

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 24.7.2012

Hôpital cantonal de Genève

[Update on rheumatoid arthritis](#)

Prof. C. Gabay

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie autoimmune qui touche plutôt les femmes, entre 40 et 60 ans, mais il y a des exceptions et elle peut se voir pour la 1^{ère} fois aussi bien à l'adolescence qu'à 80 ans...

On pensait que les africains étaient moins touchés que les caucasiens, mais ce n'est pas sûr...et il est probable qu'aucune ethnie ne soit épargnée.

A part la douleur et l'inflammation, la gravité de la PR réside dans les érosions puis la destruction des articulations, avec perte de fonction et perte de leur emploi chez 30% des patients après 10 ans.

Ce qui est nouveau et actuellement bien établi, c'est l'augmentation de la mortalité en particulier, de la mortalité cardiovasculaire et de l'augmentation des infections à cause de la maladie mais aussi des traitements immunosuppresseurs qui l'accompagne.

Le fait d'avoir une PR est un facteur de risque cardiovasculaire équivalent au diabète de type II.

La maladie autoimmune précède les manifestations cliniques. Parfois ça tourne bien et l'évolution est vers une résolution, parfois ça tourne un peu mal et l'évolution va vers l'inflammation et les douleurs, mais ça reste bénin, et parfois ça va franchement pas bien et il y a une destruction articulaire et des complications systémiques.

On aimerait bien empêcher le passage d'une forme bénigne vers une forme destructrice, et c'est pour cela que certains groupes s'intéressent au tout début de l'autoimmunité, même avant l'apparition de l'inflammation.

Les 2 marqueurs les plus fréquemment utilisées sont le facteur rhumatoïde qui est sensible mais peu spécifique (70-80%) et que l'on retrouve aussi dans certaines infections et tumeurs.

L'autre marqueur c'est les antiCCP pour «Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés», qui eux sont beaucoup plus spécifiques de la PR.

On a donc remarqué que plusieurs années avant les 1^{ère} manifestations cliniques, les antiCCP sont là (comme le FAN dans le lupus), et tout le monde ne va pas développer une PR par la suite.

Ce sont plutôt ceux qui génétiquement prédisposés, possède le HLA-DRB1, ceux qui fument, ou qui présentent une parodontite à Porphyromonas gingivalis, et peut être une certaine constellation hormonale (vu que les femmes sont plus touchées).

En Europe le fait d'avoir le HLA DR et de fumer a un effet non pas additif mais synergique pour développer une PR.

Au Cameroun, la situation serait légèrement différente, peut-être parce que les anticorps sont légèrement différent d'une part et que les femmes fument moins, d'autre part...

Les cellules concernées par l'autoimmunité sont le lymphocyte T, le lymphocyte B qui devient plasmocyte et producteur d'anticorps, le macrophage activé par le complexe immun ou le lymphocyte T activé, et qui va libérer des cytokines comme le TNF alpha, l'IL1, l'IL6 avec comme conséquence la destruction du cartilage et l'activation des ostéoclastes (via le RANKL).

L'objectif du traitement, pour le patient, est de diminuer douleur et raideur; pour le médecin il faut mettre le patient en rémission et prévenir les complications articulaires, cardiovasculaires, tumorales (lymphomes) et autres vasculites...

Pour mesurer l'effet du traitement il existe une échelle d'évaluation : Disease Activity Score (DAS), qui se base sur :

- le nombre d'articulations douloureuses
- le nombre d'articulations tuméfiées
- la VS ou la CRP
- une estimation allant de 1-10 par le patient sur son état général

On considère que si le total est > 5 , la maladie est active

Si $< 2,6$ le patient est en rémission

Entre deux : que l'activité de la maladie est faible à moyenne.

Pour le traitement, il existe les Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (DMARD)

- synthétiques, comme le Methotrexate (MTX)
- biologiques, comme les antiTNF
- les «signaling inhibitors» (dont on va parler après)

Classiquement on commence par le MTX, (ou le leflunomide ou sulfasalazine en cas d'intolérance), pendant 6 mois.

Si le score DAS montre une rémission on en reste là, sinon on ajoute un antiTNF.

Il y a 5 antiTNF sur le marché. 4 sont des anticorps monoclonaux (MAB comme Infliximab, Adalimumab etc...), et 1 est un le récepteur soluble du TNFalpha, c'est l'Etanercept.

En cas d'inefficacité d'un DMARD synthétique, c'est mieux de combiner un synthétique avec un biologique que de remplacer le synthétique par le biologique. Ainsi on trouve souvent l'association de MTX avec un biologique.

Les DMARDs biologiques sont sensés diminuer l'impotence, être efficace sur les formes tardives et précoces, empêcher la progression vers une forme plus

invalidante, augmenter la qualité de la vie et diminuer les complications cardiovasculaires à long terme.

Il y a un prix à payer pour cela, et c'est le risque infectieux qui est modérément augmenté (+ 1,28) avec surtout une augmentation des infections cutanées (+ 4,28).

Les bactéries concernées par les complications infectieuses sont :

- M. tuberculosis
- Legionella
- Listeria
- Salmonella
- M. fortuitum

En ce qui concerne les différents antiTNF, l'infliximab est celui qui fait le plus de problèmes, en particulier sous forme de réactions allergiques, car c'est un anticorps chimérique à moitié humain et à moitié murin (souris) ce qui explique la fréquence majeure de réactions allergiques.

Parmi les nouvelles molécules d'une nouvelle classe de «signaling inhibitors» il faut citer l'Abatacept qui est une molécule qui bloque l'activation du lymphocyte T, et le Tocilizumab qui est un anticorps du récepteur de surface et du récepteur soluble de l'IL6, donc qui bloque l'action de l'IL6.

Actuellement ce sont des molécules qui sont proposées lorsque le patient a reçu un antiTNF auquel il n'a pas répondu.

En dernière instance il y a encore le Rituximab qui est un antiCD20 donc un anti lymphocyte B et qui marche surtout chez les patients doublement séropositifs c'est-à-dire avec Facteur et antiCCP positifs.

Pour conclure on se rappellera qu'il faut obtenir une rémission avant que le patient perde son emploi parce que ses articulations sont «grillées».

Les DMARDs ont changés la prise en charge, mais le médecin de 1^{er} recours doit savoir se méfier des infections et les rechercher.

Il faut savoir qu'après 3 ans, 50% des patients ne prennent plus leurs médicaments soit par ce qu'ils ne sont plus efficaces soit parce qu'il faut les combiner avec d'autres ...

La prise en charge de la PR reste une affaire de spécialiste, et une fois de plus comme j'ai coutume de conclure, «ça devient de plus en plus compliqué»...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan

ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch