60).....	72
Figure 23: Interactions entre TNF α et ses cellules cibles (49).....	102
Figure 24: mode d'action de l'IL-1 (31).....	105
Figure 25: Effets du TNF α (28).....	111
Figure 26: Obtention d'un anticorps humanisé (11).....	113
Figure 27: Evolution du pourcentage de patient répondeurs selon le critère ACR 20% pendant la première année d'utilisation (27).....	114
Figure 28: Pourcentage de patient répondeurs selon le critère ACR 20% à 54 semaines (27).....	115
Figure 29: Progression radiologique évaluée par le score de Sharp modifié (27).....	116
Figure 30: Représentation du TNF alpha.....	119

Figure 31: résultat de l'étude TEMPO (57).....	122
Figure 32: Résultat étude TEMPO (57).....	123
Figure 33: Résultat étude TEMPO (57).....	123
Figure 34: exemples de schéma thérapeutique en fonction de la clinique (50).....	133

Liste des tableaux :

Tableau 1: taux de prévalence de la polyarthrite dans sept régions Françaises (47).....	10
Tableau 2: exemple d'AINS couramment utilisés.....	68
Tableau 3: corticoïdes à durée de vie courte les plus utilisés dans la PR.....	73
Tableau 4: traitements de fond de la polyarthrite (1).....	78
Tableau 5: effets indésirables du méthotrexate (26).....	87
Tableau 6: liste partielle des gènes inductibles par le NFkB (36).....	98

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, le Directeur de L'U.E.R

MASEK Frédéric

La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge médicamenteuse : l'essor des biothérapies

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune qui touche environ 300000 personnes en France. Cette maladie, d'évolution plus ou moins rapide, se caractérise par des destructions articulaires causées par l'inflammation chronique et la synthèse de médiateurs chimiques qui l'accompagne.

A défaut d'en connaître l'origine, on comprend de mieux en mieux les mécanismes qui conduisent aux lésions anatomiques. Les deux principaux responsables sont le TNF alpha et l'interleukine 1. Cette avancée a permis de voir apparaître sur le marché des produits capables de bloquer spécifiquement ces molécules, ce qui aboutit à des résultats spectaculaires sur la clinique de la maladie. Néanmoins, on ne les utilise qu'en deuxième intention après échec d'un traitement classique, en raison notamment de leur coût très élevé.

MOTS CLÉS :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Anakinra, étanercept, infliximab, adalimumab
- Biothérapies
- Traitement
- TNF alpha, interleukine 1

JURY :

PRESIDENT : Mme ALLIOT A., Maître de conférence de Parasitologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme GRIMAUD N., Maître de Conférences de Pharmacologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mlle ARGAIZ V., Pharmacien à la pharmacie du Sillon, centre
commercial espace océan, 44800 St-Herblain

Adresse de l'auteur : 37 quai de Versailles
44100 NANTES