



POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Syndrome chronique caractérisé par une inflammation non spécifique, habituellement symétrique, des articulations périphériques, pouvant aboutir à la destruction progressive des structures articulaires et péri-articulaires, avec ou sans manifestations généralisées.

(V. aussi ARTHRITE RHUMATOÏDE JUVENILE, Ch. 270.)

Étiologie et pathologie

La cause en est inconnue. Une prédisposition génétique a été identifiée et, dans les populations blanches, elle concerne un pentapeptide dans le locus HLADR b₁ des gènes d'histocompatibilité de classe II. Les facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle. Les troubles immunologiques peuvent être déclenchés par de nombreux facteurs (v. aussi MALADIES AUTO-IMMUNES sous TROUBLES AVEC REACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III, Ch. 148). Environ 1 % de la population générale est touchée, les femmes 2 à 3 fois plus souvent que les hommes. Le début peut survenir à tout âge, mais il est plus fréquent entre 25 et 50 ans.

Les principales anomalies immunologiques qui peuvent être importantes dans la pathogénie comprennent les complexes immuns retrouvés dans les cellules du liquide synovial et au cours d'une vascularite. Les cellules plasmatiques produisent des Ac (p. ex. facteur rhumatoïde [FR]) qui contribuent à la formation de ces complexes. Les lymphocytes qui infiltrent le tissu synovial sont principalement des cellules T helpers, qui peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires. Les macrophages et leurs cytokines (p. ex. le facteur de nécrose tumorale, le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes-macrophages) sont également abondants dans la membrane synoviale pathologique. L'augmentation des molécules d'adhésion contribue à la migration de cellules inflammatoires et à leur rétention dans le tissu synovial. L'augmentation des cellules de revêtement dérivées des macrophages est prédominante avec quelques lymphocytes et modifications vasculaires dans les phases précoces de la maladie.

Dans les articulations affectées de façon chronique, la membrane synoviale normalement mince prolifère en formant de nombreuses villosités et s'épaissit en raison de l'accroissement en taille et en nombre des cellules synoviales bordantes et d'une colonisation lymphocytaire et plasmocytaire. Les cellules bordantes élaborent de nombreux facteurs, dont la collagénase et la stromélysine, qui peuvent contribuer à la destruction du cartilage ; l'interleukine-1, qui stimule la prolifération des lymphocytes ; et les prostaglandines. Les éléments cellulaires infiltrant, initialement périvasculaires, mais qui plus tard s'organisent en follicules lymphoïdes à centres germinatifs, synthétisent de l'interleukine-2, d'autres cytokines, le FR et d'autres Ig. Il y a aussi un dépôt de fibrine, une fibrose et une nécrose. Ce tissu synovial hyperplasique (pannus) peut éroder le cartilage, l'os sous-chondral, la capsule articulaire et les ligaments. Les PN sont peu nombreux dans la synoviale, mais prédominent souvent dans le liquide synovial.

Les nodules rhumatoïdes sont observés chez jusqu'à 30 % des patients, habituellement dans les sites sous-cutanés exposés aux traumatismes (p. ex. la surface d'extension de l'avant-bras). C'est un granulome nécrobiotique non spécifique formé d'un centre nécrotique entouré de cellules mononucléaires disposées en palissade dont les grands axes irradient à partir du centre avec en périphérie une couronne de lymphocytes et de plasmocytes. Une vascularite peut être retrouvée dans la peau, les nerfs ou au sein de nombreux viscères dans les cas sévères de PR, mais elle s'accompagne rarement de manifestations cliniques.

Symptomatologie

Le début est habituellement insidieux, avec une atteinte articulaire progressive, mais peut être aigu, avec une inflammation simultanée de plusieurs articulations. La douleur au niveau de presque toutes les articulations inflammatoires est le signe clinique le plus sensible. L'épaississement synovial, signe d'examen le plus spécifique, touche finalement les articulations les plus atteintes. L'atteinte symétrique des petites articulations des mains (surtout les interphalangiennes proximales et les métacarpophalangiennes), des pieds (articulations métatarsophalangiennes), des poignets, des coudes et des chevilles est caractéristique, mais les manifestations initiales peuvent intéresser n'importe quelle articulation.

La raideur, persistant > 30 min après le lever matinal ou après une période prolongée d'inactivité, est habituelle ; on note aussi une fatigue et un malaise en début d'après-midi. Des déformations, en particulier des rétractions, peuvent se constituer rapidement ; la déviation cubitale des doigts, avec sub-luxation des tendons extenseurs au niveau des métacarpophalangiennes, est une évolution tardive typique. Un syndrome du canal carpien peut résulter d'une synovite du poignet. Une rupture de kystes poplités peut simuler une thrombose veineuse profonde.

Les nodules rhumatoïdes sous-cutanés ne sont habituellement pas une manifestation précoce. Parmi les

autres manifestations extra-articulaires, il faut citer les nodules viscéraux, les vascularites à l'origine d'ulcères des jambes ou de multinévrites, les épanchements pleuraux ou péricardiques, des adénopathies, le syndrome de Felty, le syndrome de Sjögren et l'épisclérite. Une fièvre peut être observée et elle est habituellement peu élevée, excepté dans la maladie de Still de l'adulte, la polyarthrite séronégative voisine de la PR comportant des signes généraux importants.

Examens complémentaires

Les **examens hématologiques** sont utiles. Une anémie normochrome (ou discrètement hypochrome), normocytaire, également observée dans d'autres affections chroniques, est retrouvée dans 80 % des cas ; le taux d'Hb est habituellement > 10 g/dl, mais peut dans de rares cas s'abaisser à 8 g/dl. Une carence martiale surajoutée ou d'autres causes d'anémie doivent être recherchées si l'Hb est < 10 g/dl. Une neutropénie est retrouvée dans 1 à 2 % des cas, souvent associée à une splénomégalie (syndrome de Felty). Une hypergammaglobulinémie polyclonale et une thrombocytose modérées sont parfois observées.

La VS est élevée dans 90 % des cas. Des Ac à la g-globuline modifiée, appelés facteurs rhumatoïdes (FR), détectés par des tests d'agglutination (p. ex. le test de fixation au latex utilise des IgG humaines absorbées sur des particules de latex) qui révèlent la présence de FRiGM, apparaissent dans environ 70 % des cas. Bien que les FR ne soient pas spécifiques de la PR et se retrouvent dans de nombreuses maladies (p. ex. maladies granulomateuses, infections chroniques, hépatite, sarcoidose, endocardite bactérienne subaiguë), un taux élevé de FR aide à confirmer le diagnostic. Dans la plupart des laboratoires, l'agglutination du latex à une dilution de 1/160 est considérée comme le titre seuil compatible avec le diagnostic de PR. Les taux de FR sont également souvent mesurés par néphélométrie (< 20 UI/ml est considéré négatif). Un taux très élevé de FR est de mauvais pronostic et est souvent associé à une maladie évolutive avec nodules, vascularite et manifestations pulmonaires. Le taux peut être influencé par le tt et baisse souvent lorsque l'inflammation articulaire diminue.

Le **liquide synovial**, anormal en période de poussée inflammatoire articulaire, apparaît trouble mais est stérile, de faible viscosité et contient habituellement 3 000 à 50 000 GB/ml. De ces cellules, les PN dominant typiquement, mais > 50 % peuvent être des lymphocytes et d'autres cellules mononucléaires. Des GB avec inclusions cytoplasmiques sont visibles sur les frottis cellulaires frais, mais on les retrouve aussi dans d'autres épanchements inflammatoires. Le taux du complément dans le liquide synovial est souvent < 30 % de son taux sérique. Il n'y a pas de microcristaux.

Sur le plan **radiologique**, au cours des premiers mois d'évolution, seul est visible le gonflement des parties molles. Par la suite, une ostéoporose péri-articulaire, un pincement de l'interligne (traduisant l'atteinte des cartilages articulaires) et des érosions sous-chondrales peuvent être observés. La vitesse d'évolution des signes rx et cliniques est éminemment variable d'un cas à l'autre, mais les érosions peuvent survenir au cours de la première année et signifient une atteinte osseuse.

Diagnostic

L'American College of Rheumatology a proposé des critères simplifiés de classification de la PR (v. TAB. 50-1).

TAB. 50-1. CRITERES REVISES DE DIAGNOSTIC DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE (1987)

4 des critères suivants doivent être présents pour faire le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde :

Raideur matinale de durée ≥ 1 h*

Arthrite de 3 articulations*

Arthrite des articulations de la main (poignet, métacarpophalangienne ou des articulations proximales)*

Arthrite symétrique*

Nodules rhumatoïdes

Facteur rhumatoïde sérique présent, par une méthode positive chez < 5 % des sujets normaux contrôles

Anomalies rx (anomalies rx main typiques de l'arthrite rhumatoïde qui doit comprendre des érosions ou une décalcification d'aspect indubitable)

*Doit être présente ≥ 6 semaines

D'après Arnett FC, Edworthy S, Block DA, et al : « The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. » Arthritis Rheumatism 31:315-324, 1988 ; avec autorisation.

Conçus primitivement comme un outil de communication pour les chercheurs, ces critères peuvent servir de guide au diagnostic clinique.

Presque toutes les autres maladies, causes d'arthrite, doivent être considérées avant de retenir le diagnostic. Certains patients présentant des arthrites cristallines répondent à ces nouveaux critères de PR ; l'examen du liquide synovial aide souvent à exclure ces cas. Cependant, dans certains cas, 2 affections

causes d'arthrites peuvent coexister. Lorsque le diagnostic est incertain, les nodules sous-cutanés doivent être ponctionnés et biopsiés pour différencier les tophi goutteux, les nodules amyloïdes ou d'autres causes.

Le **LED** peut simuler une PR. Le LED peut habituellement être distingué par ses lésions cutanées spécifiques au niveau des zones découvertes, l'alopecie temporofrontale, les lésions muqueuses buccales et nasales, les arthrites non érosives, le liquide synovial contenant souvent < 2 000 GB/ml (prédominance de mononucléaires), la présence d'Ac anti-ADN bicaténaire, d'une néphropathie et la baisse du complément sérique (v. LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ, plus loin). Les Ac antinucléaires et quelques signes cliniques de lupus se retrouvent chez des sujets atteints de PR, par ailleurs absolument typique, justifiant le terme de « syndrome de chevauchement ». quelques-uns de ces cas peuvent correspondre à des PR sévères ; d'autres ont simultanément un LED et une autre connectivité. La périartérite noueuse, la sclérodermie, la dermatomyosite et la polymyosite peuvent avoir des caractères voisins de ceux de la PR.

D'autres maladies systémiques peuvent être la cause de symptômes semblables à ceux de la PR. La sarcoidose, l'amylose, la maladie de Whipple et d'autres maladies systémiques peuvent toucher les articulations ; la biopsie tissulaire aide parfois à différencier ces affections. Le RAA se distingue par le caractère migratoire de l'atteinte articulaire, les antécédents d'infection streptococcique (culture de prélèvements pharyngés ou modification du taux d'ASLO). Les modifications des souffles cardiaques, la chorée et l'érythème marginé sont beaucoup moins fréquents chez l'adulte que chez l'enfant. L'arthrite infectieuse est habituellement mono-articulaire ou asymétrique (v. Ch. 54). Le diagnostic est basé sur l'identification du germe en cause. L'infection peut se greffer sur une articulation déjà touchée par la PR. L'arthrite gonococcique se présente généralement comme une arthrite migratoire pouvant intéresser également les gaines des tendons du poignet et de la cheville et se fixant finalement sur 1 ou 2 articulations. La maladie de Lyme peut survenir en l'absence d'antécédent typique de morsure de tique et de rash ; elle peut être dépistée par la sérologie (v. Ch. 157). Les genoux sont atteints le plus fréquemment. Le syndrome de Reiter (arthrite réactionnelle) est caractérisé par la présence d'antécédents d'urétrite ou de diarrhée ; l'atteinte asymétrique des talons, du rachis, des articulations sacro-iliaques et des grosses articulations des membres inférieurs ; et la présence d'urétrite ; une conjonctivite ; une iritis ; des ulcères buccaux non douloureux ; des balanites circinées ; ou une kératodermie blennorragique de la plante du pied ou d'autres localisations (v. Ch. 51). Les taux du complément dans le sérum et le liquide synovial sont souvent élevés. Le rhumatisme psoriasique est plutôt asymétrique et n'est pas habituellement associé à la présence de FR mais le diagnostic peut être difficile en l'absence de lésion caractéristique de la peau ou des ongles (v. Ch. 51). L'atteinte des articulations interphalangiennes distales et une arthrite mutilante peuvent être évocatrices.

La spondylarthrite ankylosante peut être distinguée par la prédominance chez l'homme, l'atteinte rachidienne et axiale, l'absence de nodules sous-cutanés et l'absence de FR (v. Ch. 51). La goutte est mono ou polyarticulaire avec guérison complète en dehors des crises, au début de la maladie. Une goutte chronique peut simuler une PR (v. Ch. 55). Des cristaux caractéristiques d'urate monosodique, en forme d'aiguille ou de bâtonnet, à biréfringence négative, sont présents dans le liquide synovial et visibles en lumière polarisée (v. aussi Ch. 49). La chondrocalcinose peut être cause d'arthrite aiguë mono-articulaire ou polyarticulaire ou d'une arthrite chronique (v. Ch. 55). Cependant, la présence dans le liquide synovial de cristaux de pyrophosphate de calcium déshydraté à faible biréfringence positive en forme de bâtonnet ou de forme rhomboïde et la mise en évidence à la rx de calcifications au sein du cartilage articulaire (chondrocalcinose) permettent le diagnostic.

L'**arthrose** se localise souvent aux articulations interphalangiennes proximales et distales, aux articulations carpométacarpiennes et métatarsophalangiennes, aux genoux et au rachis (v. Ch. 52). La symétrie des lésions, le gonflement articulaire important (dû principalement à une augmentation de volume osseux) avec quelques signes inflammatoires, l'instabilité articulaire et les géodes sous-chondrales visibles à la rx peuvent prêter à confusion ; l'absence de FR, de nodules et d'atteinte systémique, et le caractère souvent évocateur de l'atteinte articulaire dans l'arthrose avec un liquide synovial contenant < 1 000 à 2 000/ml permettent de différencier l'arthrose de la PR.

Traitement

Pour au moins 75 % des patients, les symptômes s'améliorent avec un tt conservateur au cours de la première année de la maladie. Cependant, 10 % des patients vont se retrouver finalement avec une grave incapacité malgré le tt à plein régime. La maladie conditionne lourdement la vie de la plupart des patients présentant une PR.

Repos et alimentation : le repos complet au lit est parfois indiqué pour une courte période dans les formes graves, au cours des phases évolutives les plus douloureuses. Dans les formes moins graves, des périodes régulières de repos doivent être prescrites. Le port d'attelles permet de mettre l'articulation au repos. Le mouvement articulaire et l'exercice, s'il est toléré, doivent être poursuivis (v. plus loin). Un régime alimentaire normal est habituellement suffisant. Peu de patients présentent des poussées en rapport avec l'alimentation. Il faut inciter les malades à se méfier du charlatanisme en matière de diète. Cependant, une supplémentation d'huile de poisson ou d'huile végétale peut partiellement alléger les symptômes par l'intermédiaire d'une production réduite de prostaglandines.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés : les AINS garantissent un important soulagement symptomatique et peuvent être adéquats comme tt simple de la PR modérée, mais ils ne semblent pas modifier l'évolution à long terme de la maladie.

Les salicylés sont relativement sans danger, bon marché, antalgiques et anti-inflammatoires et représentent la pierre angulaire traditionnelle du tt. L'aspirine (acide acétylsalicylique) est prescrite initialement à la dose de 0,6 à 1 g (2 à 3 cp à 300 mg), 4 fois/j pendant les repas. La posologie est alors augmentée jusqu'à obtention de la dose la plus efficace ou parfois faiblement toxique (p. ex. bourdonnements d'oreilles, diminution de

l'acuité auditive). La dose finale peut varier de 3 à 6,5 g/j (10 à 22 cp à 300 mg). La posologie moyenne nécessaire dans la PR active est de 4,5 g (15 cp). Des anti-acides, du sucralfate, ou des antiH₂ peuvent être administrés entre les repas en cas de signes digestifs modérés sans interrompre l'aspirine. Les comprimés à délitement entérique offrent certains avantages pour les patients porteurs de dyspepsie due à une gastrite ou une hernie hiatale, parce qu'ils sont moins irritants. Cependant, l'absorption n'est pas toujours aussi efficace, et les effets systémiques peuvent encore affecter la muqueuse gastrique. Le Misoprostol 100 à 200 mg 2 à 4 fois/j selon la tolérance, utilisé en association avec l'aspirine (et avec les AINS, décrits plus loin) peut réduire la probabilité d'une érosion et d'un saignement gastrique chez les patients à haut risque, mais il peut provoquer des crampes abdominales et une diarrhée, et ne soulage pas les nausées ou les douleurs épigastriques. Les inhibiteurs de la pompe à protons semblent également diminuer le risque d'ulcères. Les formes à libération prolongée de l'aspirine fournissent parfois un soulagement plus durable chez certains malades et peuvent être prises au moment du coucher, bien que les malades réveillés par la douleur puissent nécessiter une deuxième dose. Les dérivés salicylés non-acétylés tels que le salsalate, et le salicylate de choline magnésium semblent avoir une meilleure tolérance digestive que l'aspirine, et ne diminuent pas l'adhésivité plaquettaire, mais pourraient être des anti-inflammatoires moins efficaces.

D'autres AINS sont utilisés chez les patients qui ne tolèrent pas les doses d'aspirine nécessaires ou chez ceux pour qui une administration moins fréquente offre un avantage important (v TAB. 50-2) ; ces médicaments sont largement utilisés.

TAB. 50-2. TRAITEMENT PAR AINS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Médicament	Dose habituelle	Dose quotidienne max recommandée
Diclofénac	75 mg 2 fois/j ou 50 mg 3 fois/j, 100 mg 1 fois/j retard	150 mg
Fénoprophène	300–600 mg 4 fois/j	3 200 mg
Flurbiprofène	100 mg 2 fois/j ou 3 fois/j	300 mg
Ibuprofène	400–800 mg 4 fois/j	3 200 mg
Indométacine	25 mg de 3 fois/j à 4 fois/j 75 mg 2 fois/j retard	200 mg
Kétoprofène	50–75 mg 4 fois/j, 200 mg 1 fois/j retard	300 mg
Méclofénamate	50 mg 3 fois/j ou 4 fois/j	300 mg
Nabumétone	1 000–2 000 mg/j en doses uniques ou fractionnées	2 000 mg
Naproxène	250–750 mg 2 fois/j	1 250 mg
Oxaprozine	1 200 mg 1 fois/j	1 200 mg
Piroxicam	20 mg 1 fois/j	20 mg
Sulindac	150–200 mg 2 fois/j	400 mg
Tolmétine	400 mg 3 fois/j	1 600 mg

Habituellement, un seul de ces AINS doit être administré à la fois. Les doses de tous les médicaments dont l'administration est flexible peuvent être augmentées toutes les 2 semaines jusqu'à ce que la réponse soit max ou que la dose max soit atteinte. Les médicaments doivent être essayés pendant 2 à 3 semaines avant de déclarer qu'ils sont inefficaces.

Bien que souvent moins irritants que les fortes doses d'aspirine sur le tube digestif, ces AINS peuvent occasionner des douleurs gastriques et des saignements digestifs. Ils doivent être évités au cours de la phase active de la maladie ulcéreuse. Les autres effets secondaires possibles comprennent des céphalées, une confusion et d'autres signes neurologiques centraux, une aggravation d'une HTA, des oedèmes et la diminution de l'agrégation plaquettaire. Comme avec l'aspirine, les enzymes hépatiques peuvent être modérément augmentées. La créatininémie peut s'élever du fait d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales ; une néphrite interstitielle est plus rarement observée. Les patients chez qui l'aspirine provoque de l'urticaire, des rhinites ou de l'asthme peuvent avoir les mêmes problèmes avec les autres AINS. Des agranulocytoses ont été rapportées.

Les AINS agissent en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases et ainsi l'action des prostaglandines. Certaines prostaglandines cyclo-oxygénase1 (**COX1**) dépendantes ont des effets importants sur de nombreuses parties de l'organisme (p. ex. elles jouent un rôle protecteur sur le flux sanguin rénal et sur la muqueuse gastrique). D'autres prostaglandines sont libérées au cours du processus inflammatoire et produites par l'enzyme **COX2**. Les médicaments qui n'inhibent que ou qui inhibent de manière prédominante la COX2 (p. ex. célécoxib, rofécoxib) n'ont pas les effets secondaires typiques des médicaments qui inhibent également l'enzyme COX1.

Médicaments à action lente : le moment optimal pour ajouter au tt des médicaments à action lente a été réévalué, avec un consensus croissant pour que l'utilisation précoce soit indiquée en cas de maladie persistante. Généralement, si la douleur et la tuméfaction persistent après 2-4 mois de maladie malgré le tt par l'aspirine ou d'autres AINS, l'association d'un médicament à action lente ou d'un tt de fond (p. ex. l'or, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, la pénicillamine) doit être envisagée. D'autre part, le méthotrexate, un médicament immunosuppresseur (v. plus loin), est actuellement largement utilisé comme médicament de seconde intention dans les phases précoces.

Les **sels d'or** sont habituellement prescrits en association avec les salicylés ou autres AINS si l'aspirine ou les AINS n'apportent pas un soulagement suffisant ou une suppression de l'inflammation articulaire. Chez certains patients, l'or peut provoquer une rémission clinique et réduire la formation de nouvelles érosions

osseuses. Les préparations parentérales comprennent l'aurothiomalate de sodium ou l'aurothiogluco­se administré en IM à raison de 1 injection/semaine : 10 mg la première semaine, 25 mg la deuxième et 50 mg/semaine par la suite jusqu'à une dose totale de 1 g ou l'obtention d'une amélioration significative. Lorsque l'amélioration max est obtenue, la posologie est progressivement diminuée jusqu'à 50 mg toutes les 2 à 4 semaines. En général une rechute survient en 3 à 6 mois si la chrysothérapie n'est pas poursuivie après la rémission. Les améliorations peuvent souvent être maintenues pendant plusieurs années par un tt d'entretien prolongé.

Les sels d'or sont contre-indiqués chez tout malade présentant une affection hépatique ou rénale importante, ou un trouble de coagulation. Avant de débiter un tt par l'or, le patient devra donc subir un examen d'urines et de sang (Hb, NFS avec numération des plaquettes). Ces examens devront être répétés avant chaque injection pendant le premier mois et avant toutes les 1 à 2 injections par la suite. La présence de l'Ag HLADR3 ou HLAB8 est associée à un risque accru d'atteinte rénale ou d'autres effets secondaires de l'or et de la Dpénicillamine. Les réactions toxiques à l'or comprennent : prurit, dermatoses, stomatite, albuminurie avec ou sans syndrome néphrotique, agranulocytose, purpura thrombocytopénique et aplasie. Les effets secondaires plus rares sont la diarrhée, l'hépatite, les pneumonies et la neuropathie. Une éosinophilie > 5 % et un prurit peuvent précéder un rash et constituent un signe d'alarme. La dermatose est généralement prurigineuse et sa gravité va de la simple plaque eczémateuse à, très rarement, une exfoliation généralisée fatale.

Les sels d'or seront interrompus dès l'apparition d'une de ces manifestations. Les manifestations toxiques mineures (p. ex. léger prurit ou éruption discrète) peuvent être éliminées par la simple interruption temporaire de la chrysothérapie, suivie d'une reprise prudente, environ 2 semaines après la disparition des symptômes. Toutefois, si les signes toxiques progressent, le tt doit être interrompu et une corticothérapie mise en oeuvre. Un corticoïde local ou de la prednisone per os, 15 à 20 mg/j, en doses fractionnées, peut être administré en cas de dermatose aurique modérée ; des posologies plus fortes peuvent être nécessaires en cas de complications hématologiques. Un chélateur de l'or tel que le dimercaprol sera administré à raison de 2,5 mg/kg en IM, jusqu'à 4 à 6 fois/j les 2 premiers jours, puis 2 fois/j pendant 5 à 7 j après une réaction aurique sévère.

Une réaction transitoire avec congestion de la face, tachycardie et malaise peut se produire plusieurs minutes après les injections d'aurothiomalate de sodium, notamment si l'or n'est pas conservé à l'abri de la lumière. Si ces réactions surviennent, l'aurothiogluco­se peut être utilisé, car il ne semble pas provoquer ces réactions nitroïdes.

Un composé aurique oral, l'auranofine 3 mg 2 fois/j ou 6 mg en 1 prise quotidienne, peut être utilisé pendant 6 mois et, en cas de nécessité et de bonne tolérance, augmenté jusqu'à 3 mg 3 fois/j pendant 3 mois supplémentaires. Si la réponse n'est pas favorable, l'auranofine doit être interrompue. Contrairement à l'or injectable, la diarrhée et d'autres symptômes digestifs sont des effets secondaires très fréquents. Les effets secondaires rénaux et cutanéomuqueux semblent plus rares qu'avec l'or en IM mais l'auranofine ne semble pas être aussi efficace que l'or en injection parentérale. Un examen d'urine, la mesure du taux d'Hb et la numération leucocytaire et plaquettaire doivent être faits au moins tous les mois.

L'**hydroxychloroquine** peut aussi contrôler les formes modérément actives de la PR. Les effets toxiques sont habituellement modérés : dermatose, myopathie et opacité cornéenne, généralement réversible. Toutefois des cas de rétinopathie dégénérative irréversible ont été décrits. Un examen ophtalmologique avec étude des champs visuels à l'aide de tests au rouge est nécessaire avant le tt et tous les 6 mois au cours du tt. La dose initiale de 200 mg est administrée per os, 2 fois/j aux repas du matin et du soir et continuée pendant 6 à 9 mois. Le tt sera interrompu si aucune amélioration n'est ressentie au bout de 6 à 9 mois. Si une amélioration notable est obtenue, la posologie peut souvent être réduite à 200 mg/j et poursuivie tant qu'elle est efficace. Des examens fréquents de la vue seront poursuivis.

La **sulfasalazine**, utilisée depuis longtemps dans la rectocolite hémorragique, est de plus en plus utilisée dans la PR (pour laquelle elle avait été initialement synthétisée). Elle est habituellement donnée sous la forme de comprimés à délitement entérique, en commençant par 500 mg/j et en augmentant de 500 mg toutes les semaines jusqu'à 2 à 3 g/j. Une amélioration doit être remarquée dans les 3 mois. Les effets toxiques peuvent comprendre des troubles gastriques, une neutropénie, une hémolyse, une hépatite, et un rash. La surveillance de la numération formule sanguine et biochimique sérique est importante lorsqu'on augmente les doses et parfois pendant leur utilisation.

La **pénicillamine** administrée par voie orale peut avoir une action favorable comparable à celle de l'or et peut être utilisée en cas d'échec ou de toxicité de l'or chez les patients atteints de PR évolutive. Les effets secondaires sont minimisés en commençant à faible dose. Une posologie de 250 mg/j pendant 30 à 90 j est administrée ; la dose est augmentée à 500 mg/j pour une nouvelle période de 30 à 90 j et, en cas de résultats peu probants, jusqu'à 750 mg/j pendant 60 j. Dès que l'état du patient commence à s'améliorer, il ne faut plus augmenter la posologie mais elle doit être maintenue au niveau minimal efficace. Avant le début du tt et toutes les 2 à 4 semaines au cours du tt, la numération plaquettaire doit être contrôlée, ainsi que les urines et la NFS. Des effets secondaires entraînant son interruption sont plus fréquents qu'avec l'or et comprennent une sidération médullaire, une protéinurie, un syndrome néphrotique, d'autres effets toxiques sérieux (dont une myasthénie, un pemphigus, un syndrome de Goodpasture, une polymyosite ou un syndrome pseudo-lupique), un rash et une dysgueusie. Son utilisation doit donc être contrôlée très attentivement et l'administration doit être prescrite et surveillée par un médecin expérimenté.

L'**association de traitement de fond** peut être plus efficace qu'un seul médicament. Dans un essai clinique récent, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, et le méthotrexate utilisés ensemble se sont avérés plus efficaces que le méthotrexate isolé ou les 2 autres médicaments ensemble.

Corticoïdes : les corticoïdes sont les anti-inflammatoires les plus spectaculairement efficaces à court terme ; cependant, leur efficacité clinique dans la PR s'émousse généralement avec le temps. Les corticoïdes ne

semblent pas empêcher l'évolution des destructions articulaires, bien qu'une étude récente suggère qu'ils peuvent ralentir les érosions. Par ailleurs, de graves réactivations suivent la suspension des corticoïdes au cours de la maladie active. En raison de leurs effets secondaires, les corticoïdes ne doivent être administrés qu'après avoir évalué, soigneusement et pendant une longue période, l'action des médicaments moins dangereux. Les contre-indications relatives aux corticoïdes sont l'ulcère gastroduodénal, l'HTA, les infections non traitées, le diabète et le glaucome. Une TB doit être éliminée avant que la corticothérapie ne soit commencée.

Les corticoïdes suppriment efficacement rapidement les manifestations cliniques chez de nombreux patients et peuvent être utilisés dans la poussée de la maladie, pour maintenir la fonction articulaire et permettre la poursuite des tâches quotidiennes, mais les patients doivent être avertis des complications résultant d'une utilisation prolongée. La posologie n'excédera pas 7,5 mg/j de prednisone, sauf en cas de manifestations systémiques graves de la PR (p. ex. une vascularite, une pleurésie ou une péricardite). Les fortes « doses de charge », suivies d'une diminution rapide de la posologie, ne sont en général pas recommandées (bien qu'elles aient été utilisées), ni l'administration 1 j sur 2 car la PR est habituellement trop symptomatique les jours sans corticoïdes.

Les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent faciliter temporairement le contrôle de la synovite locale dans 1 ou 2 articulations particulièrement douloureuses. L'hexacétonide de triamcinolone peut supprimer l'inflammation pour une durée prolongée ; d'autres corticoïdes retard comme l'acétate de prednisolone sont également efficaces. Les phosphates solubles de prednisolone ou de dexaméthasone ne sont pas recommandés en raison de leur élimination trop rapide de l'articulation et de leur très brève durée d'action. La mobilisation excessive des articulations récemment infiltrées, moins douloureuses, peut hâter leur destruction. Les esters de corticoïdes étant de nature cristalline, l'inflammation locale s'accroît transitoirement dans les heures suivant l'injection, dans 2 % des cas environ.

Médicaments cytotoxiques ou immunosup-presseurs : ces médicaments (p. ex. le méthotrexate, l'azathioprine et la ciclosporine) sont de plus en plus utilisés dans le tt des formes sévères, évolutives de PR. Ils peuvent supprimer l'inflammation et permettre une réduction des doses de corticoïdes. Des effets secondaires majeurs sont cependant à redouter, tels qu'une atteinte hépatique, une pneumonie, une aplasie médullaire et un risque oncogène en cas d'utilisation prolongée d'azathioprine. Les malades devront être complètement avertis de ces risques et il leur est généralement conseillé d'être surveillés par un spécialiste.

Au cours d'une maladie active sévère, le méthotrexate peut être utilisé raisonnablement tôt (les bénéfices sont souvent observés en 3-4 semaines). Il peut être administré 1 fois/semaine en une seule prise de 2,5 à 20 mg, en commençant à la dose de 7,5 mg/semaine et progressivement augmenté au besoin. Il est contre-indiqué chez les alcooliques et les diabétiques. Les fonctions hépatiques doivent être surveillées et une biopsie hépatique peut être nécessaire si les tests hépatiques sont anormaux et si le patient a besoin de continuer à prendre ce produit. Une fibrose hépatique cliniquement significative est rare. Une NFS avec plaquettes doit être effectuée régulièrement. Une pneumopathie constitue une complication rare mais parfois fatale. Des récurrences sévères d'arthrite peuvent survenir à l'arrêt du tt. L'azathioprine doit être commencée à la dose d'environ 1 mg/kg/j (50 à 100 mg) sous la forme d'une seule dose per os ou 2 fois/j ; les doses peuvent être augmentées de 0,5 mg/kg/j après 6 à 8 semaines à 4 semaines d'intervalle jusqu'à un max de 2,5 mg/kg/j. Le tt d'entretien doit être réglé à la dose minimale efficace. La ciclosporine est efficace dans le tt de la PR et peut être particulièrement utile en association avec d'autres tt de fond. Les doses ne doivent généralement pas dépasser les 5 mg/kg/j afin de minimiser les effets toxiques sur la PA et sur la fonction rénale. Bien que non approuvé aux USA dans la PR, le cyclophosphamide est également efficace mais utilisé moins souvent du fait d'un risque plus important d'intoxication. L'étanercepte est un antagoniste du tissu necrosis factor qui peut être administré 2 fois/semaine (25 mg s.c.) aux patients qui ont eu une mauvaise réponse à un ou plusieurs médicaments modificateurs de la maladie. D'autres tt expérimentaux (p. ex. inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine-1) font l'objet d'études et sont prometteurs mais non encore disponibles.

Exercice, kinésithérapie et chirurgie : les rétractions en flexion peuvent être prévenues et la force musculaire restaurée plus efficacement après suppression de l'état inflammatoire. Les attelles articulaires réduisent l'inflammation locale et améliorent les symptômes. Avant que le processus aigu ne soit bien contrôlé, des mobilisations passives pour éviter les rétractions seront prodiguées avec douceur dans la limite permise par la douleur. La mobilisation active (la marche et des exercices spécifiques pour les articulations atteintes), destinée à restaurer la masse musculaire et à sauvegarder l'amplitude articulaire, est importante dès que le processus inflammatoire s'atténue, mais ne doit pas entraîner de fatigue. Les rétractions en flexion déjà installées nécessitent parfois des exercices intensifs, des attelles progressives ou des mesures orthopédiques. Des chaussures orthopédiques ou des chaussures de sport avec un bon support du talon et de la voûte plantaire, adaptées à chaque cas, sont souvent utiles ; un coussinet plantaire placé en arrière des articulations métatarsophalangiennes douloureuses permet de minimiser la douleur entraînée par la station debout.

Bien que la synovectomie ne soulage que temporairement le processus inflammatoire, une synovectomie arthroscopique ou chirurgicale peut aider à conserver la fonction de l'articulation si aucun anti-inflammatoire n'a été efficace. L'arthroplastie avec remplacement prothétique des pièces articulaires est indiquée si l'atteinte articulaire limite trop la fonction : la prothèse totale de hanche ou de genou est l'intervention prothétique la plus régulièrement efficace. Les prothèses de hanche et de genou ne permettent pourtant pas de reprendre des activités telles que les sports intenses. La résection d'articulations métatarsophalangiennes subluxées peut grandement faciliter la marche. L'arthrodèse du pouce peut donner une stabilité suffisante pour le pincement. La fusion des os du rachis cervical peut être nécessaire en cas de sub-luxation à C12 avec compression médullaire ou douleur sévère. Un bilan complet des lésions articulaires doit être fait avant de poser toute indication opératoire. La déformation des mains et des bras limite l'utilisation des béquilles au cours de la rééducation ; l'atteinte grave des genoux ou des pieds limite le bénéfice d'une intervention sur la hanche. Des objectifs raisonnables doivent être

programmés pour chaque patient et la restauration de la fonction doit primer sur l'esthétique. La chirurgie peut être entreprise même en phase active de la maladie. Des appareillages ont permis à de nombreux patients atteints de PR sévère de mener les activités essentielles à la vie quotidienne.

