Complications et atteintes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde

Rev Med Suisse 2014; 10: 590-4

A. Dumusc
A. So

Dr Alexandre Dumusc
Pr Alexander So
Service de rhumatologie
Département de l'appareil locomoteur
CHUV, 1011 Lausanne
alexandre.dumusc@chuv.ch
alexanderkai-lik.so@chuv.ch

La polyarthrite rhumatoïde (PR), en plus de l'atteinte articulaire traditionnelle, peut toucher tous les organes car il s'agit d'une maladie systémique. L'atteinte extra-articulaire de la PR est très variable, allant des nodules rhumatoïdes (les plus fréquents) jusqu'à la vascularite rhumatoïde, grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes (49% à cinq ans). Avec les nouveaux algorithmes de traitement qui est de plus en plus précoce et l'utilisation des biothérapies, l'incidence des atteintes extra-articulaires graves diminue. Concernant le traitement de la vascularite rhumatoïde, l'utilisation du rituximab semble prometteuse.

La PR augmente aussi les risques cardiovasculaire et d'ostéoporose. Il est donc important de les dépister et, le cas échéant, de les traiter. La collaboration avec le médecin de famille est ici essentielle.

Complications and systemic manifestations of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA), in addition to the traditional joint damage can affect all organs as a systemic disease. Extra-articular manifestations of RA are highly variable ranging from rheumatoid nodules (most common) to rheumatoid vasculitis presenting a significant morbidity and mortality (49% at 5 years). With the new algorithms of treatment (earlier) and the use of biologics, the incidence of severe extra-articular manifestations decreases. Regarding the treatment of rheumatoid vasculitis, rituximab looks promising.

RA also increases cardiovascular risk and the risk of osteoporosis. It is therefore important to identify these risks and, if appropriate, treat them. Collaboration with the general practitioner is essential in this situation.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte 1% de la population. Bien que ciblant prioritairement les articulations, la PR est une maladie systémique pouvant toucher tous les organes. L'atteinte extra-articulaire de la PR est grevée d'une morbidité et d'une mortalité significatives. La sévérité et les manifestations cliniques sont très variables, du syndrome sec jusqu'à une atteinte multisystémique catastrophique. Depuis que ce sujet a été abordé dans cette revue en 2008,[1] de nouvelles données sont disponibles sur l'évolution épidémiologique et les possibilités de traitement avec l'utilisation de plus en plus fréquente des biothérapies.[2,3] Pour éviter une énumération fastidieuse des nombreuses atteintes d'organes possibles (tableau 1), nous nous concentrerons sur l'épidémiologie de l'atteinte extra-articulaire de la PR, les nodules rhumatoïdes, la vascularite rhumatoïde et les complications systémiques de la PR intéressant les médecins de famille que sont l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires.

Les facteurs de risque pour la survenue d'une atteinte extra-articulaire sévère sont une PR très active, étendue et la présence de nodules rhumatoïdes dans les deux premières années après le diagnostic. Une composante génétique est aussi postulée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les manifestations extra-articulaires de la PR peuvent survenir avant l'atteinte articulaire, mais généralement après quinze à vingt ans d'évolution de la PR, qui est le plus souvent séropositive pour le facteur rhumatoïde (70%). Selon les données d'une cohorte de patients souffrant de PR, suivis par la Mayo Clinic aux Etats-Unis, les atteintes peu sévères sont dix fois plus fréquentes que les atteintes sévères. Les atteintes les plus fréquentes sont les nodules rhumatoïdes et la kérato-conjonctivite sèche.[4]

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'incidence des manifestations extra-articulaires de la PR. L'évaluation et la comparaison des valeurs obtenues sont diffi-

ciles en raison des définitions diagnostiques qui varient et des biais méthodologiques liés à l'utilisation des cohortes et des registres. L'étude de la cohorte de la Mayo Clinic a mesuré une incidence cumulative de 50% à dix ans des atteintes extra-articulaires chez les patients souffrant de PR, sans variation entre la période avant et après 1995, sauf une diminution de l'incidence de la vascularite rhumatoïde.[4] Une étude anglaise a mesuré une diminution de trois fois des hospitalisations pour vascularite rhumatoïde pour la période 1988-2002.[5] Une étude de cohorte de vétérans américains a montré une diminution globale des atteintes extra-articulaires depuis les années 2000, sauf pour la pneumopathie (augmentation liée probablement à un meilleur diagnostic en raison de l'utilisation du scanner thoracique dont la sensibilité est élevée).[6] Une étude de registre suédois a mesuré une incidence des manifestations extra-articulaires diminuée de moitié chez les patients traités par anti-TNF par rapport à ceux sans traitement anti-TNF (0,49 versus 1,16/100 personnes-année). Ces résultats sont cependant non statistiquement significatifs en raison de la faible puissance statistique de l'étude.[7]

Les manifestations extra-articulaires de la PR augmentent la mortalité par rapport aux PR avec atteinte articulaire seulement. Elle augmente avec le nombre de manifestations extra-articulaires et avec la sévérité de la PR, sauf pour le cas du syndrome sec dans le syndrome de Sjörgen secondaire. Les études de cohortes montrent une tendance à la diminution du risque de mortalité chez les patients souffrant de PR avec atteinte extra-articulaire pendant la période 1995-2007 comparée à la période 1985-1994, mais la différence n'est pas statistiquement significative.[4]

On constate donc une tendance à la diminution des manifestations extra-articulaires de la PR, surtout les atteintes sévères, depuis l'utilisation des traitements biologiques dans les années 2000. A noter qu'il a aussi été décrit des péjorations, voire l'apparition d'atteintes extra-articulaires sous traitement anti-TNF. D'autres études sont donc encore nécessaires, incluant plus de patients suivis à long terme. Une difficulté méthodologique reste cependant l'évaluation précise de l'exposition aux traitements biologiques et le diagnostic précis des atteintes extra-articulaires de la PR dont les définitions changent.

NODULES RHUMATOÏDES

Les nodules rhumatoïdes sont la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la PR. Ils font partie des critères de classification de la PR de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987. Ils sont présents chez 7% des patients au diagnostic et 30% des patients en présenteront au cours de leur vie. 90% des patients présentant des nodules sont séropositifs pour le facteur rhumatoïde. Ils touchent de préférence les patients de sexe masculin et tabagiques. Leur présence est corrélée avec le taux sérique de facteur rhumatoïde et l'agressivité de la maladie. Une atteinte sévère de type vascularite, pneumopathie ou péricardite est plus fréquente chez les patients présentant des nodules rhumatoïdes. Ils sont généralement localisés sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension et les zones juxta-articulaires. Histologiquement, ils comportent un centre de nécrose fibrinoïde bordé d'histiocytes en palissade et de cellules géantes avec, en périphérie, des infiltrats lymphoïdes péricapillaires. Il n'existe aucun traitement médicamenteux efficace et reconnu. Les corticostéroïdes et les traitements de fond (DMARD) sont peu efficaces et peuvent même aggraver la situation (méthotrexate). Le traitement reste chirurgical et local, mais avec un risque de récidives important.

Tableau 1. Atteintes extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

- Neurologique: mononévrite multiplex, polyneuropathie sensitive, neuropathie de compression (tunnel carpien), atteinte centrale
- Dermatologique: nodules rhumatoïdes, érythème, ulcères, gangrène/nécrose, purpura, phénomène de Raynaud
- Pulmonaire: pleurite, épanchement pleural, nodules pulmonaires, *bronchiolitis obliterans*, fibrose pulmonaire interstitielle
- Cardiaque: péricardite, myocardite, coronaropathie
- Hématologique: anémie inflammatoire, thrombocytose, syndrome de Felty
- Ophtalmologique/ORL: syndrome de Sjörgen, épisclérite, sclérite, uvéite, kératite avec ulcérations, vasculite rétinienne
- Amyloïdose secondaire (AA)
- Vascularite rhumatoïde

VASCULARITE RHUMATOÏDE

La vascularite rhumatoïde a été décrite dès le XIX^{e} siècle chez un patient présentant une atteinte des *vasa nervorum*. Elle survient généralement après plusieurs années d'évolution d'une PR, classiquement quinze à vingt ans. La présentation clinique est très variable. Les critères diagnostiques utilisés dans les études, selon Scott et Bacon (tableau 2), rassemblent des critères cliniques (peau, neuropathie), paracliniques et surtout anatomo-pathologiques.[8] La biopsie nerf-muscle ou musculaire semble plus utile que la biopsie cutanée, mais la sensibilité de cet examen varie selon la localisation et n'est pas toujours possible. Certaines manifestations sont cependant quasiment diagnostiques. Toutes les structures vasculaires peuvent être touchées et la présentation clinique peut varier dans tout le spectre des vascularites selon le type et la taille des vaisseaux atteints: rash et purpura pour une atteinte des vaisseaux de petit diamètre, une présentation de type polyartérite noueuse pour une atteinte des vaisseaux de moyen diamètre et une

Tableau 2. Vascularite rhumatoïde, critères diagnostiques
(Adapté de réf.[8]).

≥ 1 critère chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde
1. Mononévrite multiplex ou neuropathie périphérique non compressive
2. Gangrène périphérique
3. Biopsie tissulaire correspondant à une artérite nécrosante aiguë et signes généraux (perte pondérale, fièvre)
4. Ulcères cutanés profonds ou signes actifs d'atteinte extra-articulaire si associés à des infarctus digitaux typiques ou une vascularite histologiquement prouvée

artérite giganto-cellulaire pour une atteinte des vaisseaux de gros diamètre. Les symptômes généraux sont fréquents (perte pondérale, fièvre), de multiples lésions cutanées sont possibles (hémorragies péri-unguéales, purpura, livedo, ulcérations) et l'atteinte neurologique est généralement périphérique. Des manifestations cardiaques, pulmonaires, intestinales et ophtalmologiques sont décrites.

La vascularite rhumatoïde représente moins de 1% des PR et jusqu'à 15% des PR hospitalisées. Les facteurs de risque de survenue de vascularite rhumatoïde sont le sexe masculin, la présence du facteur rhumatoïde, la durée d'évolution de la PR, une PR agressive et destructrice. Par exemple, dans une étude du registre anglais NORVASC regroupant depuis 1988 les patients souffrant de vascularite rhumatoïde d'une région de 500 000 habitants, l'âge moyen était de 69 ans, avec seize ans d'évolution en moyenne de la PR. Les caractéristiques des patients montrent la présence du facteur rhumatoïde (100%), une maladie érosive (83%), des symptômes généraux (30%), une atteinte cutanée (78%), pulmonaire (50%) et neurologique (50%). Le tabagisme actif concerne 40% des patients et plus de 80% souffrent d'artériosclérose.[9]

En comparant dans ce registre les données avant et après 2000, date des nouvelles recommandations de traitement et de l'utilisation des biothérapies, on observe que l'incidence de la vascularite rhumatoïde a diminué ces 25 dernières années (0,39 versus 0,91/100 000 patients-année) mais que la mortalité n'a que peu varié (49% versus 47,7% à cinq ans) et reste élevée. Les manifestations cliniques sont globalement inchangées. Ces résultats sont probablement surtout dus aux changements de stratégie de traitement avec l'utilisation plus précoce du méthotrexate et la diminution du tabagisme plutôt qu'à l'effet des biothérapies qui étaient encore peu utilisées dans la population étudiée.

Traitement

Concernant le traitement de la vascularite systémique rhumatoïde ou de la neuropathie sur vascularite, il n'existe pas de consensus, d'étude randomisée ou d'étude comparative entre les stratégies de traitement en raison de la rareté de la maladie. Le traitement proposé, relativement lourd en raison de la mortalité élevée de cette pathologie, comprend généralement, par analogie avec le traitement des autres vascularites, de la méthylprednisolone à haute dose et plusieurs cycles de cyclophosphamide. Les échanges plasmatiques sont parfois utilisés dans les situations graves.

L'utilisation du rituximab (anti-CD20) a été étudiée dans un registre français sur la période 2005-2009 comme traitement de première ligne, deuxième ligne ou de sauvetage. Il est décrit seize patients répondeurs sur dix-sept, avec une rémission complète de 71% à six mois. On constate un bon profil de sécurité (trois infections sévères), une diminution des besoins en corticoïdes et la nécessité probable d'un retraitement de maintenance à six mois. Le rituximab devient donc une approche thérapeutique acceptable.[10]

Il existe plusieurs rapports de cas décrivant l'utilisation des anti-TNF dans la vascularite rhumatoïde résistante aux corticostéroïdes et au cyclophosphamide montrant généralement une bonne amélioration clinique, mais avec un risque de récidives et des effets secondaires parfois graves. Leur utilisation ne fait donc pas consensus.[11] Un rapport de cas décrit l'utilisation du tocilizumab (anti-IL6) avec une bonne efficacité sur l'atteinte rénale.[12]

Tableau 3. Résumé des recommandations EULAR 2010 concernant la gestion du risque cardiovasculaire (CV) chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR)
(Adapté de réf.[13]).
EULAR: Ligue européenne contre le rhumatisme.

- Le contrôle de l'activité de la maladie est nécessaire pour diminuer le risque CV
- Evaluation régulière du risque CV selon les recommandations nationales, à répéter lors des changements de traitement
- Augmenter le score de risque CV d'un facteur 1,5 si deux critères sur trois sont réunis: durée de PR > 10 ans, séropositivité (FR ou anti-CCP), atteinte extra-articulaire
- Traitement des facteurs de risque CV selon les recommandations nationales
- Le rôle des AINS et des coxibes dans le risque CV est encore mal établi et nécessite d'autres études. Incitation à la prudence dans leur prescription chez les patients souffrant de maladies CV ou présentant des facteurs de risque CV
- Utiliser la plus faible posologie possible de corticostéroïdes
- Encourager l'arrêt du tabac

OSTÉOPOROSE

La PR est un facteur de risque indépendant de l'ostéoporose. L'ostéoporose est favorisée par l'immobilité liée à l'atteinte articulaire et la douleur, le processus inflammatoire, la perte osseuse généralisée typique de la PR et la corticothérapie qui est parfois nécessaire. La PR augmente le risque de fracture vertébrale et non vertébrale. Il y a environ deux fois plus d'ostéoporose chez les patients souffrant de PR par rapport à une population témoin comparable. Il est donc important d'y penser, de la dépister et d'avoir un faible seuil pour débuter un traitement, particulièrement chez les femmes ménopausées. Malheureusement, le fait de souffrir de PR n'est pas un critère reconnu pour le remboursement de la densitométrie osseuse selon la LAMal actuellement. Cet examen n'est pris en charge, par exemple, qu'en cas d'ostéoporose manifeste et fracturaire ou de corticothérapie.

ARTÉRIOSCLÉROSE

Le risque cardiovasculaire (coronaropathie et artériopathie périphérique) est augmenté chez les patients souffrant de PR par rapport à une population contrôle, après correction des facteurs confondants. Le degré d'artériosclérose semble corrélé au taux d'inflammation systémique. Les nouvelles stratégies de traitement en vigueur depuis les années 2000 semblent diminuer ces risques, mais des études de suivi sont encore nécessaires pour confirmer ces données. Les recommandations de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) de 2010 concernant la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de PR (tableau 3) soulignent la collaboration étroite nécessaire avec les médecins de famille. Il y est souligné l'importance de contrôler l'activité de la PR, d'évaluer régulièrement les facteurs de risque cardiovasculaires, d'encourager l'arrêt du tabagisme et de prescrire des AINS ou des corticostéroïdes avec mesure.[13]

CONCLUSION

Les manifestations extra-articulaires de la PR, en tant que maladie systémique, peuvent toucher tous les organes avec une présentation clinique et une sévérité très variables. Ces dernières survenant le plus souvent après plus de dix ans d'évolution de la PR, il est donc nécessaire que chaque PR bénéficie d'un suivi régulier au long cours, même en cas d'activité contrôlée de la maladie. En cas d'apparition de symptômes atypiques, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une manifestation extra-articulaire de la PR.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique, elle peut toucher tous les organes
- Les atteintes extra-articulaires sévères diminuent avec les nouveaux traitements disponibles pour la PR
- La vascularite rhumatoïde est une maladie rare mais grave, avec une mortalité élevée
- L'évaluation des risques d'ostéoporose et cardiovasculaire est importante chez les patients souffrant de PR. La collaboration avec les médecins de famille est ici primordiale

Bibliographie

1 Revaz S, Dudler J. Vascularite rhumatoïde et autres complications systémiques: aspects diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse 2008;4:712-7.

2 Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Overview of vasculitis and vasculopathy in rheumatoid arthritis-something to think about. Clin Rheumatol 2013;32:937-42.

3 Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2013;25:360-6.

4 Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. J Rheumatol 2011;38:983-9.

5 Watts RA, Mooney J, Lane SE, et al. Rheumatoid vasculitis: Becoming extinct? Rheumatology (Oxford) 2004;43:920-3.

6 Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United States veterans over 20 years. Rheumatology 2010;49:1670-5.

7 Nyhäll-Wåhlin BM, Petersson IF, Jacobsson C, et al. Extra-articular manifestations in a community-based sample of patients with rheumatoid arthritis: Incidence and relationship to treatment with TNF inhibitors. Scand J Rheumatol 2012;41:434-7.

8 Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. Am J Med 1984;76:377-84.

9 * Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. Rheumatology (Oxford) 2014; 53:145-52.

10 * Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. Arthritis Care Res 2012;64: 331-9.

11 Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:880-4.

12 Iijima T, Suwabe T, Sumida K, et al. Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis. Mod Rheumatol 2013; epub ahead of print.

13 Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:325-31.

* à lire
** à lire absolument