

Rhumatismes inflammatoires chroniques

Dr Peggy BELE- PHILIPPE
Service de rhumatologie
CHRU de LILLE

ARTHRITE : Définition

- **Arthrite**=affection inflammatoire aiguë ou chronique touchant une articulation (mono, oligo, poly)
- **Arthrose**=affection chronique dégénérative non inflammatoire des articulations (cartilage).

La Douleur

- **Douleur inflammatoire**

1. Réveils nocturnes
2. Dérouillage matinal
3. S'atténue dans la journée
4. Gonflement, rougeur, chaleur

La douleur

- **Mécanique**

1. Lors de la mise en fction de l'articulation
2. Augmentent dans la journée et à l'effort, diminuent ou disparaissent au repos.
3. Pas de réveils nocturnes (DM bref)

Étiologies des Polyarthrites

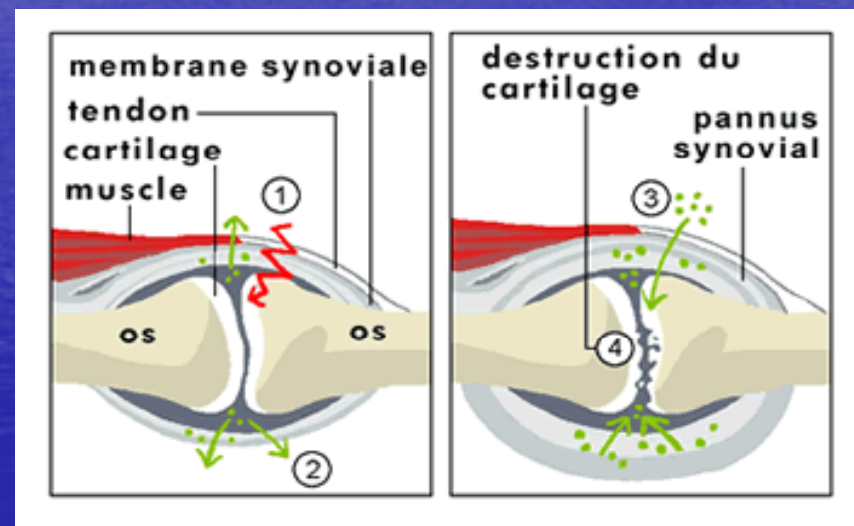
- **Infectieuses** (septicémie, endocardite..) Bactériennes , virales (HB A HIV Parvo)
- **Micro cristalline** (goutte, chondrocalcinose)
- **Rhumatismes inflammatoires** (PR)
- **Réactionnelles** (chlamydia,yersinia...)

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- 0,3% 0,8 population
- 3 F / 1H
- 50 ans
- Origine ?

Auto I, F familiaux,
environnement...

- 300 000 malades en France



Lésion élémentaire= la synovite inflammatoire

PHYSIOPATHOLOGIE de la PR

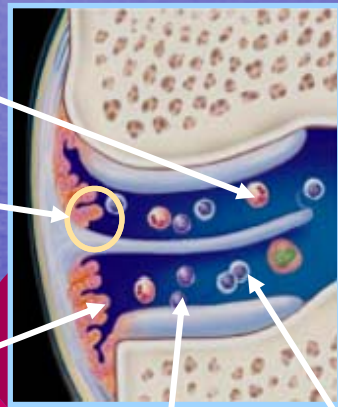
- Synovite inflammatoire liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire avec activation des LT
- Phases
 - 1 initiation
 - 2 recrutement cellulaire et inflammation
 - 3 prolifération synoviale
 - 4 destruction de l'articulation
- Participation de l'immunité innée et adaptative

Physiopathologie de la PR au niveau articulaire :
La Polyarthrite Rhumatoïde se caractérise par une synovite et
une destruction articulaire

PR précoce

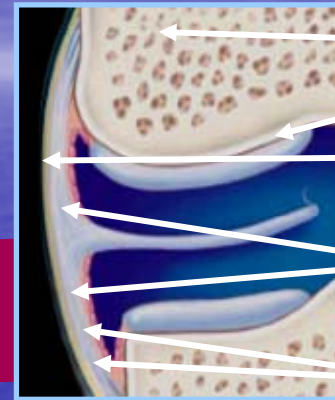
Neutrophiles
membrane
synoviale
hypertrophiée

Prolifération des
synoviocytes



T cells B cells

Articulation normale



OS

Cartilage

Capsule

Membrane
synoviale

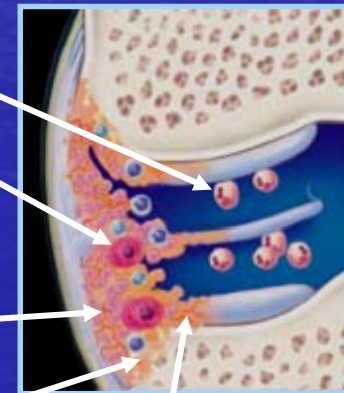
Synoviocytes

PR avérée

Neutrophiles
Cellules
plasmatiques

angiogénèse

Erosions osseuses Pannus



Adapted with permission from
Choy EHS, Panayi GS. *N Engl J Med.* 2001;344:907–916.
Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved.

Maladie Multifactorielle

Composante polygénique

« La fleur du mal »

La PR n'est pas
une maladie
génétique

De multiples gènes
Semblent impliqués dans
la susceptibilité de la maladie et
Pourraient être importants aussi
en tant que modulateurs de la
sévérité de la maladie
(PTPN22)

6 autres ont été récemment identifiés

Contribution des facteurs génétiques dans la physiopathologie de la PR = 60 %



HLA DRB1
II
(CMH)

401-404-405....
Allèles

P T P N22

Maladie Multifactorielle

Le mécanisme de déclenchement
reste inconnu;

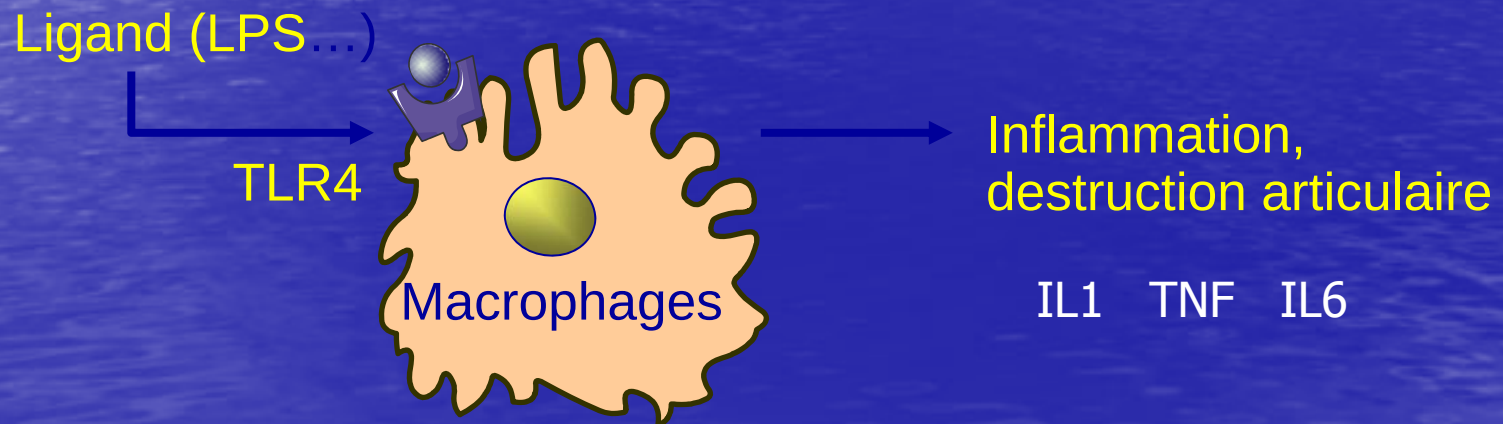
Réaction inflammatoire non spécifique
Immunité innée

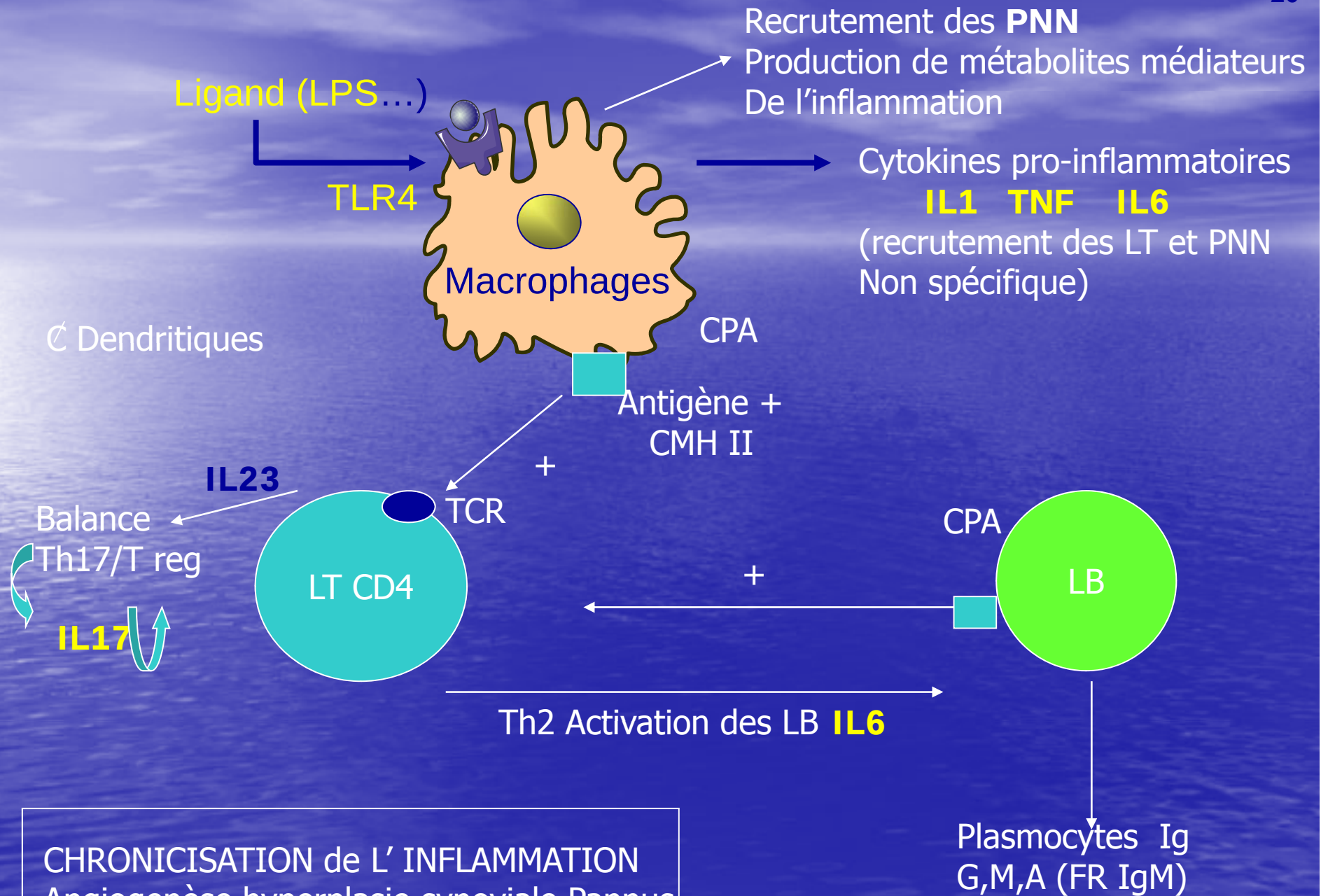
Stimulation des monocytes et des macrophages
Par un stimulus endogène (collagène
fibrinogène citrulliné...) ou exogène peptides
Issus de bactéries ou de virus



PR et immunité Innée

- Le récepteur Toll TLR4 est un récepteur de l'immunité innée exprimé par les monocytes/macrophages
- Les ligands de TLR4
 - les lipopolysaccharides (LPS) qui composent la paroi des bactéries
 - les peptides endogènes présents dans l'articulation : fibrinogène citrulliné, fibronectine, dérivés hyaluroniques, protéine amyloïde (SAA)
- TLR4 est fortement exprimé dans la synoviale des PR et pourrait intervenir dans la chronicisation de l'inflammation observée dans la PR



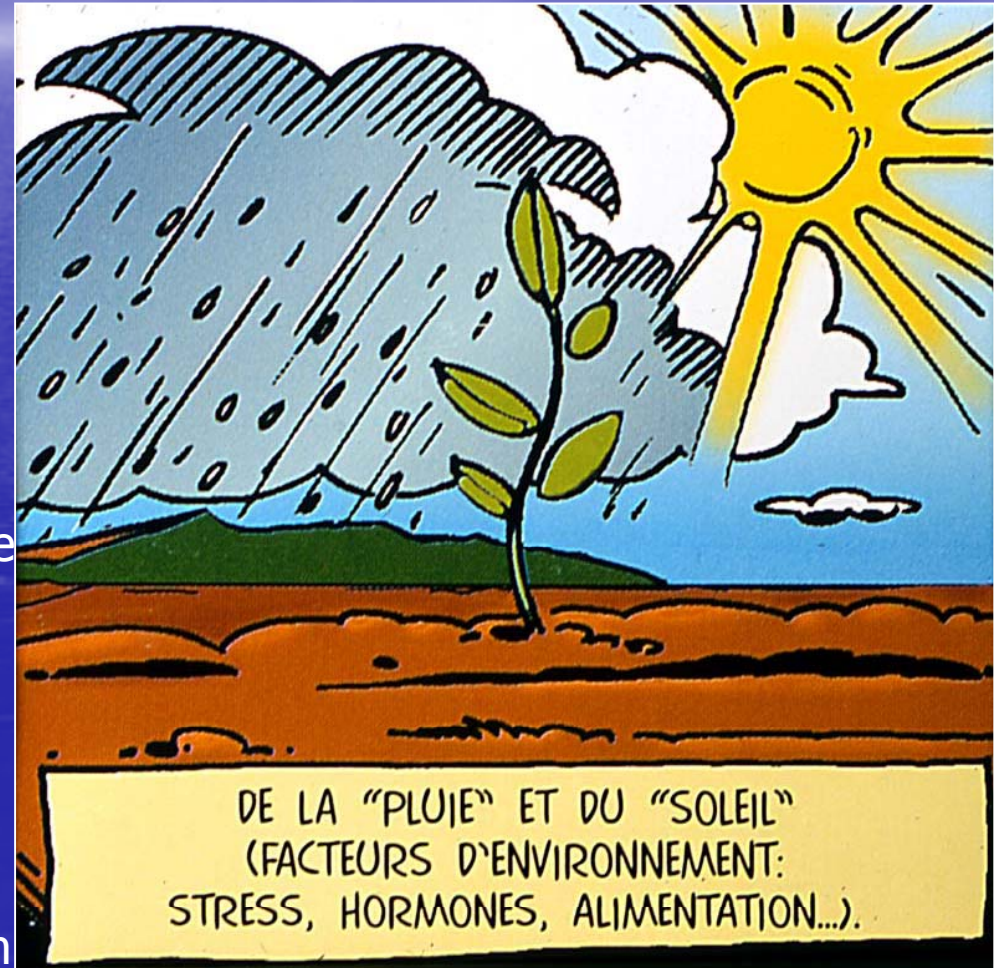


Maladie Multifactorielle

Tabac citrullinisation des protéines
Liens établi entre tabac et présence
D'Anti-corps Type ACPA

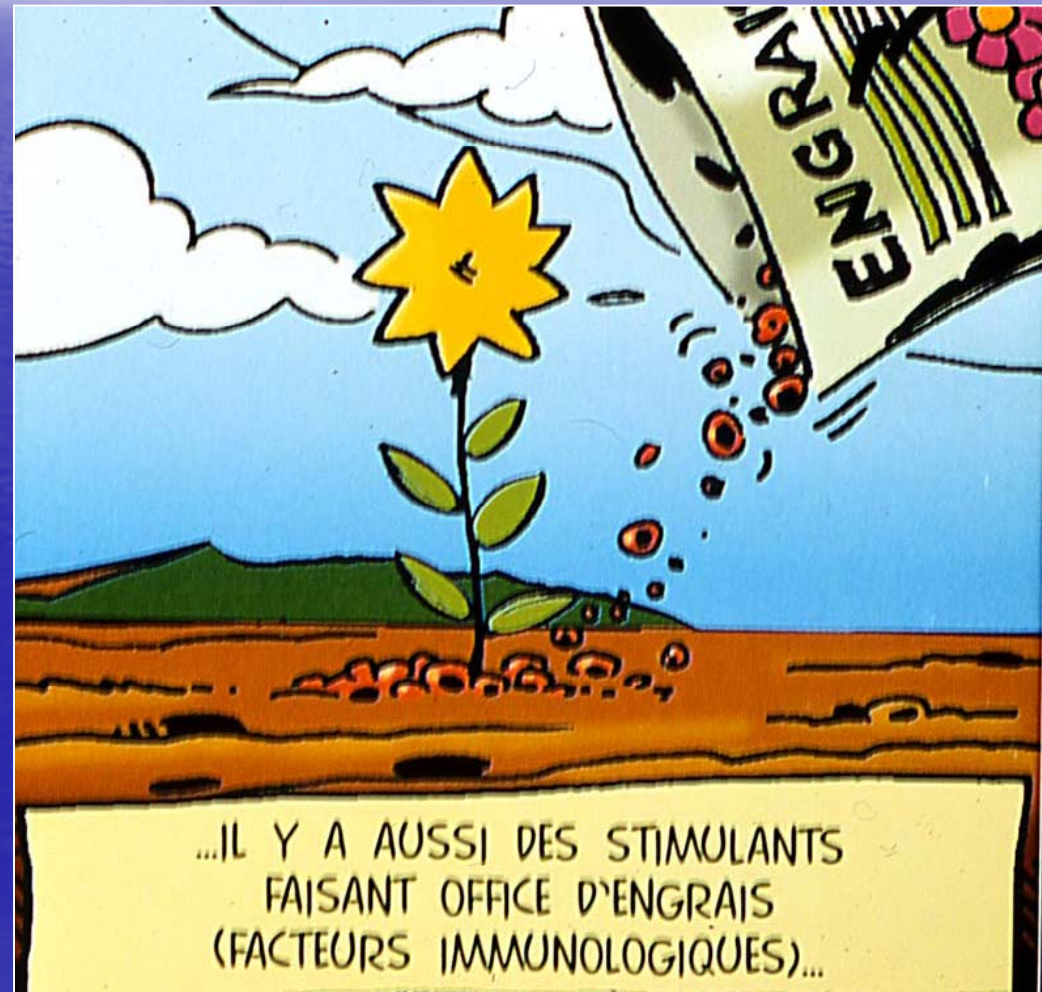
Intoxication tabagique = - bonne réponse
Au tt (MTX et biomédicament)

Alcool plutôt protecteur...Avec modération



Maladie Multifactorielle

Conséquence : apparition
du « Pannus Rhumatoïde »

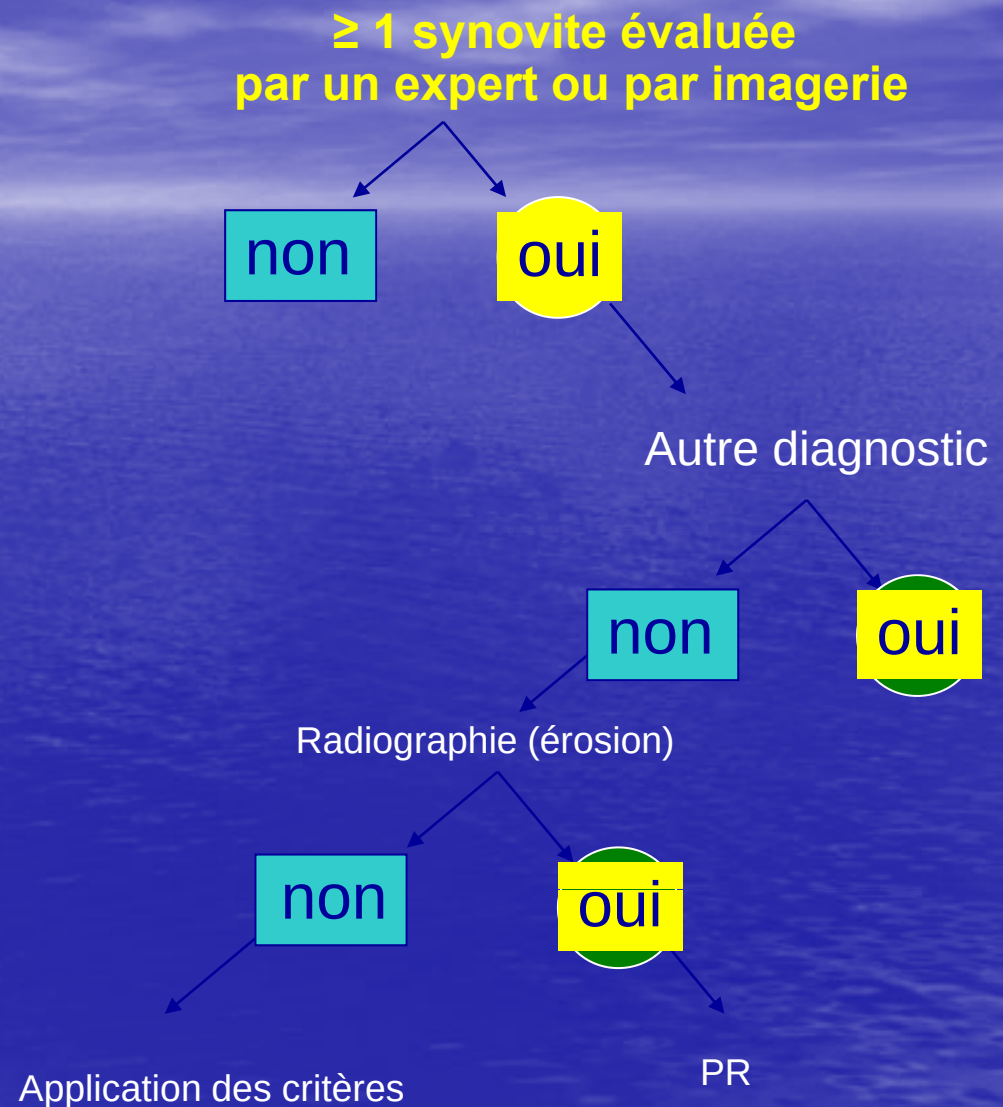


Définition Polyarthrite RHUMATOÏDE

- Les critères ACR 1987: Critère ACR/EULAR 2009
 - Raideur matinale de plus d'une heure
 - Gonflement simultané d'au moins trois articulations
 - Le gonflement d'au moins un des groupes suivants : poignet, MCP, IPP
 - L'atteinte simultanée des articulations ou groupe d'articulations
 - La présence de nodules rhumatoïdes
 - La présence d'un facteur rhumatoïde et/ou ACPA +
 - L'existence d'érosions

Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR de la PR

- Objectif : dépister les PR qui vont évoluer vers une polyarthrite persistante ou érosive, en prenant comme critère d'évaluation l'instauration d'un traitement par MTX à 1 an
- Méthodologie en 2 étapes
 - analyses statistiques pour isoler les variables les plus fortement associées à une PR débutante
 - travail à partir de cas cliniques et d'avis d'experts



Atteinte articulaire (0-5)

1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5

Sérologie (0-3)

FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) OU ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3

Durée des symptômes (0-1)

< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

Biologie inflammatoire (0-1)

CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

Si score ≥ 6 = PR

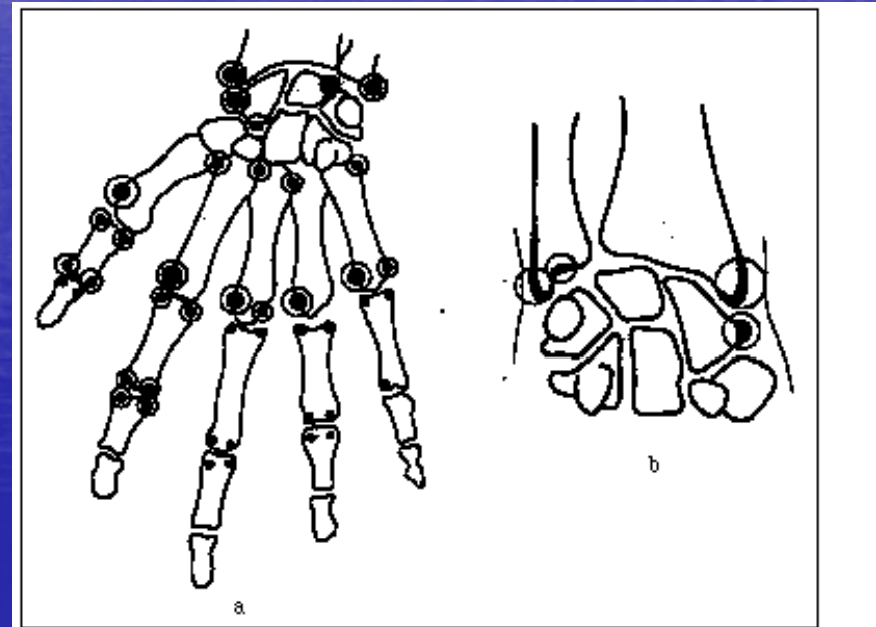
Diagnostic et bilan initial

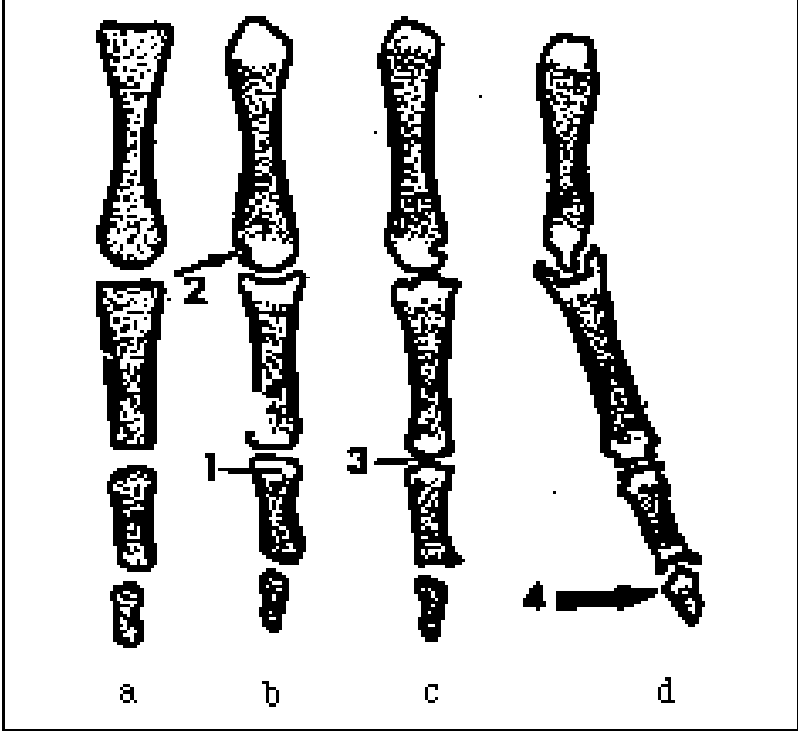
Recommandations HAS 2007

- RX Mains poignets de face, Pieds face $\frac{3}{4}$ / Rx de thorax
- FR, anti-CCP (Sp > 95%), VS CRP, / NFS
Creatinémie, TGO, TGP, AAN, BU
- Diagnostic précoce « urgent »
- Fenêtre d'opportunité thérapeutique

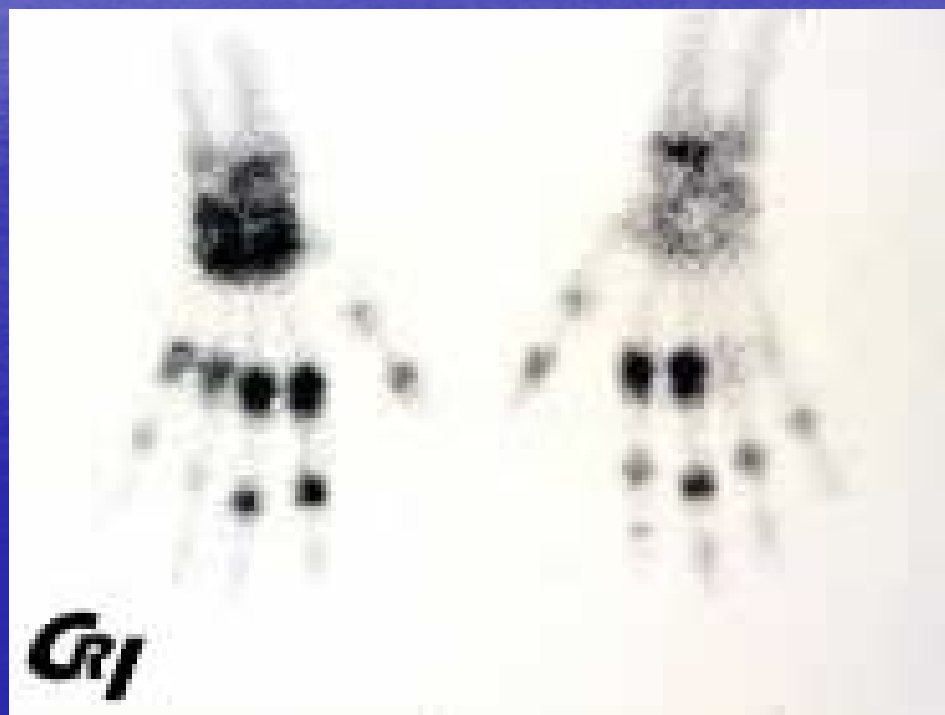
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Mains IPP, MCP
- pieds
- 2e et 3e rayon
- Symétrique, bilatéral
- RN, DM
- Synovite, arthrite, ténosynovite











BIOLOGIE

- Syndrome inflammatoire biologique
VS CRP
- Bilan immunologique: FR (latex waaler-rose, Elisa), anti-CCP
- Anémie inflammatoire

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- **Signes extra-articulaires**
 - Ggls
 - AEG
 - Fièvre
 - Nodules rhumatoïdes
 - Atteintes viscérales (poumon,nX,cutanée)











TRAITEMENT PR

- **Traitement symptomatique**

- repos

- antalgiques (Niveau 1 ou 2)



Paracétamol
4g / jour

Paracétamol+codéine
Paracétamol+dextropropoxyphène
Tramadol

TRAITEMENT PR

- **Traitement symptomatique**

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
(ex Kétoprofène Biprofenid 150 2cp/j)

- Anti-inflammatoires anti-COX2
(Celecoxib Celebrex 200 mg 1 à 2 cp/j)

TRAITEMENT PR AINS

- **GASTRO-toxicité**

Attention aux patients ayant des ATCD
d'ulcère gastro-duodénaux

Si ulcère ancien → AINS et Protecteurs
gastriques (IPP par ex)

Surveillance de la tolérance
(épigastralgies, melæna...)

TRAITEMENT PR AINS

- Aggravation d'une **HTA**
(surveillance TA)
- **Insuffisance rénale** fonctionnelle
(urée, créatinémie)
- **ATTENTION** aux allergies (aspirine, AINS)

INTERROGATOIRE

TRAITEMENT PR Corticothérapie

- Prednisone (Cortancyl) cp peros
0,1 à 0,2 mg/kg/j

CI: HTA sévère, Diabète
décompensé, psychopathie aiguë, infection

- Bolus de Solumédrol (500mg/3h IV)

TRAITEMENT PR corticothérapie

- Par voie locale (juxta-articulaire, articulaire)
 - cortivazol (ALTIM)
 - Triamcinolone (HEXATRIONE)

réaction douloureuse,
→ atrophie, infection



TRAITEMENT PR Corticothérapie



Corticoïdes

Action anti-inflammatoire

Diabète induit
HTA

Hypokaliémie
K⁺

Atrophie musculaire

Effet immunodépresseur

Ostéoporose

Diminution de
L'absorption **Ca⁺**

TRAITEMENT de FOND

- Une fois le diagnostic posé. Le plus rapidement possible (> 3 mois évolution)
- Fenêtre d'opportunité thérapeutique
- **Objectifs:** douleur, synovites, sd inflammatoire, ralentir l'évolution structurale, amélioration HAQ, Rémission ?

EVALUATION de l'efficacité d'un traitement de fond

- Das 28 CRP ou VS (AD AG EVA ACTIVITE VS OU CRP)
- Critères ACR 20 -50- 70 (AD AG;VS CRP HAQ EVAacMe EVAacM EVA douleur)
- Critères EULAR Δ Das $>1,2$ $0,6-1,2$
 $>0,6$

TRAITEMENT de FOND

- **Les anti-paludéens de synthèse**

- RIC mal étiqueté

- acro-polyarthrite

Hydroxychloroquine (**PLAQUENIL®**)

2 cp/j

SURVEILLANCE ophtalmologique

TRAITEMENT de fond

- Methotrexate (**NOVATREX®**) cp 2,5mg
- Anti-métabolite, **tt de référence**
- 4 à 6 cp **par semaine** peros ou IM
- **Surveillance NFS plaquettes**
TGO TGP phos al
- Hépatotoxicité, Hématotoxicité, trbles digestifs (acide folique), toux dyspnée
- **Pas d'obligation à arrêter Le MTX avant une chirurgie**

Recommandations HAS 2007

- PR active sans signe de sévérité

MTX Per os en première intention

Si CI Leflunomide (ARAVA®) ou salazopyrine

- PR active sévère d'emblée (HAQ>0,5, érosion, manifestations systémiques)

Association de traitement de fond

TRAITEMENT de FOND

- TRAITEMENT de fond
 - Leflunomide (**ARAVA®**)
 - Anti-métabolite
 - **Diarrhée** en début de tt
 - **Hépatotoxicité**, hématotoxicité
 - Chute de cheveux, **HTA**
 - Cp 20 mg /j après tt d'attaque
 - **Contraception**

TRAITEMENT de FOND

- **SALAZOPYRINE ®**
- Digestifs, éruptions, Leucopénie
- NFS plaquettes, transaminases /mois
- Cp 4 à 6 cp /J augmentation progressive

TRAITEMENT de FOND

- **Sels d'or injectables**
- IM
- BU, protéinurie des 24h, ECBU

AVANT L'injection

- Effet secondaires frq: Eruptions cutanées, stomatite, néphropathie, hémato, neurologique (polynévrite)

TRAITEMENT de FOND

- Tiopronine (**ACADIONE®**)
- 4 à 6 cp/j
- Surveillance clinique : cutanée, rénale(BU), hématologique(NFS)
- Ciclosporine A (**NEORAL®**)
2,5mg/kg, Néphrot, TA

Cibles et mécanismes des biothérapies

- Bloquer une Cytokine pro-inflammatoire (TNFalpha, IL1 IL6 BaFF...) AC monoclonal ou un récepteur soluble
- Neutraliser une cellule ex: LB
AC monoclonal anti-CD20
- Neutraliser l'activité d'une cellule en inhibant ses capacités de prolifération
(bloquage du signal nécessaire à l'activation du LT/ CTLA4Ig)

LES ANTI-TNF

- TNF= Tumor necrosis factor cytokine produite par monocytes, macrophages activés, LT endothélium, mastocytes, PNE

TRAITEMENTS de FOND Non conventionnels: » Biomédicaments »

- **ANTI-TNF alpha**

- Infliximab (**REMICADE**) IV 3 à 5 mg/kg
 - Adalimumab (**HUMIRA**) 40 mg/ 14 Jour
 - Etanercept (**ENBREL**) 25 mg /2 SC ou 50 mg/1SC par semaine
- 4 S
- 2 S

Site du CRI
WWW.cri-net.com



Conduite à tenir en cas de chirurgie et soins dentaires

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La réalisation d'une intervention chirurgicale lors d'un traitement par anti-TNF α peut, théoriquement, conduire à une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans les Résumés des Caractéristiques Produits (RCP)) et les recommandations présentées ici sont basées sur des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

1. Chirurgie programmée

Les recommandations faites antérieurement⁽¹⁾ sur le délai d'arrêt des anti-TNF α avant une intervention puis de reprise de ceux-ci apparaissent aujourd'hui particulièrement prudentes et difficilement applicables en pratique quotidienne⁽²⁾.

À la lumière de l'expérience accumulée, les experts recommandent aujourd'hui une durée d'arrêt de l'anti-TNF α avant l'intervention d'au moins 2 semaines pour l'étanercept et d'au moins 4 semaines pour l'infliximab et l'adalimumab.

**Durée d'arrêt des anti-TNF α
avant chirurgie**

Durée d'arrêt recommandée avant intervention chirurgicale	
ÉTANERCEPT	au moins 2 semaines
INFLIXIMAB	au moins 4 semaines
ADALIMUMAB	au moins 4 semaines

Ce délai d'arrêt sera adapté et pourra être prolongé, au cas par cas, en fonction :

- du type de chirurgie dont le risque infectieux post-opératoire peut être variable : chirurgie en «milieu stérile» (exemple : cataracte) ou chirurgie en «milieu septique» (exemple : sigmoïdite) ou situation à «risque septique» (exemple : prothèse articulaire) ;
- du terrain et du risque infectieux propre au patient : antécédents infectieux, existence de prothèses articulaires, d'un diabète, d'une corticothérapie associée ...;
- de la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement (un délai d'arrêt plus prolongé, diminuant probablement le risque infectieux post-opératoire, n'expose pas toujours le patient à une recrudescence de sa maladie).

Dans tous les cas, la reprise du traitement par anti-TNF α ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

2. Chirurgie «en urgence»

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont :

- arrêt du traitement par anti-TNF α ,
- discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (exemple : péritonite)⁽³⁾,
- surveillance rigoureuse post-opératoire,
- reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.



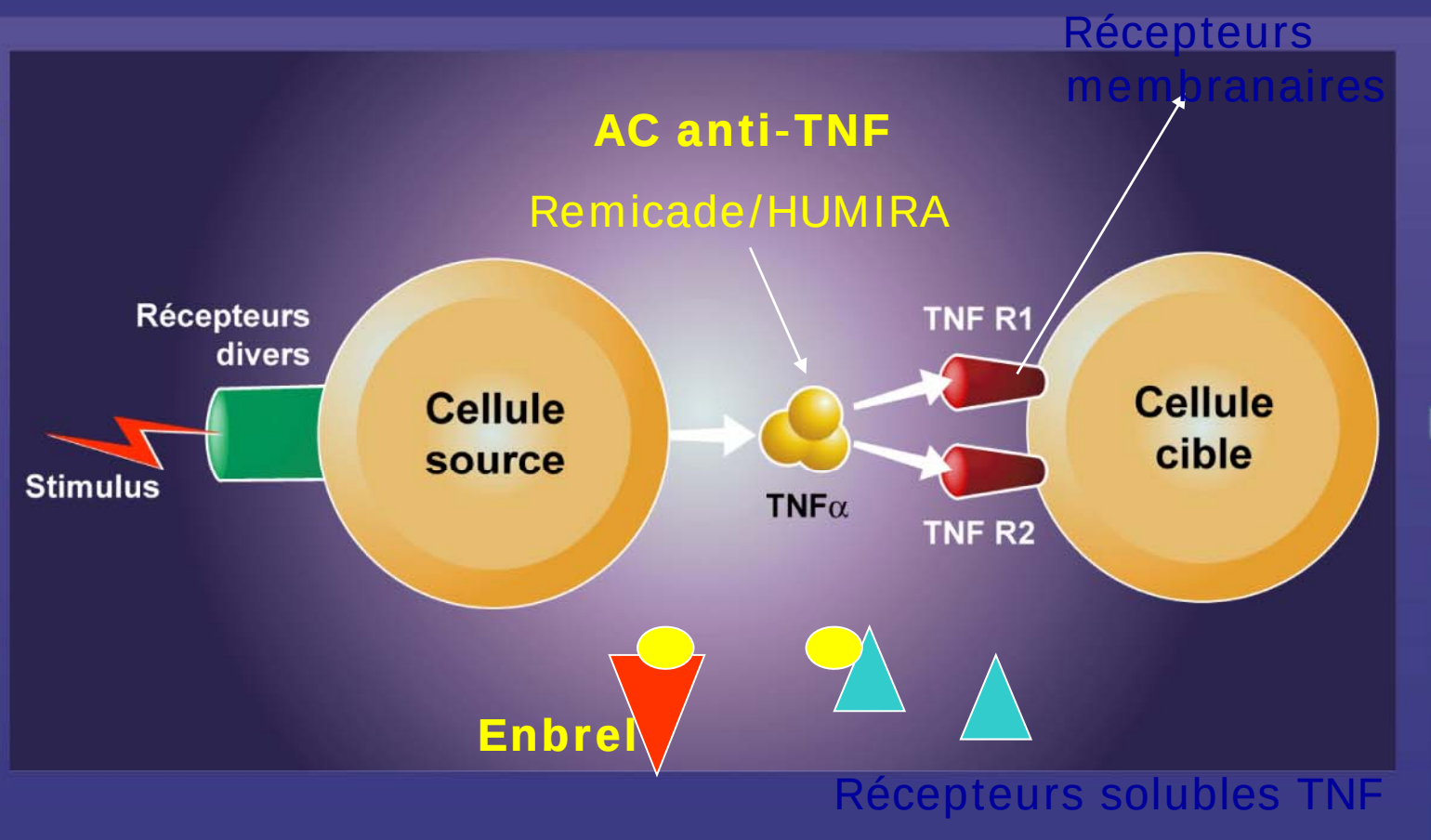
Qu'est ce que le TNF alpha ?

- TNF = Tumor Necrosis Factor (inhibition de la croissance tumorale)
- Cytokine pro-inflammatoire (comme IL-1 et IL-6)
- Secrétée par les macrophages activés et les lymphocytes lors d'infections



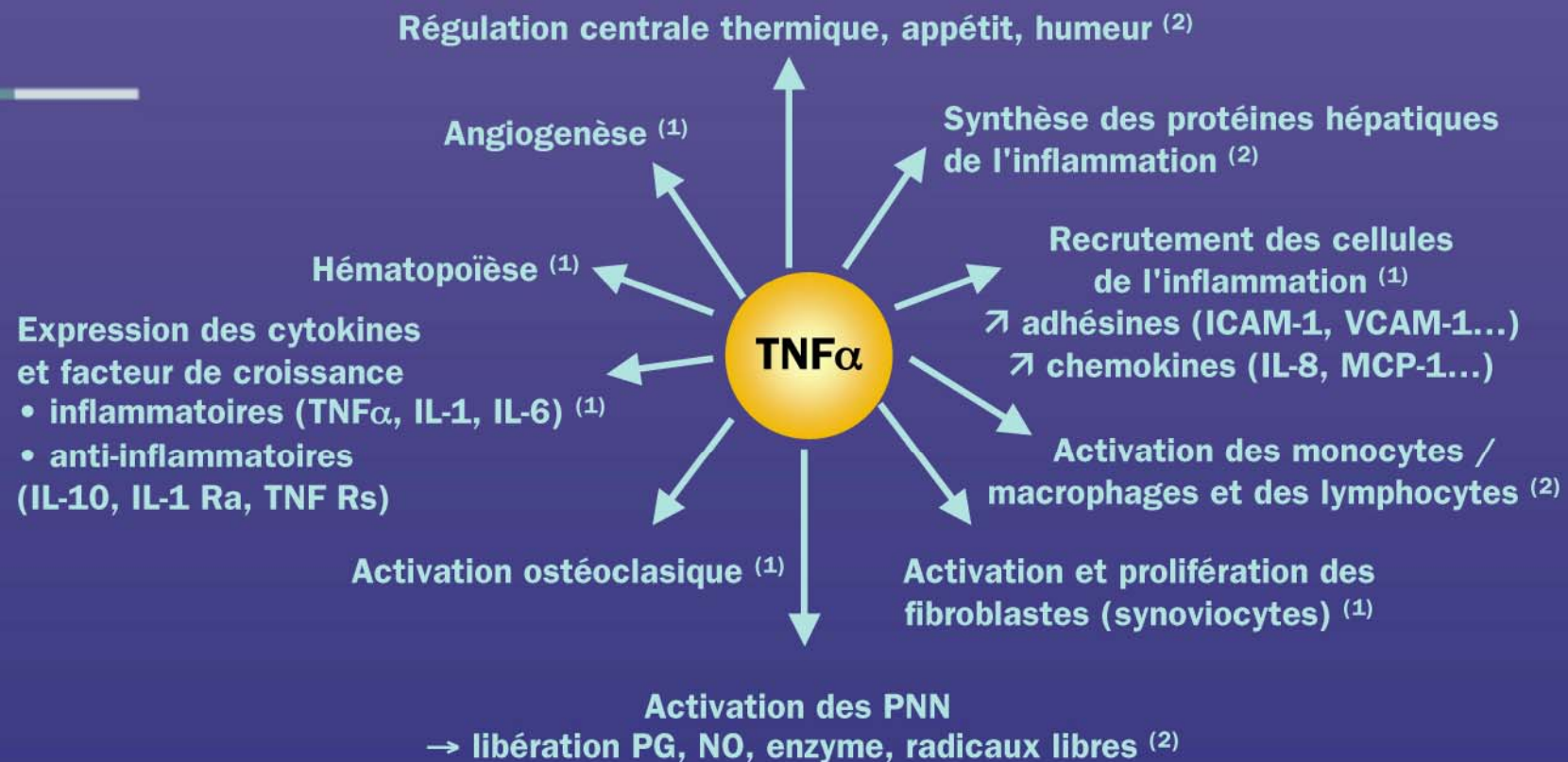


Mécanismes de synthèse et autres actions cellulaires du $TNF\alpha$





Les actions cellulaires multiples du $TNF\alpha$



(1) Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002; 62(17) : 2495-539.

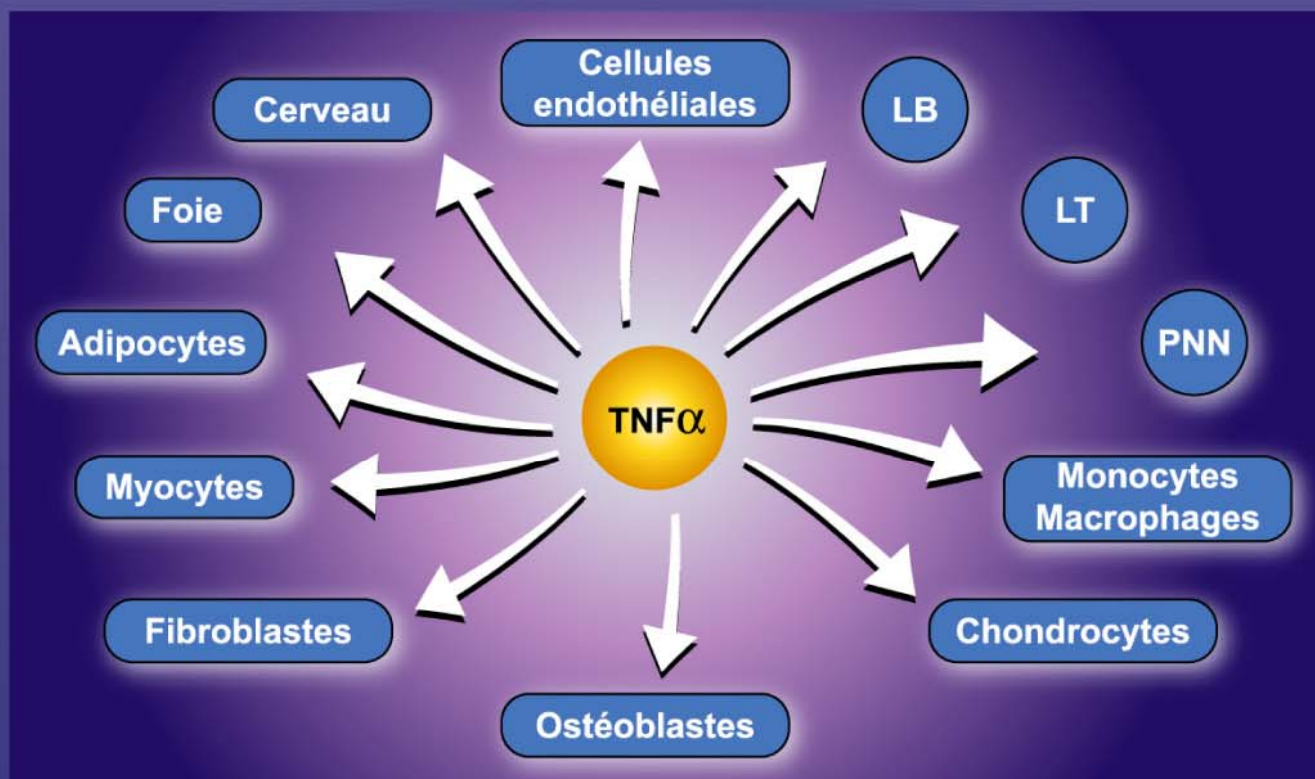
(2) Sibilia J, Wachsman D. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur*, 14-013-A-40, 2002, 16p.

Mécanismes d'action des anti-TNF

- Ac Monoclonaux anti-TNF
- Agonistes des récepteurs solubles du TNF
Formation de complexes inactifs,
limitation du processus inflammatoire
Etanercept= récepteur dimère soluble
affinité 1000 fois + grande/récepteurs
naturels



Les cellules cibles du $TNF\alpha$



Chu et al. Arthritis Rheum 1991; 34 : 1125-32.

Sibilia J, Wachsman D. Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur, 14-013-A-40, 2002, 16p.

Tolérance des anti-TNF

- Risque anormalement élevé d'infections bactériennes au cours de la PR
- Majoré par TT ImmunoS MTX Cortisone(X2)
- Majoré par les Anti-TNF (Infections pulmonaires cutanées ostéoarticulaires)
- + Sujet Agés et si co-prescription corticoïde
- Peuvent masquer la fièvre

Autres Traitements....

- **Rituximab** anti-CD20 (LB) /HUMAX 20
(Lymphome)
IV J1 J15
- CTLA4 Ig IV 1/Mois = **Abatacept**
- **Tocilizumab** anti-corps monoclonal anti-récepteur de IL6 IV

Thérapeutiques anti-Lymphocyte B

- Inhibiteurs de cytokines

Anticorps **anti-BAFF**
ou Blys (belimumab)

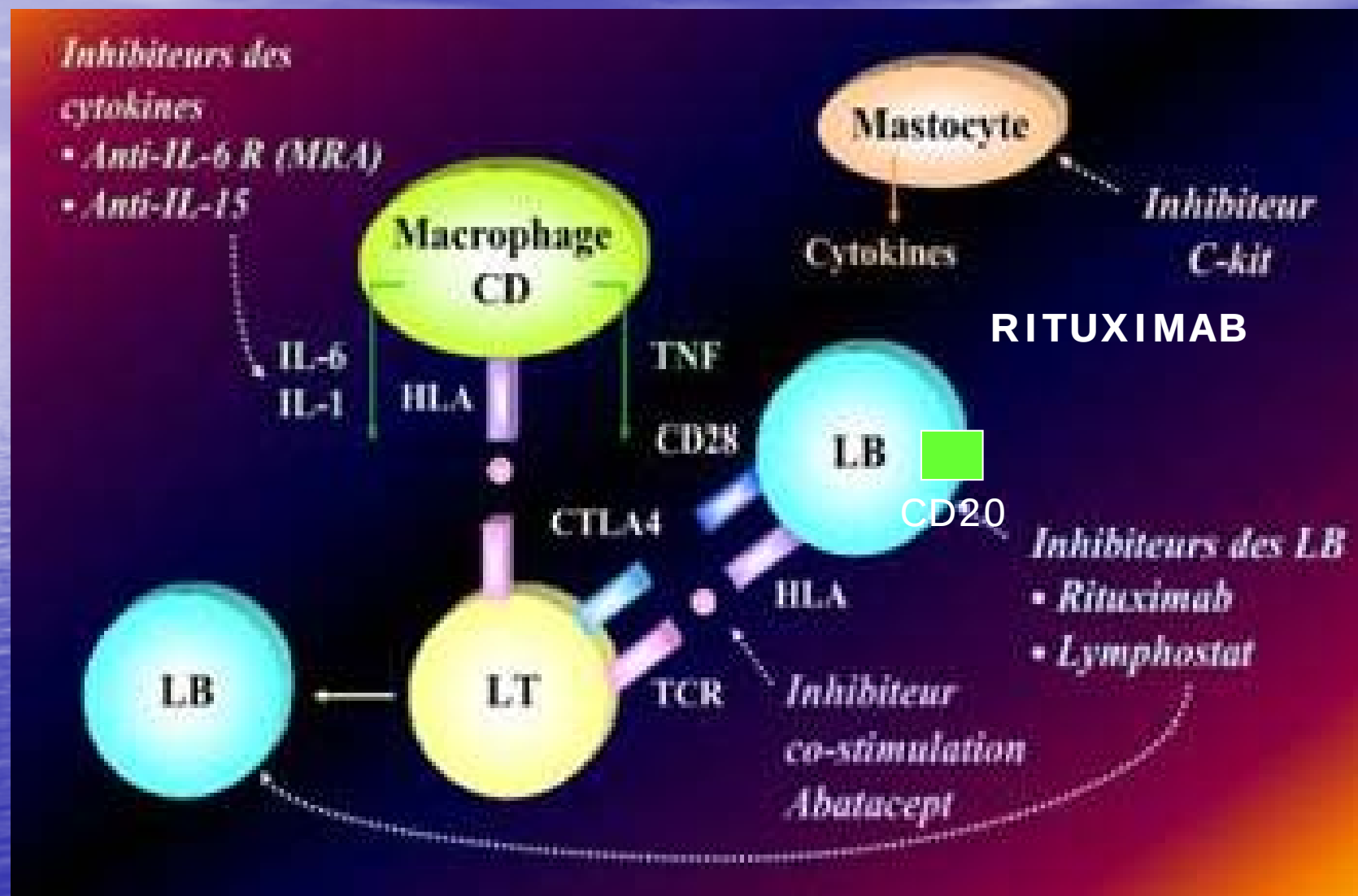
Récepteur soluble
TACI Ig (atacicept)

- Anti-corps dirigés contre les marqueurs de surface

Ac anti CD20

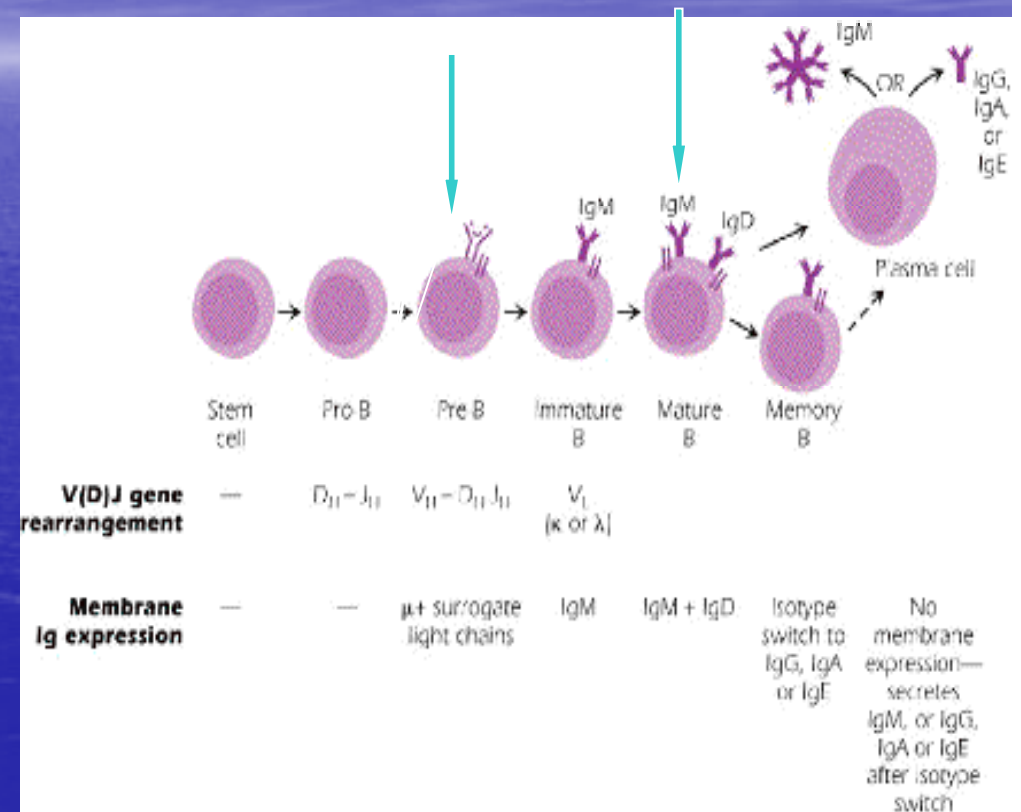
Rituximab
(Mabthera)

Humax-CD20
(CD22; CD79)



RITUXIMAB

- MABTHERA®
- Anti-corps anti CD20
- IV Perf J1 J15
- Association au MTX
- Depletion LB prolongée
- Pré-médication anti-histaminique et Méthylprednisolone 100 mg



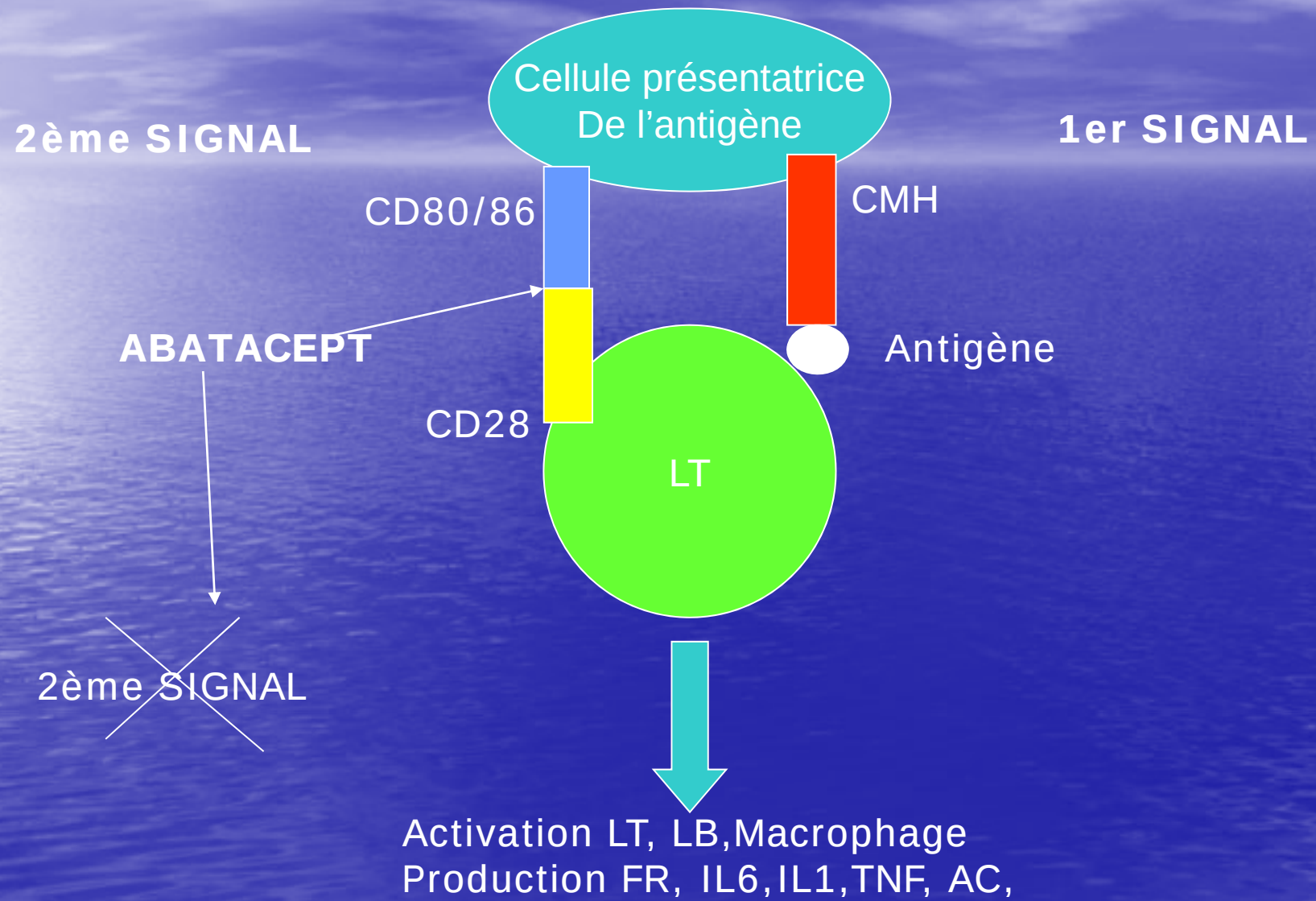
RITUXIMAB ET chirurgie

- Le délai proposé entre la dernière perfusion de rituximab et l'acte chirurgical est de **6 MOIS**
(élimination de 97% du produit)
- Nouveau cycle de rituximab possible après cicatrisation et absence d'infection

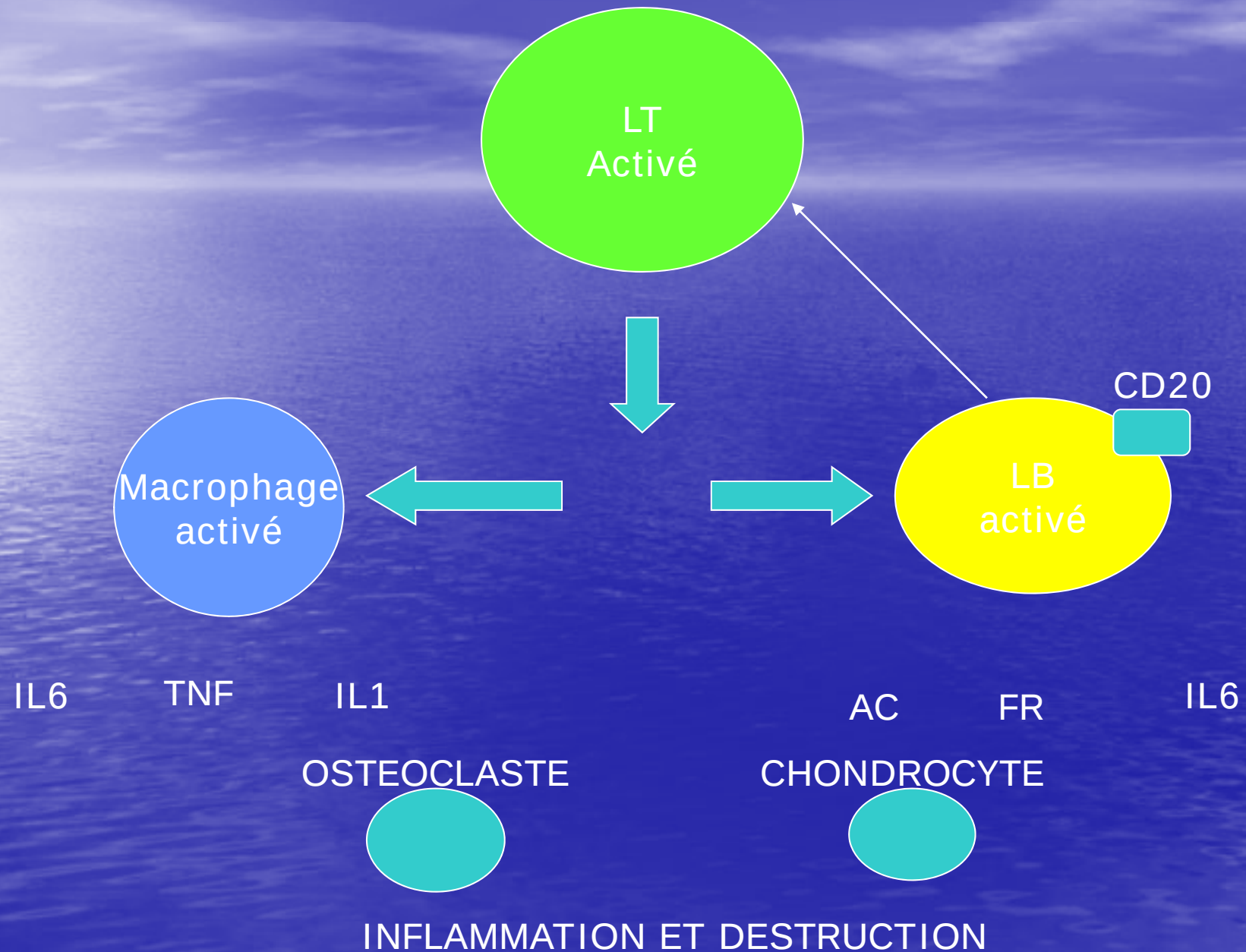
ABATACEPT

- ORENCIA®
- CTLA4 Ig protéine de fusion, son action est d'inhiber la voie de co-stimulation entre la cellule présentatrice de l'anti-gène et LT
- LT non activé ne peut déclencher la réaction AI provoquant l'inflammation et la destruction articulaire
- Perf J1 J15 J30 / 28 J 10mg/kg
- Après Perf : **Délai avant chir au moins 1 MOIS.**(Maximun 2 MOiS)

INITIATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE



CASCADE INFLAMMATOIRE



TOCILIZUMAB

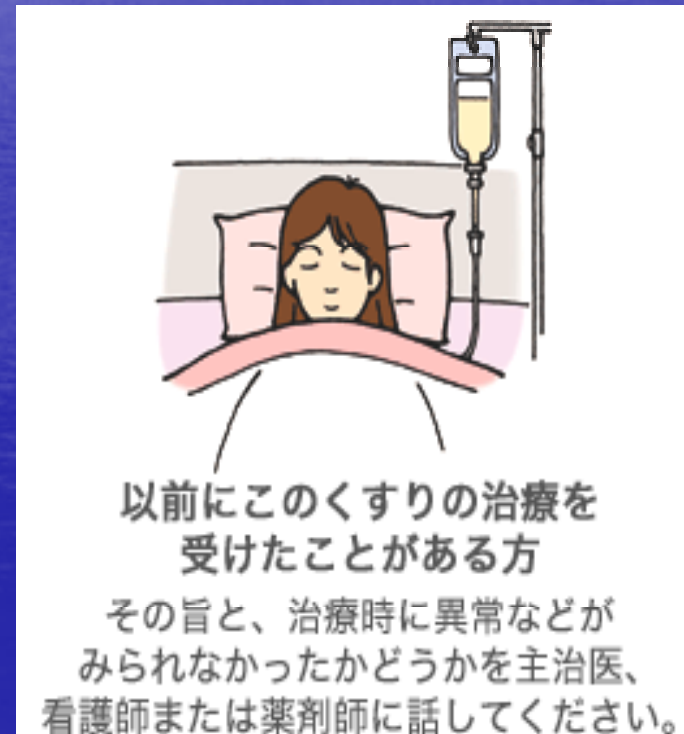
- RO-ACTEMRA®

Anti-corps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de IL6 (cytokine pro-inflammatoire fortement exprimée dans la synoviale et le sang des PR actives.Elle participe à la dégradation du cartilage et de l'os.

Fixation au récepteur soluble et membranaire inhibant la fixation et l'action de l'IL6

Tocilizumab/ Précautions

- Réaction à la perfusion rare
Fièvre, frissons, prurit, urticaire
Douleur thoracique, dyspnée,
hypotension, hypertension
- Attention infections possibles
sans élévation de la CRP ou
fièvre (IL6)
- Délai avant une chirurgie Au
moins 4 semaines



Tocilizumab/ principaux effets secondaires

- Perforations digestives (Attention aux Patients sous AINS et/ou corticothérapie /ATCD de diverticulite, ulcère, perforation digestive)
- Neutropénie
- Bilan hépatique Cytolyse hépatique
- Modification du bilan lipidique

TRAITEMENT CHIRURGICAL

- Prothèses
- Synovectomie chirurgicale