

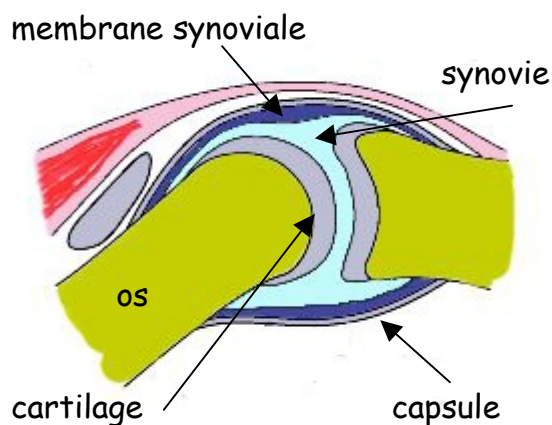
Polyarthrite rhumatoïde

1. Généralités

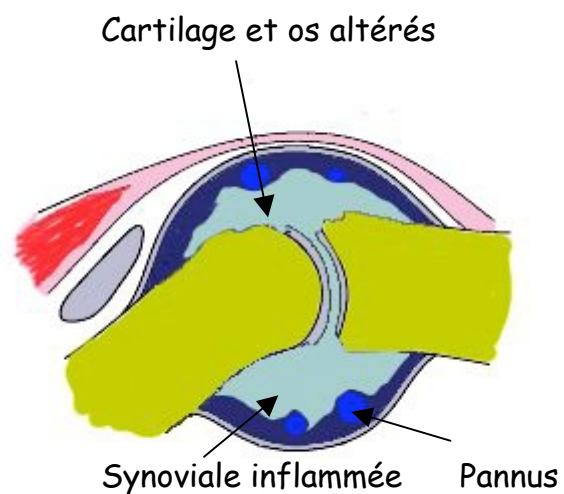
- Le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques évoluant par poussées plus ou moins espacées.
- **Synovite** (= inflammation de la membrane synoviale) **proliférante** des articulations périphériques entraînant des lésions destructives ostéo-cartilagineuses irréversibles
- **Maladie auto-immune** non spécifique (= connectivite) et systémique
- Affection très douloureuse, déformante, invalidante et ankylosante
- 4 femmes / 1 homme, surtout entre 30 et 55 ans
- Environ 200 000 personnes - 8 000 nouveaux cas annuels (env 1% pop)
- Multifactorielle et polygénique

2. Physiopathologie

Articulation normale



Polyarthrite rhumatoïde



• Lésion : pannus synovial

- Inflammation et prolifération de la membrane synoviale : synovocytes abondants par néovascularisation.
- **Amas lympho-plasmocytaire** : infiltration de la membrane par LT, LB, plasmocytes, macrophages, cellules dendritiques.
- Liquide synovial avec hyperleucocytose ($> 200/\text{mm}^3$ dont 50% de PNN) et présence de phagocytes (= PNN qui phagocytent des cellules en voie d'apoptose)
- Destruction des structures voisines : cartilage, os

- **Facteurs favorisants**

- **Facteurs hormonaux** : la femme est plus touchée, la grossesse entraîne une rémission (80 % des cas)
- **Facteurs génétiques** : fréquence de **HLA DR4** (60 % des cas), **HLA DRB1** (20-30 % des cas) et PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase N22)
- **Facteurs environnementaux** : infection virale (rétrovirus ?) ou bactérienne
- **Facteur psychologique** : stress, traumatisme affectif
- Facteur alimentaire : très controversé mais l'expérience chez l'animal suggère une influence de l'alimentation.

1. Phase d'initiation

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Le premier événement pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » en réponse à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines proinflammatoires comme l'IL1, le TNF- α et l'IL6. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR demeurent inconnus. On tend actuellement à incriminer des autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.

2. Phase de recrutement et inflammation

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ceux-ci contribuent ensuite au recrutement non spécifique des LT et polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le TNF- α , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages interagissent in situ avec les LT en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette activation est ensuite amplifiée par les LT CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires.

3. Rôle des cytokines

Les cytokines proinflammatoires jouent un rôle pathogénique clef sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action proinflammatoire, comme le TNF- α , l'IL1 et l'IL6, présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL10, l'IL4, l'IL13, les récepteurs solubles du TNF- α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent bloquer l'action des premières. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également trouvées dans la membrane synoviale : TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) et FGF1 et 2 (*Fibroblast Growth Factors 1 and 2*). Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes.

4. Rôle des lymphocytes B

Des lymphocytes B (LB) sont activés localement par les LT CD4+. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales et du facteur

CPA
LT CD4 naïf
rhumatoïde (FR). Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la PR. Ils interviennent dans les lésions de vascularites par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

5. Rôle des polynucléaires neutrophiles

L'augmentation anormale du nombre des polynucléaires neutrophiles (PN) dans le liquide synovial des sujets atteints de PR, serait due à un exsudat, lui-même favorisé par la production locale de facteurs chimiotactiques, produits de l'activation du complément et de l'activation cellulaire locale. En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et chémokines, les PN infiltrés dans la synoviale produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, dont les métabolites de l'acide arachidonique, qui renforceraient les phénomènes inflammatoires.

6. Angiogenèse – Pannus

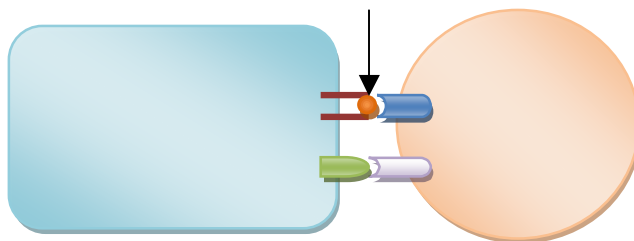
Les lésions observées initialement sont dues à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes. L'atteinte vasculaire, segmentaire ou focale, inclut des microthromboses et une néovascularisation. On note également une hyperplasie des cellules synoviales. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou « pannus », tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

7. Phase de réparation

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF-".

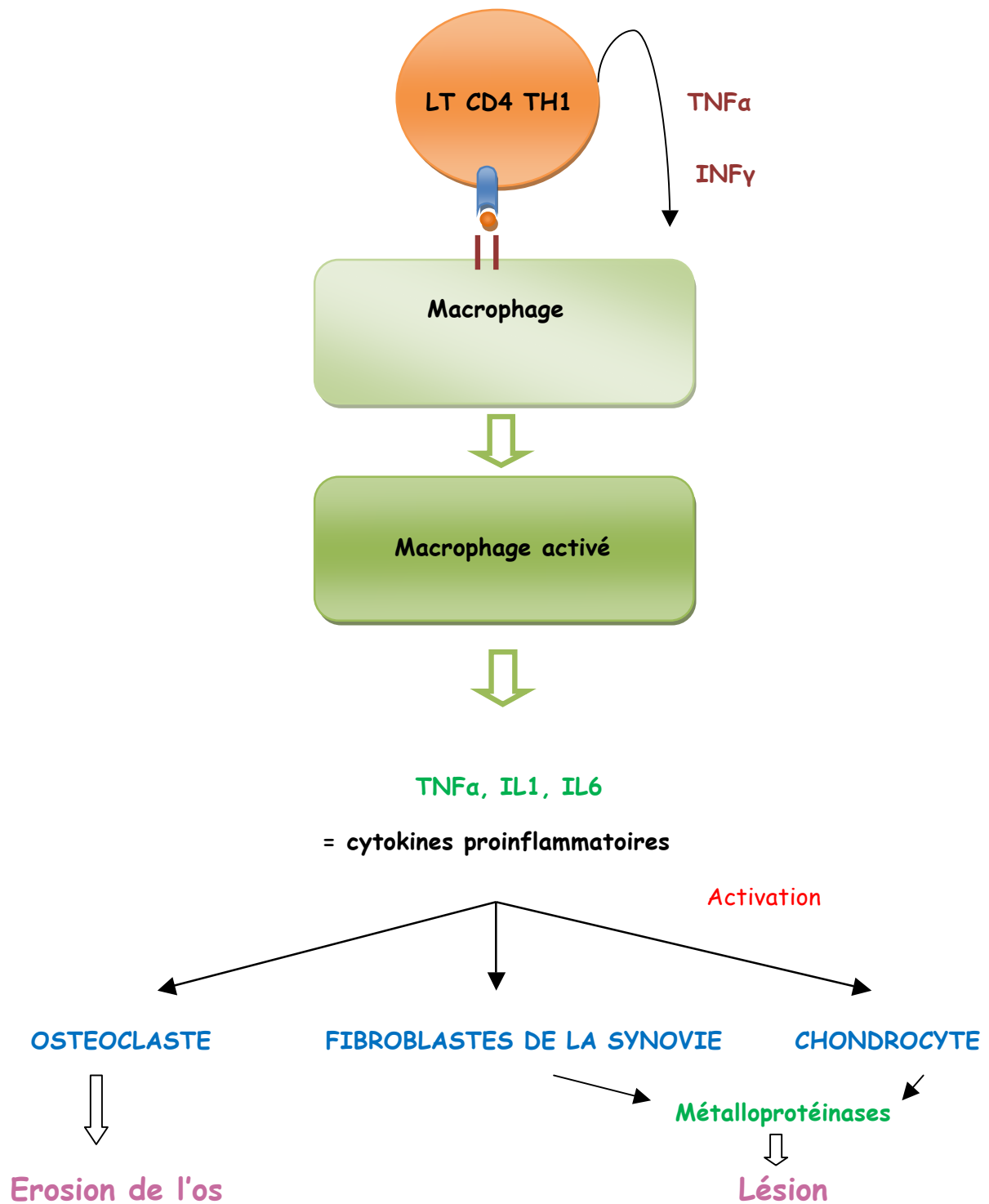
3. Mécanisme immunologique :

Rupture de la tolérance au soi : mise en place de LT effecteurs autoréactifs.

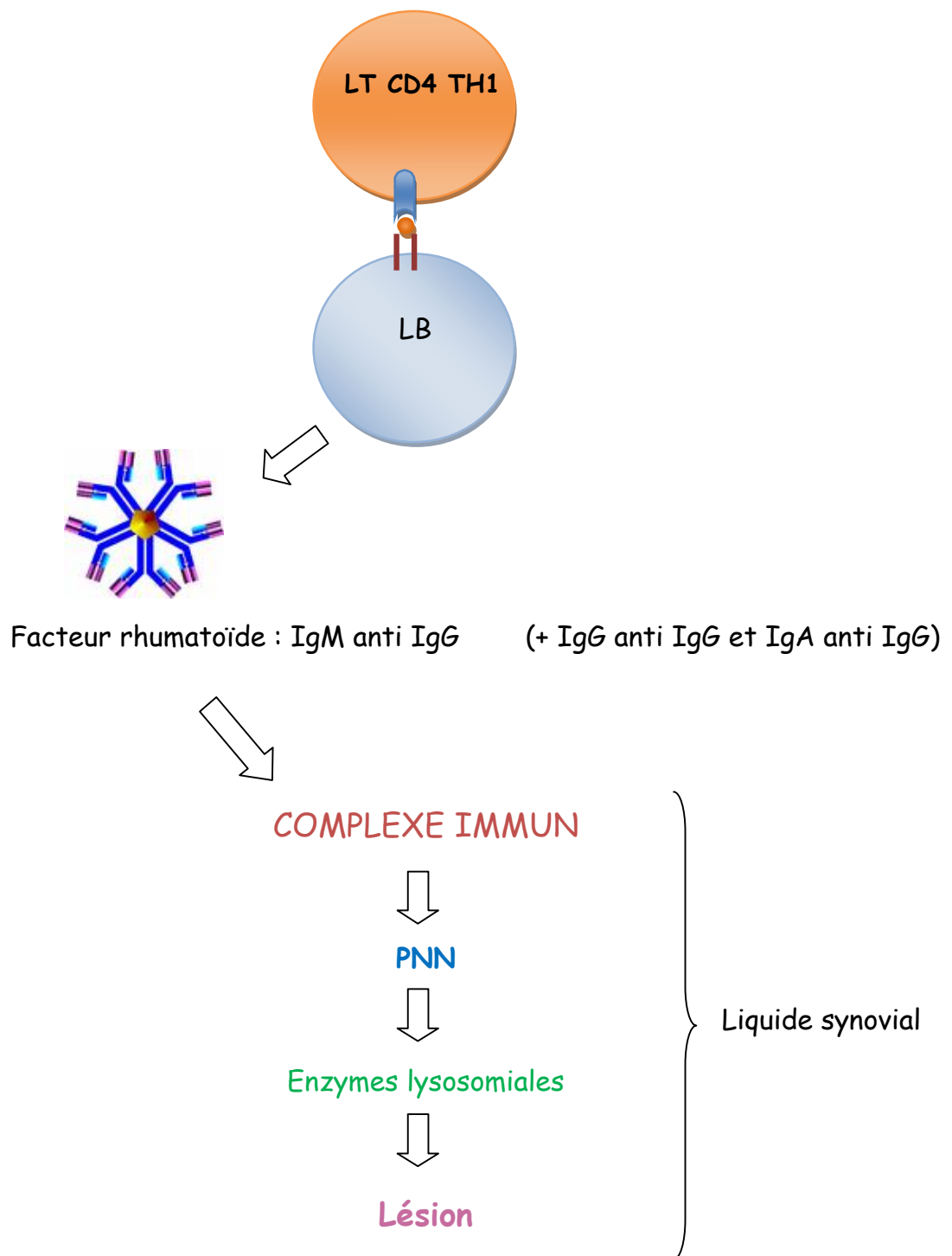


Activation, différenciation et prolifération clonale :

TH1 (et TH17 : amplification du phénomène inflammatoire)



Au niveau de la synovie : les cytokines produites par les macrophages induisent la mise en place de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. Les leucocytes passent alors du sang vers le liquide synovial.



3.1 Implication des complexes immuns (CI)

1) Formation des CI :

- Les FR sériques polyclonaux se combinent avec les IgG monomériques pour former des CI solubles. Les FR sont des Auto Ac anti-Ig G, de trois isotypes possibles: IgA, IgG, IgM, et dirigés contre le fragment Fe des IgG.
- Liaison au niveau du fragment Fe de l' IgG.
- Les CI peuvent être stables ou instables selon les circonstances: types de FR, organes de formation, ...
- Les FR sont synthétisés par les Ly B des ganglions et par la synoviale elle-même à partir du 6ème mois de l'arthrite.

2) Facteurs intervenant dans la production des FR :

- Chez l'homme, on estime à 10% du réservoir B le nombre de clone B capable de produire des FR, sauf que chez l'Homme sain, cette production est réprimée.
- Il a été démontré que les IgG des sujets atteints de PAR ne sont pas normalement galactosylées, ce qui laisse apparaître un nouvel épitope contre lequel l'organisme synthétise des Ac. Toutefois, on observe la même anomalie dans le lupus et la maladie de Crohn.

3) Pouvoir pathogène des CI :

- Les CI activent le complément (Ct) dans la synoviale, d'où diminution du taux de Ct dans celle-ci.
- La cascade du Ct libère les anaphylatoxines C3a vasodilatatrices et C5a chimiotactiques.
- Les macrophages de la synoviale activés sécrètent IL-1 et LKTB4 qui attirent les PN. On a donc un afflux leucocytaire et surtout polynucléaire dans l'articulation. Les PN renforcent la réaction inflammatoire en sécrétant des interleukines: PG et LKT.
- Les PN lysent les tissus grâce au relargage d'enzymes protéasiques et lysosomiales, ainsi que des radicaux libres.

Cliniquement, ce processus se traduit par des poussées inflammatoires aiguës, qui dépendent des infections du patient, de traumatismes ou de conflits psychologiques qu'il a éventuellement endurés.

Contrairement au liquide synovial, le tissu synovial (TS) subit une inflammation chronique:

- Les CPA, activées par les Auto-Ag (AAG), expriment le CMH-II et activent les LyT auxiliaires
- Les LyT auxiliaires produisent du CSF
- Les Macrophages, présents dans le TS sécrètent de l'IL-1, suite à la réception du signal CSF.
- L'IL-1 provoque la sécrétion d'IL-2 et de ses récepteurs sur les LyT auxiliaires.
- Les LyT vont alors synthétiser de l'IFN γ qui fait exprimer le CMH-II sur les macrophages. Et formation d'une boucle d'auto entretien de l'inflammation.

Cette boucle conduit à la production de diverses lymphokines:

- OAF: Osteoclast Activating Factor, qui active les ostéoclastes et conduit à l'ostéoporose ;
- IFN γ engendre la libération de l'IL-1, médiateur de l'inflammation produisant des effets locaux et généraux (fièvre, protéolyse musculaire)
- Des lymphokines causant des nécroses tissulaires.

3.2 Autres facteurs impliqués dans la PAR

1) Lymphocytes B :

Il existe une sous-population particulière dans la PAR: Les LyB CD5+ dits « immatures », spécialisés dans la production d'AAC, et normalement présents en quantité très faible chez les sujets sains.

Dans la PAR, ces LyB sont 10 fois plus abondants et produisent des AAC anti fragment Fc. On pense que la suppression de ces LyB par les LyT est faible chez les sujets PAR+.

2) CMH :

DR4 et DW4 (plus haut y a drb1 ???) sont associés à la PAR. Ce sont des facteurs de gravité de la PAR plutôt que des facteurs génétiques prédisposants.

Mais il n'est pas exclu que certains Ag du CMH-II soient associés à un risque plus élevé de développement d'une PAR.

3) Agents infectieux :

Différents agents infectieux possèdent des homologies de structure avec les Ag du soi:

- La glycoprotéine gp110 de l'EBV avec une séquence peptidique du DR. Il existe, d'ailleurs, un taux d'Ac anti-EBNA plus important chez les polyarthritiques que chez les sujets sains.
- Protéus et DR4

4) Imprégnation tumorale :

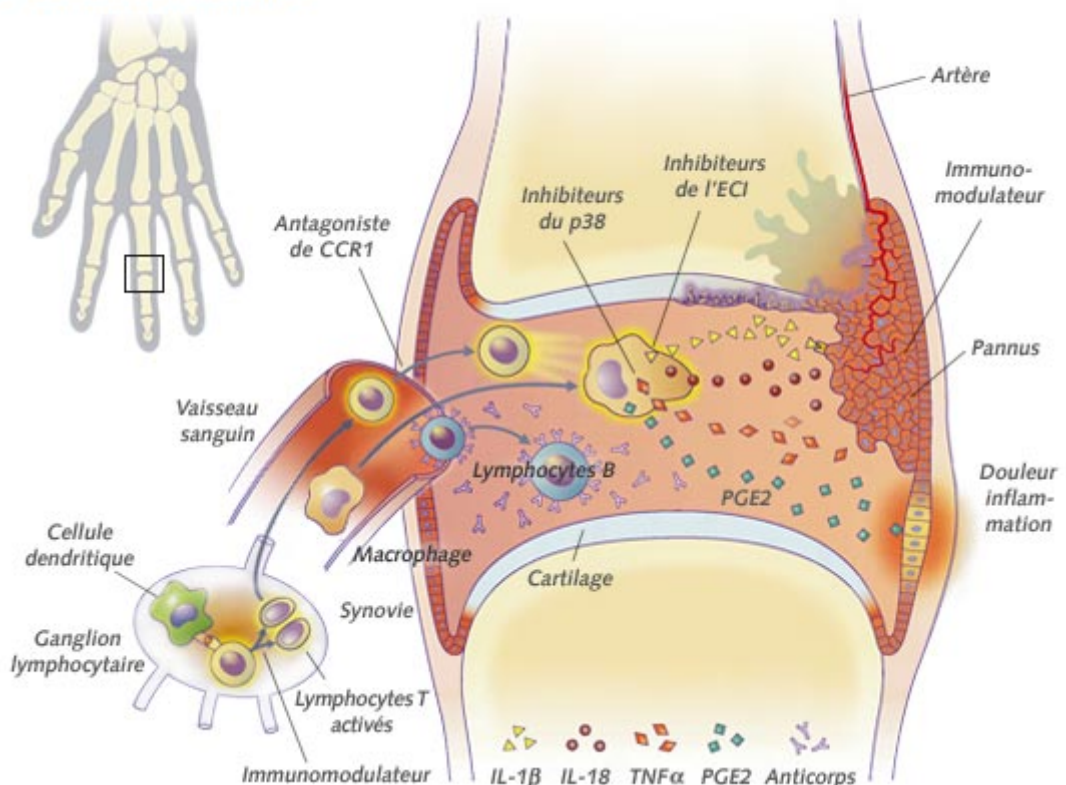
Elle joue un rôle dans l'émergence et/ou la modulation de la maladie

Il existe un métabolisme anormal des hormones surrénaliennes chez les sujets PAR, lié à un déficit en 17-20 desmolase surrénalienne. On ignore si ce déficit est primaire ou secondaire à la pathologie.

A l'heure actuelle, on peut supposer que la PAR, résulte de l'association de plusieurs de ces anomalies.

Synthèse :

Polyarthrite rhumatoïde



4. Clinique

4.1 Phase de début

Habituellement insidieuse et donc difficile à diagnostiquer

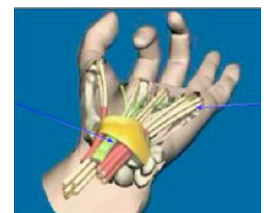
➤ Forme typique

- Oligo-arthrite bilatérale et symétrique (MCP, IPP, poignets, MTP, genoux)
- Douleurs nocturnes, gonflements articulaires
- Enraidissement matinal prolongé



➤ Autres tableaux

- Monoarthrite ou Polyarthralgie
- Syndrome du canal carpien (par ténosynovite des fléchisseurs)
- Asthénie + importante



4.2 Phase d'état (déformante)

- Tuméfactions pluri-articulaires (sauf rachis lombaire, sacro-iliaque, InterPhalangiennes Distales)
- Douleurs avec dérouillage matinal
- Déformations : luxations et sub-luxations
- Atrophie musculaire et Impotence fonctionnelle

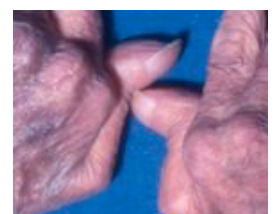
1) Déformations de la main (90 % des cas)

- Saillie anormale de la styloïde cubitale (bosse sur le poignet)
- Tuméfaction et subluxation des MétaCarpoPhalangiennes (aspect typique de dos de chameau)
- Coup de vent cubital des doigts : subluxation des MCP qui induit un mouvement des doigts vers le cubitus.



2) Déformations des doigts

- En maillet (flexion IPD)



- Doigts en col de cygne : hyperextension de l'IPP et flexion de l'IPD (surtout pour 2e et 3e doigts)
- Doigts en boutonnière : flexion de l'IPP et hyperextension de l'IPD (surtout 3e et 4e doigts)
- Pouce en Z : flexion de la MCP et hypextension de l'IPP

3) Déformations des pieds (90 % des cas)

Avant-pied au début puis arrière pied



Alus valgus

4) Autres

- Atteinte du **coude** (40% des cas),
- de l'**épaule** (50 %),
- du **genou** (> 60 %),
- du **rachis cervical** (25-30 %) (subluxation atloïdo-axoïdienne)
- **Ténosynovites** au niveau des mains et des pieds. Gonflement des gaines tendineuses des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts ==> rupture de tendons

4.3 Manifestations extra-articulaires

Elles traduisent lorsqu'elles existent le **caractère systémique** de la maladie:

- Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement
- Adénopathies (20-30 % des cas)
- Nodules rhumatoïdes (10-20 % des cas) : infiltrats lympho-plasmocytaires cutanés = pannus cutané.
- Syndrome Gougerot-Sjogren = Syndrome sec : oeil (xérophtalmie) et/ou bouche (xérostomie) 20-25% des cas
- Appareil cardiovasculaire (< 5 % des cas)



- Atteinte cardiaque : péricardite le plus souvent asymptomatique
- Vascularite (rare) : purpura, nécrose des doigts ou orteils
- Appareil respiratoire : nodule pulmonaire, pleurésie (rare)

4.4 Critères diagnostiques (American College of Rheumatology)

Diagnostic affirmé en présence d'au moins 4 critères / 7

- 1) raideur matinale de plus d'une heure*
- 2) gonflement d'au moins 3 articulations*
- 3) gonflement des poignets, des métacarpo-phalangiennes ou des interphalangiennes*
- 4) gonflement symétrique
- 5) signes radiologiques aux mains
- 6) présence de nodules rhumatoïdes
- 7) présence de facteurs rhumatoïdes dans le sérum

(*) depuis au moins 6 semaines

4.5 Evolution

Variable selon les individus :

- Certaines formes deviennent très vite invalidantes avec une baisse de l'espérance de vie (- 5 à 10 ans environ)
- D'autres permettent une longue survie
- Certains patients ne peuvent plus avoir d'exercice professionnel après 5 ans d'évolution : problème de santé publique.

5 Examens paracliniques

5.1 Radiographie (en retard sur la clinique)

- Déminéralisation épiphysaire, pincement de l'interligne articulaire dû à l'érosion du cartilage
- Erosion des extrémités osseuses, géodes, subluxations



érosion du bord radial



érosion humérale

de la tête du 2ème métacarpien
et de la base de la 1ère phalange

(géode)

5.2 Biologie

1) Bilan biologique

- Bilan inflammatoire : CRP, Pro-calcitonine, Fg, VS...
- NFS : Hyperleucocytose, anémie possible, thrombocytose

2) Recherche du facteur rhumatoïde (IgM anti IgG)

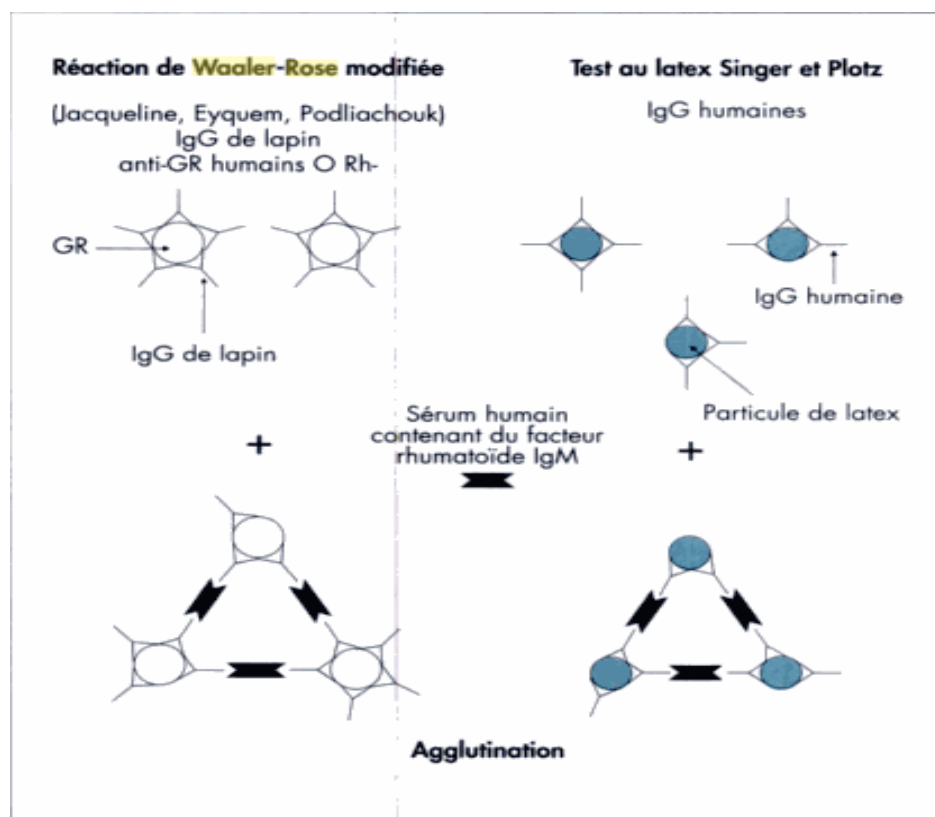
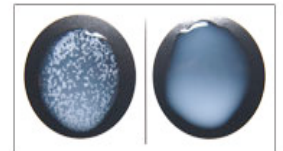
- FR = Ac anti-IgG reconnaissant la partie Fc (en haut y a écrit fe ???!!) des Ig humaines et animales
- Généralement une IgM, mais parfois G, A ou E.

a) Réaction de Waaler Rose

- = technique d'héماغglutination passive :
- IgG lapin sur des GR de mouton + sérum du patient.
- Test positif si agglutination avec un sérum dilué au-delà du $1/32^{\text{ème}}$ ($1/64^{\text{ème}}$)

b) Test au latex (Singer-Plotz)

- = agglutination passive : IgG humain sur des microbilles de latex + sérum du patient
- Test positif si agglutination avec un sérum dilué au-delà du $1/40^{\text{ème}}$ ($1/80$) : test plus sensible que WR, mais moins spécifique.



c) Immunonéphélométrie +++

= immunoprécipitation en milieu liquide + néphélométrie. Quantification possible. Surtout pour les IgG, A et E

d) ELISA

MEE des IgM et IgG ou IgA ou E (Seuil 20 UI/mL). Plus sensible

e) Pertinence

1/ Les FR sont MEE dans 70 à 80% des PR mais rarement dans les 6 à 12 premiers mois de la maladie et dans la PR de l'enfant.

2/ De plus les FR ne sont pas spécifiques de la PR, en effet ils sont également retrouvés dans :

- LED
- Syndrome de Sjogren 80%
- Manifestations infectieuses : rubéole, lèpre, paludisme...
- Sujets âgés sains 20%

→ Le FR n'est pas considéré comme un facteur systématique de pathogénie (peu spécifique)

→ De mauvais pronostic si retrouvé en taux élevé en début de maladie.

3) Recherche d'autres autoAc :

➤ Ac anti-citrulline (par ELISA)

- anticorps antiCCP (peptide cyclique citruliné) **spé de la PAR**
- Arg des protéines sont transformées en citruline
- 2 types d'anticorps :
 - Anti CPP1 (ou CCP ???!!??) : 1^{ère} génération de ligand – sensible 40 à 60% mais + spécifique que le FR
 - Anti CPP2 : 2^{ème} génération, sensibilité 90% et spécificité 95% → Par ELISA
- Ac corrélée ++ avec la sévérité de la maladie.
- Très utile d'un point de vue biologique.

➤ Ac anti nucléaire (/DD)

- Ac anti DNA
- Ac anti EA
- Ac anti cytokératine (ACK)
- Ac antifilagrine (abandonné)

5.3 Liquide synovial (par ponction articulaire)

Cette analyse est rare mais permet de confirmer la nature inflammatoire du liquide et d'éliminer une arthrite infectieuse ou microcristalline.

- Aseptique, sans microcristaux, très cellulaire (Neutrophiles +++)
- Présence de FR et **baisse du taux de complément**

5.4 Biopsie synoviale (+ utile dans les formes oligo-articulaires)

- Prolifération des synoviocytes, dépôts fibrinoïdes
- Infiltrats lympho-plasmocytaires périvasculaires
- Œdème, foyers de nécrose

5.5 Diagnostic différentiel

- LED : absence d'anticorps anti DNA natif dans la PR
- Syndrome Sjogren primitif : présence d'auto anticorps spécifiques d'antigène nucléaire soluble (anti Ro/SSA et anti La/SSB) et absence d'anticorps anti-citrulline

6 Traitements

6.1 Objectifs

- Soulager les douleurs du patient
- Ralentir l'évolution
- Prévenir l'invalidité

6.2 Traitement symptomatique

- **Antalgiques** niveau I ou II OMS
 - **AINS** : INDOCID® (indométhacine), VOLTARENE® (diclofénac), FELDENE® (piroxicam), PROFENID® (kétoprofène)...
 - **Anti-COX2** : CELEBREX® (célécoxib)
 - **Corticoïdes faible dose**: SOLUPRED® (prednisolone), CORTANCYL® (prednisone)
- + injection intra-articulaire si inflammation persistante

6.3 Traitement de fond

1) Méthotrexate

→ Ttt de 1ere intention si PR non sévère et sans CI au MTX.

➤ Spécialités :

- NOVATREX PO cp à 2,5 mg - en prise hebdomadaire.
- METOJECT® SC, IM, IV : seringue préremplie 7,5mg → 25mg

➤ Posologie :

- 5 à 7,5 mg x 1 fois/semaine
- puis augmenter si besoin par paliers de 2,5 à 5 mg jusqu'à 25mg/semaine maximum

➤ Mécanisme d'action :

- = anti folique, inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR)
- inhibition de la néosynthèse des bases puriques et de la thymine, ce qui induit une diminution de la synthèse d'ADN et une diminution de la prolifération des lymphocytes.
- Effet en 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement (rapide).
- Associé à une administration d'acide folique 48h après pour éviter la déplétion → 5mg/semaine de SPECIAFOLDINE® (acide folique).

➤ EI :

- Hépatotoxique, néphrotoxique (précipitation tubulaire)
- Hématotoxique (risque d'anémie mégalo-blastique, leucopénie)
- Risque infectieux
- Troubles digestifs : mucites...
- Troubles pulmonaires → toux → pneumopathies intersticielles
- Troubles neurologiques
- Tératogène (contraception d'au moins 2 mois avant le début du ttt)

➤ **CI :**

- hépatopathie,
- néphropathies,
- leucopénie,
- désir de grossesse, grossesse
- infection.

→ Le traitement peut être maintenu pendant plus de 5 ans.

2) **Sels d'or**

ALLOCHRYSLINE® aurothiopropionatesulfonate de sodium, RIDAURAN® auranofine, (auranofine=PO mais inefficace), quasiment abandonnés car toxicité hématologique et rénale impt.

○ **Action :** Rémission 25 % cas, Faible amélioration clinique

○ **EI :**

- Néphrotoxicité et hématotoxicité
- Erythème, Stomatite (Aphte), Diarrhée
- Purpura thrombocytopénique
- Glomérulonéphrite

3) **Antipaludéens**

PLAQUENIL® hydroxychloroquine : effet modeste, utilisé dans la PR peu évoluée.

○ **Action :** Tardive et Inconstante

○ **EI :**

- Eruption cutanée
- Leucopénie → Surveillance trimestrielle
- Pb Nerveux

4) **Dérivés thiolés**

SALAZOPYRINE® sulfasalazine → le seul encore prescrit (! hyperS !)

TROLOVOL® d-pénicillamine

ACADIONE® tiopronine

○ **Action :** Rémission 60 % cas en 3 mois

○ **Effet II :**

- Pb digestif, cutané
- Anémie hémolytique, Leucopénie → Surveillance
- Thyroïdite, Myasthénie (Maladie Auto-Immune)
- Production Ac bloquant le Médicament (70% cas)

5) **Immunomodulateurs**

- SPECIAFOLDINE® (acide folique)
- ENDOXAN® (cyclophosphamide)
- IMUREL® (azathioprine)
- ARAVA® (léflunomide) → 20 mg/j
 - = dérivé isoxazolé → antipyridinique → Antimétabolite
 - bloque la prolifération des LT activés, actif en 1 mois.

- Efficacité semblable au méthotrexate mais effets indésirables fréquents : troubles digestifs, augmentation des transaminases, leucopénie, HTA, tératogène.
- CHLORAMINOPHENE® (chlorambucil)
- SANDIMUM®, NEORAL® (cyclosporine) : dans les PR réfractaires seulement. EI : IR et hypertension intracrânienne.

Produit / Posologie	Effets indésirables	Surveillance
Plaquenil® attaque 2 à 3 Cp/j en 2 à 3 prises/j entretien 1 à 2 Cp/j en 1 à 2 prises/j 0,18 à 0,54€/j	Rétinopathie	Bilan ophtalmologique Hémogramme Bilan hépatique
Salazopyrine® 4 Cp à 500mg/j Installation progressive par paliers de 500mg/semaine 0,58€/j	Dermatose Pneumopathie	Hémogramme Créatinine Bilan hépatique
Allochrysine® 25 à 100 mg/sem. IM (total 1,2 à 1,5 g) Puis 30 à 100 mg/mois En entretien : fonction tolérance 25 / 50 / 100mg à 4,15 / 4,54 / 5,40€	Dermatose Broncho-pneumopathie	Éviter soleil Créatinine/protéinurie Hémogramme Bilan hépatique
Méthotrexate (Cp2.5mg ou IM) 7,5 à 15 mg/sem. (adapté au terrain) Installation par paliers de 2.5 à 5 mg/sem. (en 4 à 6 sem.) 20Cp / 5.39€	Pneumopathie	Hémogramme Radiographie thorax Bilan hépatique

Produit / Posologie	Effets indésirables	Surveillance
Azathioprine 2 à 3 Cp/jour attaque 3mg/kg/j entretien 1-3mg/kg/j 1-3 prises, aux repas	Dyspepsie Cytopénies ++ Infections ++ Pancréatite + Pneumopathie Hépatite +	Créatinine Hémogramme Bilan pancréatique Bilan hépatique
Corticoïdes Exemple de la prednisone attaque 0.5 à 1.5 mg/kg/j entretien 5 à 15 mg/j 6) Biomodulateurs	Troubles métaboliques (rétention hydrosodée, hypokaliémie, ostéoporose, diabétogène...) Troubles endocriniens (syndrome cushingoïde...) Troubles digestifs <2% Réveil des infections	Tolérance clinique TA Poids Kaliémie Créatininémie Glycémie

➤ **Anti-TNFα :**

- REMICADE® infliximab → Ac Anti TNF alpha
- HUMIRA® Adalimumab → Ac Anti TNF alpha
- ENBREL® étanercept → Récepteur soluble au TNF alpha
- Traitement qui freine ou bloque le processus inflammatoire.
- EI :
 - augmentation du risque infectieux (TB)
 - des affections néoplasiques,
 - MAI.

- Traitements indiqués en association au méthotrexate dans les PR réfractaires (en 2eme intention)
- **Anti-récepteur IL-1** : **KINERET®** anakinra = IL1 RA injecté en SC (non utilisé / PAR)
- **Anti-CD80/86** des CPA : **ORENCIA®** abatacept = protéine de fusion au CTLA4 avec domaine Fc humain. Inhibition des LT.
- **Anti CD20** des lympho B : **MABTHERA®** rituximab , induit une apoptose des LB.
- **Anti IL6** : Tocilizumab



6.4 Traitement local

- **Ponction** articulaire
- **Infiltration** de corticoïdes KENACORT (triamcinolone), effet atrophiant
- **Synoviorthèses** (destruction de la synoviale)
 - Acide Osmique (grosses et moyennes articulations)
 - triamcinolone (petites articulations des doigts)
 - Yttrium 90, Rhénium 186 (chez les personnes âgées)
 - Si R⁺ aux infiltrations de corticoïdes de + de 3 mois

6.5 Chirurgie

- **Synovectomies** (exérèse de la capsule synoviale)
- **Chirurgie fonctionnelle** : réalignement, réparations tendineuses, arthroplasties (arthrodèses, prothèses)
- **But** :
 - Contrôler la douleur
 - Améliorer les fonctions articulaires
 - Prévenir les ruptures tendineuses



Arthrodèse (blocage)



Prothèse genou

7 Rééducation et Mesures orthopédiques

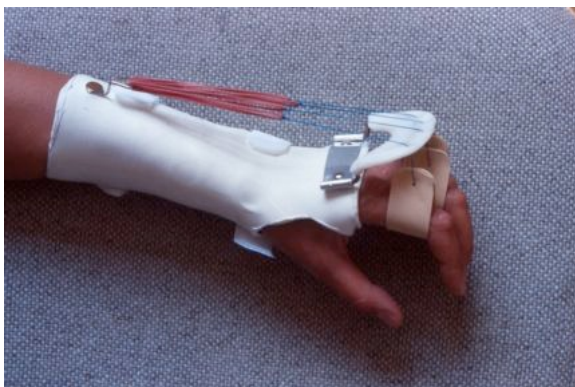
- **Rééducation passive ou active aidée** : massage et mobilisation, électrothérapie pour remuscler + fangothérapie, balnéothérapie (effet antalgique)
- **Ergothérapie**
- **Orthèses** (thermoformable, minerve, genouillère articulée, semelles, chaussures...)



Orthèse de repos
Antalgique prévention déformations



Orthèse correctrice



Orthèse fonctionnelle Dynamique

Stabilisation et correction
Prévention des déformations



Orthèse fonctionnelle Statique

Stabilisation du poignet
Pour favoriser l'utilisation de la main

8 Surveillance

➤ Suivi biologique :

- Bilan préalable (NFS/anémie MTX, bilan rénal, bilan hépatique)
- Puis hémogramme mensuel
- Bilan inflammatoire
- Créat régulière
- Biopsie hépatique après dose cumulée de 1 à 1,5 g
- EAL, diabète / risques CV

➤ Suivi clinique / activité de la maladie :

- Articulations douloureuses, gonflées (NAD, NAG)

- Douleur par EVA, durée de la raideur matinale
- DAS 28, score HAQ
- Recherche de manif extra articulaires
- Radio des articulations tous les 6 mois
- Risques CV

➤ **Suivi d'un ttt par anti TNFalpha → Idem, plus :**

- Biologie :
 - Hémogramme + TA à 1 mois, à 3 mois puis tous les 3 mois (sauf infliximab → lors de chaque perfusion)
- Clinique :
 - Recherche d'EI infectieux
 - Réponse EULAR à 12 semaines
- **Bilan pré-thérapeutique / TNF**
 - Bilan infectieux : IDR, Bilan dentaire
 - Test de grossesse
 - Bilan biologique : NFS, bilan inflammatoire (VS, CRP), bilan rénal, hépatique, ECBU, sérologie hépatites, VIH
 - Bilan clinique :
 - Imagerie : radio des articulations / mains

NB : Si grossesse : AIS en infiltrations, PLAQUENIL®

GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES

1. Définition

On appelle maladies auto-immunes des maladies dues à **l'action pathogène de lymphocytes T et/ou de lymphocytes B spécifiques d'auto-Ag**, c'est à dire d'épitopes ou de peptides faisant partie des constituants naturels de l'organisme. La présence de lymphocytes T et/ou B auto-réactifs est une caractéristique de tout organisme normal. La reconnaissance des constituants du soi n'est donc pas en elle-même pathogène. Pour qu'une maladie auto-immune se développe, il faut que plusieurs facteurs soient réunis. Pour beaucoup d'entre-elles, des **gènes de susceptibilité** ont été identifiés et des **facteurs environnementaux** ont été impliqués. Pourtant, le plus souvent, la plupart de ces maladies sont **d'origine inconnue et de déterminisme multifactoriel**.

Certaines maladies auto-immunes s'accompagnent de la **présence d'auto-Ac spécifiques** dont il n'est pas toujours possible de prouver le rôle pathogène : facteur rhumatoïde (FR) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), Ac anti-thyroglobuline (TG) et anti-thyropéroxydase (TPO) dans les thyroïdites, Ac anti-îlots de Langerhans dans le diabète insulino-dépendant (DID).

D'autres maladies inflammatoires chroniques ne sont pas associées à des auto-Ac de spécificité connue mais semblent plutôt liées à la présence de **lymphocytes T auto-réactifs**. Les principaux exemples sont la sclérose en plaque et les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Malgré la présence d'auto-Ac anti-îlots de Langerhans, la destruction de ces îlots semble due à l'action pathogène de lymphocytes T.

Les maladies auto-immunes humaines sont habituellement classées en **maladies spécifiques d'organes** (ou de tissus) ou **maladies systémiques** (au cours desquelles les organes cibles sont nombreux).

Les maladies auto-immunes systémiques non spécifiques d'organe sont :

- Le lupus érythémateux disséminé (LED)
- La polyarthrite rhumatoïde (PR)
- Le syndrome de Sjögren
- Les anémies hémolytiques
- Les leucopénies et thrombopénies auto-immunes
- La sclérodermie
- Les dermatomyosites et polymyosites

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe sont :

- Glande endocrine :
 - Les thyroïdites
 - La maladie de Basedow
 - L'hypoparathyroïdie
 - La maladie d'Addison
 - Le diabète juvénile insulino-dépendant
- Tractus gastro-intestinal :
 - L'anémie de Biermer
 - La maladie de Crohn

- La rectocolite hémorragique
- Rein : Le syndrome de Goodpasture
- Muscle :
 - La myasthénie
 - Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)
- Œil : Les uvéites
- Peau :
 - Le pemphigus
 - La pemphigoïde bulleuse
 - Le vitiligo
 - (Le psoriasis)
- Spermatozoïdes : Certaines stérilités
- Système nerveux :
 - Le syndrome de Guillain-Barré
 - (La sclérose en plaque (SEP))
- Foie :
 - Les hépatites auto-immunes
 - La cirrhose biliaire primitive

Ces maladies ont en commun plusieurs caractéristiques :

- elles surviennent en général chez des sujets **génétiquement prédisposés** (gènes de susceptibilité en particulier au niveau du CMH)
- leur **évolution est chronique**, progressive par poussées, conduisant à la destruction de l'organe cible
- elles ne sont pas dues à l'action pathogène d'un agent infectieux ou à une réaction allergique bien qu'elles puissent être impliquées dans leur déclenchement
- certaines sont fréquentes (DID, PR), d'autres plus rares, mais leur ensemble représente la **troisième cause de morbidité** dans les pays développés
- leur **traitement** est en général **décevant** ; il repose sur l'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs dont les effets secondaires sont nombreux, limitant leur utilisation aux phases actives, tardives de la maladie et empêchant leur utilisation au début du processus auto-immun lorsque leur efficacité pourrait sans doute être meilleure

2. Mécanismes de la tolérance

La tolérance du système immunitaire vis-à-vis des constituants du soi résulte de **mécanismes centraux** (thymus et moelle osseuse) et **périphériques**. Elle concerne les **lymphocytes B et T**. Une rupture de tolérance vis-à-vis d'une molécule endogène est un facteur favorisant l'émergence d'une maladie auto-immune même s'il ne s'agit généralement pas d'une cause suffisante pour déclencher la maladie.

2.1 Tolérance des lymphocytes T

Au cours de leur **différentiation thymique**, les cellules double positives CD4+/CD8+, précurseurs des lymphocytes T, subissent d'abord une **sélection positive** au cours de laquelle ne survivent que les cellules capables d'interagir avec les molécules HLA du soi, portées par les cellules épithéliales thymiques. Les autres cellules meurent par apoptose. Une 2^{ème} étape dite de **sélection**

négative permet ensuite l'élimination par **apoptose** des précurseurs des lymphocytes T auto-réactifs. Il s'agit des cellules capables de reconnaître avec une forte affinité un complexe entre un peptide issu d'une molécule endogène et une molécule HLA du soi, porté par une cellule présentatrice d'Ag au niveau de la jonction corti-médullaire thymique. Cependant, il existe des tels complexes qui ne seront reconnus par le précurseur T qu'avec une faible affinité. Dans ce cas, la cellule pourra survivre et migrer en périphérie via la circulation sanguine, mais elle aura perdu sa capacité de prolifération. Il s'agit du phénomène d'**anergie cellulaire**. Les cellules anergisées pourront être réactivées dans les conditions particulières d'inflammation. **La réversibilité de l'anergie** peut expliquer l'apparition de clones lymphocytaires T potentiellement dangereux en périphérie.

De plus, un grand nombre de peptides du soi demeurent ignorés au cours de la sélection thymique car ils ne sont pas présents en surface des cellules présentatrices d'Ag du thymus. Ces peptides sont issus le plus souvent d'Ag exprimés exclusivement au sein d'un tissu et n'existant pas sous forme soluble. Ce type de peptides induit une tolérance immunitaire par **ignorance**. Ceci explique la présence, au niveau périphérique de lymphocytes T exprimant des TcR spécifiques de ces peptides.

Ces 2 modes de tolérance (anergie et ignorance) expliquent que la présence de lymphocytes T auto-réactifs chez l'individu normal ne soit pas forcément délétère et qu'elle ne soit pas suffisante pour induire une maladie auto-immune. L'absence d'apparition d'une maladie auto-immune chez un individu sain, malgré la présence de lymphocytes T auto-réactifs, semble en partie liée aux phénomènes de **suppression active** qui s'établissent au cours de la réponse immune et qui participent à sa régulation. D'abord pour qu'un lymphocyte spécifique d'un Ag cellulaire atteigne sa cible, il doit passer au travers de l'endothélium vasculaire, ce qui n'est possible qu'en cas de lésion, au cours d'un processus inflammatoire ou traumatique. Ensuite, la seule interaction TcR/HLA/peptide ne suffit pas à entraîner l'activation et la prolifération des lymphocytes T. La présence de co-sinaux (B7, CD40) est également nécessaire. Il faut donc que le peptide spécifique soit présenté par (ou à proximité d') une cellule présentatrice d'Ag ou que les cytokines pro-inflammatoires aient induit l'expression de ces différentes molécules sur la cellule cible. Enfin, il existe différents types de « cellules suppressives », les unes naturelles (cellules NK), les autres spécifiques de l'Ag (lymphocytes CD4+ ou CD8+). Ces cellules produisent des cytokines qui inhibent la présentation de l'Ag aux cellules effectrices (IL4, IL10, TGF- β).

2.2 Tolérance des lymphocytes B

Plusieurs mécanismes interviennent dans l'acquisition de la tolérance au cours de la différenciation des lymphocytes B dans la moelle osseuse ou les organes lymphoïdes secondaires. Des Ag peuvent induire l'apoptose des cellules B en l'absence d'interaction concomitante avec un lymphocyte T helper. Les Ag solubles peuvent entraîner l'**anergie** de ces lymphocytes B.

3. Maladie auto-immune par activation de lymphocytes T auto-réactifs

3.1 Immunisation par un Ag tissulaire en présence d'adjuvant

Différents modèles animaux permettent d'induire une maladie auto-immune par immunisation par un Ag tissulaire en présence d'adjuvant. Ils montrent que le développement de la maladie est sous le contrôle du CMH et qu'il dépend de cytokines produites par les lymphocytes T de type Th1 ou Th2.

Ainsi, une encéphalomyélite allergique expérimentale, dont les symptômes rappellent ceux de la SEP humaine peut être induite chez certaines souches de souris par injection de la protéine basique de la myéline (ou d'extrait total de cerveau) en présence d'adjuvant. Selon le CMH de l'animal, la maladie induite sera aiguë ou chronique récidivante. Elle est transmise à des animaux syngéniques par les lymphocytes T ou des clones T CD4+ de type Th1 spécifiques de l'Ag (démontrant le rôle pathogène de ces cellules).

Un autre modèle est celui de l'arthrite au collagène de type II humain. Chez la souris DBA/2, l'immunisation par cette protéine induit une maladie proche de la PR humaine. L'atteinte articulaire est médiée par les lymphocytes T de type Th1. De façon intéressante, on prévient la maladie par injection concomitante d'IL4 et on l'accélère par injection d'IFN γ (ce qui a permis de démontrer le rôle des cytokines).

3.2 Rôle des micro-organismes

Les micro-organismes peuvent **induire des co-signaux** (cytokines, molécules d'adhésion) nécessaires à l'activation de clones T auto-réactifs, au cours de la **réponse inflammatoire** qu'ils provoquent. C'est ainsi que l'on explique l'induction de maladies auto-immunes par immunisation en présence d'adjuvant complet de Freund.

De plus, les infections virales peuvent **augmenter l'expression des molécules HLA de classe II** par les cellules présentatrices d'Ag, grâce à une production d'IFN γ . Ceci a pour effet d'augmenter l'efficacité de présentation de certains peptides des clones T auto-réactifs.

Enfin, certains micro-organismes possèdent des séquences peptidiques présentant de fortes homologies avec des peptides du soi, qui seront reconnues par les clones T auto-réactifs correspondants. Il s'agit du phénomène de **mimétisme moléculaire**. Ce processus est mis en cause en particulier dans le RAA survenant après infection par un streptocoque (une réaction croisée aurait lieu entre la protéine M du streptocoque et une peptide dérivé de la myosine).

4. Maladie auto-immune par activation de lymphocytes B auto-réactifs

On peut provoquer chez certaines souches de rats une activation polyclonale de lymphocytes B et un syndrome auto-immun systémique par injection de chlorure de mercure. Chez ces animaux, on observe une hyperproduction d'IgE et une production accrue d'IL4 par les lymphocytes T CD4+ Th2. Au contraire, dans une souche non sensible au chlorure de mercure, il n'y aura pas de production accrue d'IgE, mais une stimulation des lymphocytes T CD4+ Th1, non producteur d'IL4. Cette expérience souligne la susceptibilité génétique aux maladies auto-immunes et la nécessaire coopération T/B dans la production d'(auto-)Ac. Elle montre également que le profil de cytokines induit par un même peptide peut varier d'un individu à un autre, selon les allèles du CMH.

5. Rôle du CMH et la présentation de l'Ag

De nombreuses maladies auto-immunes ont une fréquence nettement augmentée chez les sujets porteurs de certains haplotypes HLA par rapport à la population générale. On définit ainsi pour chaque maladie un **risque relatif**. Certains allèles HLA sont associés à un profil particulier de réaction inflammatoire chronique vis-à-vis de micro-organismes ou d'Ag inconnus. C'est le cas de HLA B27, fortement associé à de nombreuses pathologies auto-immunes comme la spondylarthrite ankylosante ou certaines uvéites auto-immunes, qui apparaissent de façon idiopathique ou

secondairement à une infection. Dans le cas de la PR on distingue la PR de l'adulte associée à HLA-DR4 (RR = 3.8), de la PR juvénile associée à HLA-DR8 (RR = 3.6).