



ANNEE 1990

THESE N° 322

**LE TRAITEMENT MEDICAL
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE :
acquisitions récentes
à l'aide d'une observation**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 17 Septembre 1990

par

Pascale QUEANT

née le 4 avril 1964 à Lille (Nord)

EXAMINATEURS de la THESE

Madame OUDART, *Professeur* PRESIDENT
Monsieur TREVES, *Professeur* JUGE
Madame LARTIGUE, *Maître de Conférences* JUGE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A notre Président de Thèse

Madame le Professeur OUDART

Professeur de Pharmacologie

Nous avons été très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider à notre jury de thèse.

La clarté de votre enseignement a éveillé notre intérêt pour la Pharmacologie.

Veillez trouver ici la marque de notre reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur TREVES

Professeur des Universités
Medecin des Hopitaux

Nous gardons un excellent souvenir de notre passage dans le service de Rhumatologie et vous remercions de nous avoir inspiré ce travail.

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Nous vous prions d'accepter nos plus vifs remerciement.

A notre Directeur de Thèse

Madame LARTIGUE

Maitre de conférences de Pharmacologie

Nous vous remercions de nous avoir dirigé et
conseillé tout au long de ce travail.

Vous nous avez réservé un accueil toujours
aimable.

Veillez trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude et de remerciements.

PLAN

A GENERALITES

I Définition

II Fréquence d'apparition

III Critères pour le diagnostic de la PR

IV Evolution de la PR

B PHYSIOPATHOLOGIE

C BIOLOGIE

I Signes d'inflammation non spécifiques

II Signes immunitaires

A) Hypergammaglobulinémie

B) Facteurs rhumatoïdes

-a Réaction de Waaler-Rose

-b Réaction au Latex

-c Néphélométrie Laser

-d Immunoabsorption

-e Immunofluorescence indirecte

-f Radio-immunologie

-g Enzymo-immunologie

C) Facteurs anti-nucléaires, anti-périnucléaires, anti-RANA, anti-kératine

-a Facteurs anti-nucléaires

-b Facteurs anti-périnucléaires

-c Facteurs anti-RANA (rheumatoid arthritis nuclear antigen)

-d Facteurs anti-kératine

D) Complexes immuns circulants

E) Complément sérique

F) Immunité cellulaire

III La membrane synoviale

IV Les caractères du liquide articulaire

D TRAITEMENT

I Traitement symptomatique

- A) Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- B) L'Aspirine
- C) Les Antalgiques
- D) Les Glucocorticoides

II Traitement de fond

- A) Les Sels d'or
- B) Les Anti-paludéens de synthèse
- C) La D-pénicillamine
 - a D-Pénicillamine
 - b Tiopronine
 - c Pyrithioxine
- D) La Sulphasalazine
- E) Le Methotrexate
- F) les médicaments à visée immunologique
 - a La Cyclosporine
 - b Le Lévamisole
 - c L' Interferon Gamma
 - d Les immunomodulateurs spécifiques
- G) Les autres
 - a Les immunoglobulines élues du placenta humain
 - b Les échanges plasmatiques
 - c La Thymuline
 - d Les irradiations lymphoides totales

III Traitements locaux

E CAS CLINIQUE

F CONCLUSION

GENERALITES

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire, destructrice, évolutive, source permanente de douleurs, de déformations, de difficultés dans la vie quotidienne. Il faut donc éviter le découragement des malades qui doivent autant que possible mener une vie normale. Du fait d'une expression clinique très polymorphe, tout schéma thérapeutique stéréotypé est impossible.

I) Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique caractérisée par des manifestations articulaires inflammatoires destructrices et déformantes, surtout bilatérales et symétriques.

Elle touche de préférence les articulations distales et progresse par poussées. Des manifestations extraarticulaires existent dans les PR sévères dites "malignes".

On distingue les PR séropositives pour lesquelles la réaction du Latex-Waaler-Rose détectant les facteurs rhumatoïdes est positive, et les PR séronégatives où le test est négatif.

II) Fréquence d'apparition

La PR touche 0,5 à 2,5 % de femmes et 0,3 à 1 % d'hommes .

La femme est quatre fois plus atteinte que l'homme.

La maladie s'observe à tous les âges mais surtout entre 50 et 60 ans chez la femme et entre 70 et 79 ans chez l'homme. Au delà de 70 ans l'incidence dans les sexes se rejoint (2).

Relation avec le système HLA.

L'existence d'une association entre la PR et la région D du complexe HLA a été mise en évidence. C'est la meilleure preuve de l'intervention de facteurs génétiques dans le déterminisme de la maladie (14).

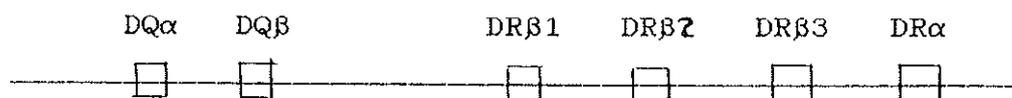
L'antigène (Ag) HLA DR4 est trouvé chez 50 à 60% des malades atteints de PR séropositive et seulement chez 15 à 25% des autres sujets.

Toutefois dans certaines populations juives ou hindoues, la maladie semble plutôt liée à l'Ag HLA DR1.

Les homozygotes DR4/DR4 ont un risque relatif maximal par rapport aux hétérozygotes. L'Ag HLA DR4 paraît d'autant plus fréquent que la maladie est plus grave.

Des travaux récents sur une analyse moléculaire de l'ADN des gènes de la région HLA DR ont permis d'isoler un allèle DQw14, présent dans 100% des PR séropositives DR4+, alors qu'il n'est retrouvé que dans 19% des contrôles normaux DR4, grâce à un clone de lymphocytes anti-Dw14 qui reconnaît tous les lymphocytes des polyarthritiques, quel que soit leur Ag DR.

Un modèle est actuellement retenu:



Il semble exister sur les Ag de classe II des polyarthritiques un épitope commun quel que soit leur DR. La 3^{ème} région hypervariable de la chaîne DRβ1 des Ag DR pourrait être en cause, La 3^{ème} DRβ1 de DR1 paraît très voisine et même identique à celle de DRβ1 du sous type Dw14 de DR4 associé à la maladie.

La variation des acides aminés de cette région conduit aux différentes spécificités Dw reconnues par les cultures lymphocytaires mixtes sur les cellules DR4.

La prédisposition à la PR pourrait ainsi s'expliquer par une séquence de quelques acides aminés commune à plusieurs DR qui favoriserait la reconnaissance d'un Ag donné par les lymphocytes.

Au cours de nombreuses enquêtes, les chercheurs n'ont pas encore trouvé de corrélation entre le profil évolutif de la maladie et le phénotype HLA.

La séronégativité de la PR serait liée à la présence de l'antigène HLA DR1 pour A DRYLL (38), tandis que pour S DE SEZE il ne semblerait pas y avoir de corrélation avec le système HLA (33).

La présence de l'Ag DR3 a été trouvée avec certains effets secondaires des sels d'or (proteinurie, thrombopénie ou autres...) et de la D-pénicillamine (accidents rénaux uniquement). L'AG DR1 est souvent associé aux myasthénies sous D-pénicillamine.

L'association de la PR séropositive au système HLA montre l'existence d'une prédisposition génétique dont les mécanismes restent inconnus. Cela corroborerait les hypothèses d'un mécanisme auto-immun.

III) Critères pour le diagnostic de la PR

La PR étant une maladie rhumatismale difficile à diagnostiquer, des critères ont été définis en 1956 par l'Association Américaine du Rhumatisme (ARA), comprenant des critères positifs et une liste de maladies à exclure avant de porter le diagnostic.

Ces critères sont critiquables mais, si imparfaits qu'ils soient, les critères de l'ARA sont très utiles.

Une commission internationale s'est réunie en 1983 pour réviser les critères de l'ARA trop complexes à utiliser (18). Sept critères ont pu être isolés: raideur articulaire matinale, arthrite d'au moins trois groupes articulaires, arthrite des articulations des mains, arthrites symétriques, nodules rhumatoïdes, facteur rhumatoïde sérique, modifications radiologiques. Pour avoir une PR il faut satisfaire au moins quatre des sept critères depuis au moins six semaines. Il n'y a pas de critères d'exclusion.

1- Raideur articulaire matinale:

Raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale

2- Arthrite d'au moins trois groupes articulaires:

Gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins trois groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les quatorze groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (interphalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles; et les MTP (métatarso-phalangiennes).

3- Arthrite des articulations des mains

Gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignet, IPP ou MCP.

4- Arthrite symétrique

Atteinte simultanée des même groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).

5- Nodules rhumatoïdes

Nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observées par un médecin.

6- Facteur rhumatoïde sérique

Mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs dans moins de 5 % des sujets témoins normaux.

7- Modifications radiologiques

Modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

IV) L'évolution de la PR

Il existe quatre degrés de capacité fonctionnelle décrits par Steinbrocker:

I Capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession usuelle.

II Capacité fonctionnelle normale malgré le handicap de la douleur et la raideur d'une ou plusieurs articulations.

III Capacité limitée autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie des occupations usuelles et ses propres soins.

IV Infirmité importante, malade confiné au lit ou au fauteuil, ne pouvant s'occuper de lui-même ou ne le faisant qu'avec peine.

PHYSIOPATHOLOGIE

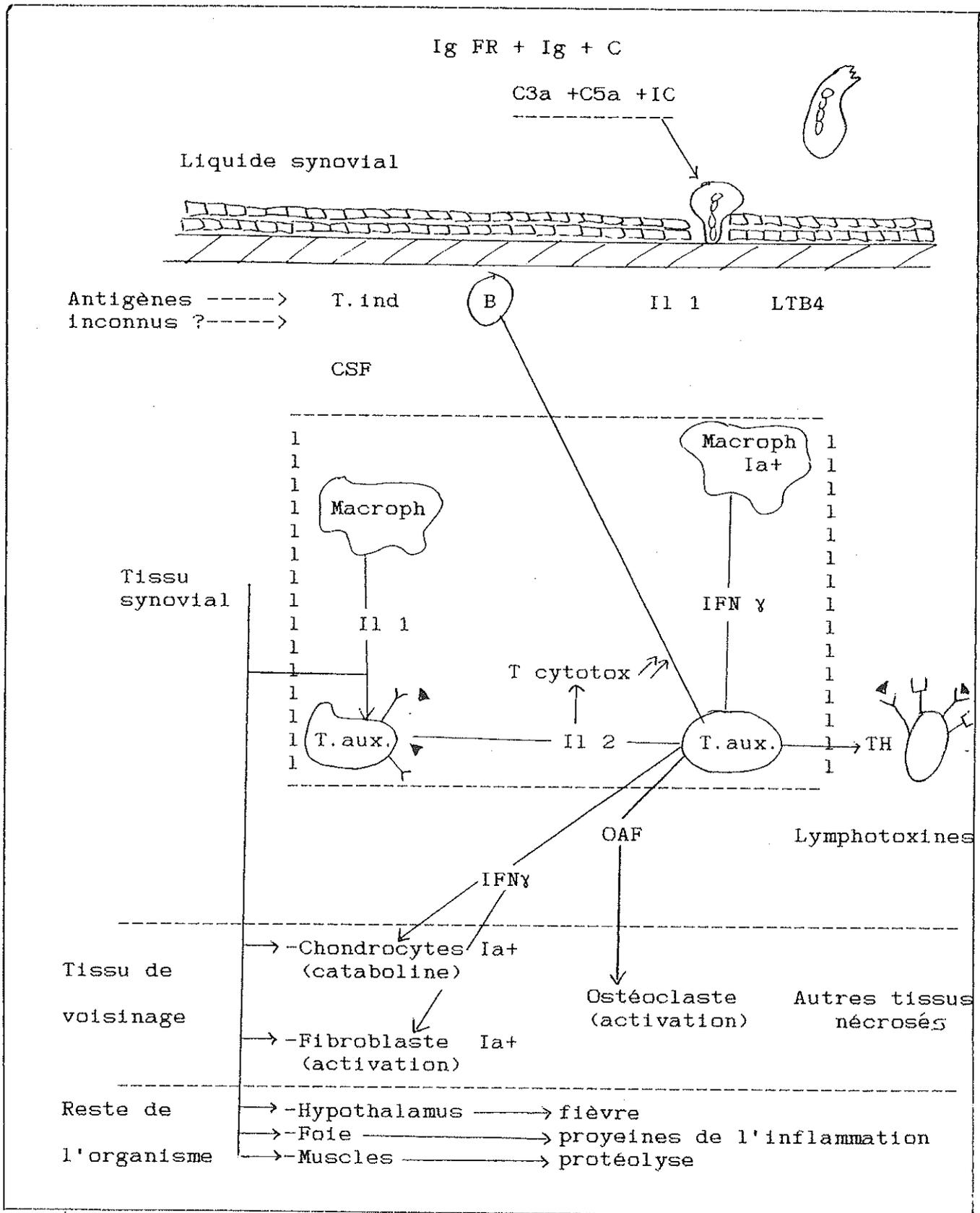
La PR est une maladie inflammatoire à médiation immune. Les poussées inflammatoires se développent dans le milieu synovial en un exsudat et un afflux de polynucléaires neutrophiles. Dans le tissu synovial a lieu une réaction inflammatoire chronique où dominent deux types de cellules: le macrophage et les lymphocytes.

Le schéma suivant expose les principaux mécanismes susceptibles d'aboutir à une réaction immune auto-entretenu. Ces mécanismes sont retrouvés dans la PR (1).

Ce schéma représente les connaissances actuelles reconnues et admises par tous sur la physiopathologie de la PR.

Des antigènes inconnus stimulent une cellule T inductrice qui produit une CSF (colony stimulating factor) provoquant la sécrétion d'interleukine 1 par le macrophage. L'interleukine 1 est le signal qui fait produire l'interleukine 2 et des récepteurs pour l'interleukine 2 par la cellule T auxiliaire.

Cette interleukine 2 provoque la libération, par le lymphocyte, d'interféron gamma (IFN γ) qui induit l'expression d'antigène de classe II Ia, en particulier sur le macrophage. L'activation de cette boucle auto-entretenu a pour conséquence la production de monokine et de lymphokine.



Les actions de l'interleukine 1 sont:

-activation du chondrocyte qui produit alors des protéases susceptibles de dégrader la matrice cartilagineuse.

-stimulation des fibroblastes qui fabriquent des protéases neutres, des collagénases, des prostaglandines.

-déclenchement de la fièvre via l'hypothalamus.

-stimulation de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation (haptoglobine, fibrinogène, C réactive protéine, protéine amyloïde A).

Les lymphocytes sécrètent:

-un ensemble de lymphokines regroupé sous le terme d'ostéoclastes activating factor OAF, expliquant l'ostéopénie juxtaarticulaire.

-des lymphotoxines provoquant des lésions tissulaires.

-l'interféron γ qui stimule le macrophage mais peut induire également l'expression d'antigène de classe II sur les cellules synoviales et cartilagineuses, les transformant en cellules susceptibles de présenter l'antigène et de devenir des cibles pour les lymphocytes cytotoxiques. L'interféron γ augmente également les HLA de classe II sur le macrophage lui même.

BIOLOGIE

Le diagnostic biologique de la PR, tout comme le diagnostic clinique et radiologique, n'est pas spécifique de la maladie. Il est donc inclus dans un ensemble de critères déjà cités en introduction. Dans le stade de début de la PR tous ces signes sont très discrets.

Le diagnostic biologique de la PR est en fait une recherche des signes biologiques de l'inflammation rhumatoïde.

I Signes d'inflammation non spécifiques

La mesure de la vitesse de sédimentation (VS) suffit à elle seule pour évaluer une inflammation. Parfois normale au début, la VS globulaire est habituellement augmentée d'autant plus que l'inflammation rhumatoïde est plus active. Ceci permet de suivre l'évolution de la maladie lors des poussées.

La VS est presque toujours supérieure à 20 mn à la première heure.

D'autres signes biologiques de l'inflammation sont augmentés:

-le fibrinogène, permettant de juger de l'intensité de la réaction inflammatoire.

-les α_2 globulines.

-les séromucoïdes.

-la "C réactive protéine" (CRP). Elle présente l'avantage d'avoir un taux qui s'élève dès la 8^{ème} heure de la réaction inflammatoire et augmente fortement lors des poussées inflammatoires de la PR.

Une anémie inflammatoire normochrome, normocytaire modérée est rencontrée chez la majorité des malades. Mais cette anémie est souvent mixte aggravée par un saignement occulte dû aux AINS. De ce fait elle devient hypochrome et

hyposidérémique. Une hyperleucocytose modérée accompagne souvent l'anémie ainsi qu'une hyperplaquettose.

II Signes immunitaires

A) Hypergammaglobulinémie

Elle est discrète ou modérée et assez fréquente. Le dosage séparé des immunoglobulines montre assez souvent une augmentation des Ig G, Ig A et parfois des Ig M.

B) Facteurs rhumatoïdes (43.52)

Les malades atteints de PR possèdent dans leur sérum des anticorps anti-Ig G appelés facteurs rhumatoïdes (FR). Ils peuvent être de classe IG M(+++), Ig G, Ig A et même Ig E.

Les réactions de détection des facteurs rhumatoïdes les plus utilisées sont les réactions de Waaler-Rose et au latex qui permettent de déceler les Ig M.

-a) Réaction de Waaler-Rose

Dans la réaction de Waaler (1940) et Rose (1948) des globules rouges de mouton sensibilisés par des Ac Ig G de lapin anti-mouton sont agglutinés par un serum de malade atteint de PR. Des hématies humaines sensibilisées par un serum de lapin anti-humain peuvent être également utilisées.

Le seuil de positivité retenu est de 1/64^{***} et pour certains auteurs de 1/32^{***}.

-b) Réaction au latex

Dans la réaction au latex, les FR du serum agglutinent des particules de latex recouvertes de gammaglobulines.

Cette réaction est positive à partir du 1/160^{ème} ou du 1/200^{ème}. Cette réaction est plus sensible mais un peu moins spécifique

La réaction de Waaler-Rose est positive dans \approx 60% des cas.

La réaction au latex est positive dans \approx 80% des cas.

Ces réactions sont généralement négative en début de PR mais se positivent dans le cours de la première année.

-c) La Néphélométrie Laser (27)

La réaction entre les FR de serum et un AG constitué d'Ig G humaines agrégées aboutit à la formation de complexes insolubles qui dispersent la lumière émise par le rayon Laser.

Une étude de Clot et Sany a démontré que ce test est plus sensible, plus précocement positif et plus reproductible que les réactions d'agglutination passives habituelles.

Cette réaction permet de mettre également en évidence les FR non Ig M, les Ig G notamment.

Les résultats sont exprimés en UI/ml OMS. Ce qui permet une meilleure standardisation.

-d) L'immunoabsorption (Torrigiani et Roitt 1967)

Cette technique utilise les Ig G humaines agrégées puis polymérisées. Les FR fixés sont élués en tampon acide et les différentes classes d'Ig M, Ig G, Ig A sont dosées par immunodiffusion radiale. Mais cette technique est peu spécifique car elle dose aussi les immunoglobulines dépourvues d'activité rhumatoïde.

-e) Immunofluorescence indirecte

C'est une réaction de Waaler-Rose sur frottis d'hématies fixées:

1°/ Une hémagglutinine de lapin anti-hématies humaines O Rh- est fixées sur un frottis d'hématies O Rh-.

2°/ Le sérum décomplémenté du malade est mis en contact sur le frottis.

3°/ Un immunosérum de lapin fluoresceiné anti-immunoglobulines humaines, anti- γ , anti- α ou anti- μ est mis en contact.

La lecture au microscope à fluorescence permet de déceler les Ig G Ig A et Ig M chez 71% des PR dites séro-négatives.

Par cette méthode Youinou (83) a recherché des FR de classe Ig E. Ils ont été trouvés aux taux de 1/2 dans 34% des cas, et au taux de 1/10^{ème} dans 16% des cas. Sur le plan biologique les PR avec des FR IgE ont une séro-positivité plus fréquente et plus forte. Sur le plan clinique ces PR ont une plus grande évolutivité mais ne sont pas plus sévères que les autres. Il n'a pas été trouvé de fréquence plus grande de signes extra-articulaires.

-f) Radio-immunologie

C'est un dosage en phase solide utilisant un antigène composé du seul fragment Fc des Ig humaines qu'il fixe sur des parois des cuves de microtitration. Les FR du sérum du malade sont révélés par addition de fragment F(ab') de lapin marqués à l'Iode ¹²⁵ ayant une activité anti-F(ab) d'Ig G humaines.

Cette méthode de Carson et coll est très spécifique et permet de trouver des taux très élevés au cours de PR avec vascularites, mais ne détecte pas de FR dans les PR séro-négatives.

-g) Enzymo-immunologie

Le dosage en phase solide développé par Quaranta et coll est valable pour les Ig M et adaptable aux Ig G et Ig A.

Pour les Ig M on passe le sérum du malade sur un immuno-absorbant fait d'Ig G humaines agrégées fixées sur des billes de cellulose. Les sites laissés libres par les FR Ig M pourront se lier avec des Ig G humains ou de lapin marqués à la glucose oxydase.

Pour les Ig G et Ig A, il suffit de remplacer l'immun-sérum marqué à la glucoseoxydase anti-chaine μ par un immun-sérum anti-chaine γ ou α .

53% des PR séro-négatives à la réaction de Waaler-Rose sont positives par cette méthode.

Le facteur rhumatoïde a été décelé en immunofluorescence dans les plasmocytes de la synoviale, des ganglions et des nodosités sous-cutanées.

C) Facteurs anti-nucléaires, anti-périnucléaires, anti-RANA

-a) Les Anticorps anti-nucléaires: Ac AN (43)

Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des macromolécules (AG) constitutives du noyau et/ou du Cytoplasme.

L'immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers est le test de dépistage le plus largement utilisé. Elle est décelable à un titre généralement bas et son aspect est homogène, parfois moucheté, exceptionnellement nucléaire.

Les Ac AN se retrouvent dans 30% des PR, le taux étant très habituellement $< 1/256^{***}$. Leur présence ne semble pas avoir d'incidence articulaire (stades radiologiques et indice de Steinbocker). Par contre les manifestations extraarticulaires sont plus fréquentes. Ces PR sont souvent plus fortement séropositives que les PR sans AC AN. De même il existe une liaison entre la fréquence des signes extraarticulaires et une forte positivité.

Il faut noter que les Ac AN peuvent être induits par la D-pénicillamine. Pour Miossec, les patients dont le taux était $> 1/200$ étaient sous D-pénicillamine.

-b) Les anticorps anti-périnucléaires: APN (84)

Les anticorps anti-périnucléaires sont des AC sériques dirigés contre des structures kératohyalines situées à la périphérie du noyau dans les cellules épithéliales des muqueuses stratifiées et notamment dans les cellules buccales humaines.

Ils ont été mis en évidence en 1964 par Nienhuis qui en fait une anomalie spécifique de la PR.

La réaction de recherche des APN est positive dans 72% des cas pour Youinou . Cette réaction est incontestablement plus spécifique pour la PR que pour les autres maladies auto-immunes (16%) et les affections rhumatologiques non rhumatoïdes (11%) sauf pour le psoriasis (42%).

Leur apparition précoce au cours de la maladie ainsi que la corrélation entre leur taux et l'état évolutif de la maladie rhumatoïde font que les APN ont un intérêt dans le diagnostic et le pronostic de la PR.

-c) Les anticorps anti-RANA (rheumatoid arthritis nuclear antigen) (28)

L'anticorps anti-RANA est dirigé contre un antigène nucléaire induit dans les lignées lymphoïdes B humaines par le virus Epstein-Barr.

Cet anticorps est détectable par double diffusion radiale ou par immunofluorescence.

Il se retrouve dans les PR séropositives ainsi que dans les PR séronégatives au même pourcentage de positivité. Par la méthode d'immunofluorescence, beaucoup plus sensible, il a été décrit que l'Ac anti-RANA n'est pas uniquement présent dans la PR. Il est donc commun à un taux faible mais les sujets atteints de PR ont un taux d'Ac plus élevé.

Il faudrait , pour une utilisation clinique éventuelle, un système plus rigoureusement quantitatif.

-d) Les anticorps anti-kératine (52)

Des auto-anticorps anti-kératine, constituant principal du stratum corneum de la peau, ont été signalés

en 1979 par Young et coll dans la PR. Ils sont décelés par immunofluorescence indirecte.

Leur fréquence est de 58% dans les PR séropositives et de 41% dans les PR séronégatives. Ils ont une très bonne spécificité pour la PR (96,2 %).

On les retrouve également dans les sclérodermies et les spondylarthrites ankylosantes mais à des taux plus faibles. Le titre des Ac anti-kératine est corrélé avec le titre des facteurs rhumatoïdes. De même il est plus fort pour les PR séropositives que pour les séronégatives.

Il semble un bon marqueur du handicap fonctionnel des PR séropositives car leur présence est associée à un indice de Steinbrocker supérieur ainsi qu'à une VS élevée.

Ils constituent donc un marqueur diagnostique et évolutif de la PR.

D) Complexes immuns circulants

La détection des complexes immuns circulants (ICC) dans le serum et le liquide synovial de Polyarthritiques utilise des méthodes physico-chimiques ou biologiques.

Les méthodes physico-chimiques sont peu spécifiques et mettent en évidence des macro molécules autres que les ICC, en particulier des Immunoglobulines agrégées.

Les méthodes biologiques sont plus spécifiques mais leur inconvénient majeur est de ne détecter que les ICC fixant le complément.

Il est possible d'utiliser des méthodes mixtes telle que la précipitation du C 1q marqué à l'iode 125.

Malgré la diversité des méthodes, aucune d'entre elles n'est satisfaisante, leurs inconvénients majeurs sont le manque de spécificité ou le manque de sensibilité.

Pour la majorité des auteurs (49,60), la présence d'ICC est corrélée avec l'activité de la maladie et la présence de signes extraarticulaires.

Pour Reynolds (60), la meilleure technique est celle utilisant le C 1q marqué à l'iode 125. Elle est la mieux corrélée avec l'existence de signes extraarticulaires. Lors d'une étude sur 257 Polyarthritiques, il a détecté par cette méthode des ICC dans 52% des cas. Ces ICC sont retrouvés dans 44% des PR séropositives contre 8% des PR séronégatives.

Pour l'instant, l'intérêt en pratique de la recherche d'ICC dans la PR est modéré car on ne connaît pas l'antigène en cause.

E) Le complément sérique

Il est normal ou élevé dans la PR, qu'on dose l'activité hémolytique totale ou les fractions C3, C4, B. Cette normalité ou cette élévation sont trompeuses: il y a bien consommation comme le prouve la recherche de produit de dégradation (C3d) et le déficit fonctionnel des facteurs séparés, mais elle est largement compensée par une augmentation des synthèses hépatiques due à l'état inflammatoire.

Une baisse du complément sérique n'est constatée que dans 3 à 5% des PR. Elle doit remettre en question le diagnostic, ou, dans une PR certaine, faire rechercher une complication viscérale. Cette hypocomplémentarité, fréquente lors des vascularites de la PR, permet de la distinguer de la périarthrite noueuse où le complément est en général normal.

III La membrane synoviale (39)

Une étude histologique et un examen en immunofluorescence indirecte constituent un bon élément diagnostique.

La membrane synoviale est très hypertrophiée et constitue un pannus synovial qui envahit progressivement l'articulation et détruit les structures cartilagineuses et osseuses par contact ou chimiquement à distance.

Il est possible de détecter des cellules immunocompétentes, élaborant des immunoglobulines du facteur rhumatoïde notamment. La majorité d'entre elles semble appartenir à la lignée T.

Des anticorps monoclonaux spécifiques des Ag membranaires des cellules T ont été utilisés, ainsi qu'un anticorps anti-Ia, pour les détecter par immunofluorescence indirecte sur les cellules éluées ou des coupes à la congélation.

La répartition des cellules est la suivante:

- en amas lymphoïdes dans le tissu synovial sous intimal.

- dans les régions périvasculaires.

Elles sont de phénotype T3+, T4+, Ia+.

Elles sont en rapport étroit avec des cellules de grande taille Ia+, probablement macrophagiques et périendothéliales.

Des cellules dendritiques et certaines cellules des couches profondes de l'intima sont également porteuses de l'Ag Ia.

Cette immunofluorescence indirecte révèle que la membrane synoviale se comporte comme un organe lymphoïde stimulé. On peut incriminer un désordre de

l'immunorégulation locale, avec un déficit en cellules suppressives.

Cette méthode peut être intéressante dans le diagnostic des PR probables, mais elle n'est pas de pratique courante.

IV Le liquide articulaire (43)

Il est jaune , transparent ou opalin, parfois trouble et exceptionnellement teinté de sang.

La cytologie met en évidence en général un nombre de cellules $>2000/\text{mm}^3$, le plus souvent de 2000 à 10 000 dont + de 50% sont des polynucléaires. Cela signe un état inflammatoire.

Au microscope on voit qu'une forte proportion des polynucléaires sont des ragocytes : leucocytes à vacuoles rondes, réfringentes en grappe. Certaines inclusions observées sont constituées de complexes immuns renfermant des facteurs rhumatoïdes. Ces ragocytes ne sont pas spécifiques de la PR.

Le taux de complément synovial est abaissé.

Le liquide articulaire contient un taux élevé de complexes immuns circulants. Ils semblent composés d'Ig G et facteurs rhumatoïdes Ig G pour la plupart et certains d'Ig G et facteurs rhumatoïdes Ig M.

Dans environ les deux tiers des PR séropositives ou séronégatives l'immunofluorescence synoviale révèle des cellules à cytoplasme fluorescent: plasmocytes contenant des Ig G ou Ig M, macrophages ou synovioblastes renfermant des Ig G, des Ig M et du complément.

L'immunofluorescence est négative dans les arthroses mais peut être positive dans d'autres arthrites. L'intérêt diagnostique est donc limité.

TRAITEMENT

La Polyarthrite Rhumatoïde n'est pas seulement une maladie générale mais une somme de maladies locales. Ces deux aspects ont une incidence sur le traitement.

L'évolution de cette maladie se mesure en années. Les traitements n'agissent souvent qu'avec retard, c'est le cas des thérapeutiques de fond dont l'efficacité est démontrée mais dont le bénéfice à long terme n'est pas évident en raison de l'arrêt rapide du traitement pour inefficacité ou intolérance (6)

Une stratégie thérapeutique qui requiert les ressources et la compétence de spécialistes multidisciplinaires (généralistes, rhumatologues, orthopédistes, kinésithérapeutes, infirmières, éventuellement homéopathes, ergothérapeutes...) est nécessaire, sans oublier les aspects sociaux de la maladie, ainsi que l'information et l'éducation du rhumatisant: dernier membre de l'équipe soignante.

Le traitement de cette maladie met en jeu des thérapeutiques symptomatiques, des traitements de fond et des gestes locaux.

I Traitement symptomatique

A) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés pour leur effet direct sur l'inflammation = source essentielle de douleur, raideur articulaire matinale et gêne fonctionnelle.

1) Mode d'action

Ils agissent tous sur la phase aigüe de l'inflammation en inhibant la synthèse des prostaglandines (PG). Sous l'effet de stimuli, la phospholipase A2 des membranes cellulaires est activée et permet la libération d'acide arachidonique métabolisé par plusieurs voies:

- La voie des lipooxygénases aboutissant aux:

* lipoxynes (inhibition des lymphocytes T cytotoxiques)

* leucotriènes
(chimiotactiques

(bronchostricteurs

(vasomoteurs

Cette voie n'est pas affectée par les AINS.

- La voie de la cyclooxygénase menant aux eicosanoïdes:

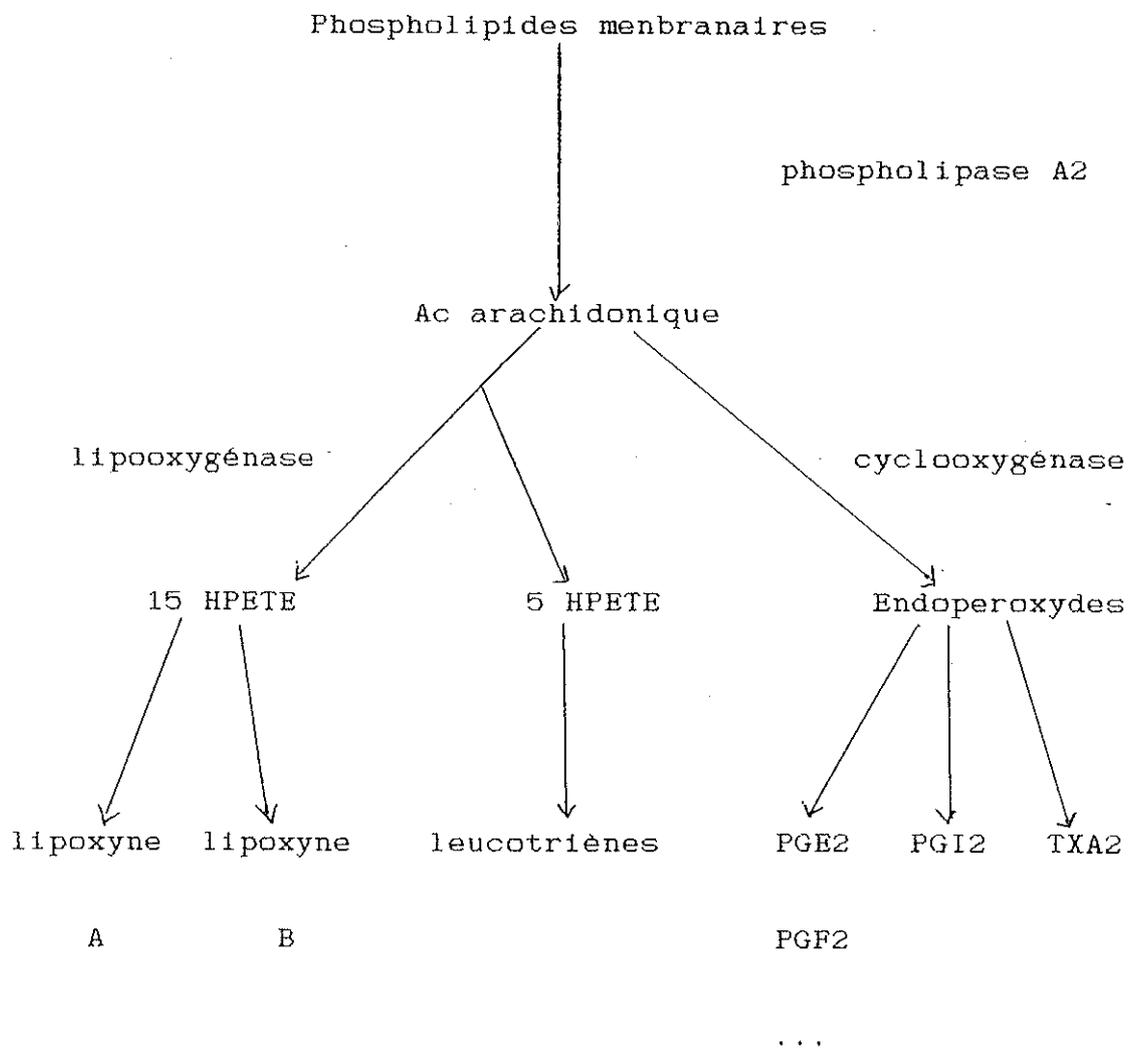
* PG (PGE2 , PGF2 ...)

* prostacycline (PGI2)

* thromboxane (TXA2)

Les PG à la différence des hormones exercent une action locale sur leur lieu de production et présentent une distribution ubiquitaire dans l'organisme.

En inhibant cette voie les AINS ont une action anti-inflammatoire, agissant essentiellement sur la composante vasculaire (fibres musculaires lisses des vaisseaux) et non sur la composante cellulaire, antalgique et antipyrétique.



Les PG ont également un rôle dans l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastrique.

On comprend les effets secondaires gastriques et anti-agrégant des AINS, ainsi que les effets sur la régulation du flux sanguin rénal lors d'une hypovolémie.

Cette action des AINS est privilégiée sur certains tissus cibles. En raison de leur caractère acide faible ils se concentrent préférentiellement dans les foyers inflammatoires.

Autres modes d'action démontrés in vitro:

- Stabilisation des membranes lysosomiales réduisant la libération d'enzymes protéolytiques.

- Diminution de la migration et du pouvoir phagocytaire des polynucléophiles et des monocytes.

- Inhibition de la production de radicaux libres oxydés, très phlogogènes.

- Effet anti-bradykinine.

2) Classification Posologie habituelle (43.25)

Les différentes classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont présentées dans les tableaux suivants:

a) Les dérivés pyrazolés

Produit	Dosage-Présentation	Posologie
Phénylbutazone Butazolidine*	cp 100mg suppo 250mg	1a
Phénylbutazone Midy* ou Geigy*	cp 200mg suppo 250mg	
Carudol* (sel de pipérazine)	gel 300mg suppo 425mg	plus
Mégazone* (ester métallique)	gel 320mg suppo 800mg	
Bumadizone (sel de calcium) Eumotol*	cp 110mg	faible
Kébuzone Kétazone*	cp 250mg suppo 250mg	
Pipébuzone Elarzone*	gel 150mg suppo 300mg	possible

b) Les dérivés propioniques

Ac tiaprofénique Surgam*	cp 100mg suppo 300mg	300 à 400mg /24h
Alminoprofène Minalfène 150mg*	cp 150mg	600mg /24h
Fenbufène Cinopal*	gel 300mg	600 à 900mg /24h
Fenoprofène Nalgesic*	cp 300mg	900 à 1200mg /24h
Flubiprofène Cebutid*	cp 50mg CP 100mg suppo 100mg	300mg /24h
Ibuprofen Brufen*	cp 40mg suppo 500mg	1200 à 2400 mg /24h
Fénalgic*	cp 400mg	
Kétoprofène Profénid*	gel 50mg suppo 100mg IM 100mg	300 à 600mg /24h
Bi-profénid*	cp LP 150mg	
Naproxène Apranax*	cp 275mg cp 550 mg	500mg /24h
Naprozyne 500*	cp 500mg supoo 500mg	id
Naprozyne 250*	cp 250mg suppo 250mg	

c) Les dérivés indoliques

Sulindac		
Arthrocline*	cp 100mg suppo 200mg	200 à 400mg
Arthrocline 200*	cp 200mg	/24h
Oxamétacine		
Dinuclid*	cp 100mg	300 à 400mg
		/24h
Indométacine		
Indocid*	gel 25mg suppo 50mg	50 à
	suppo 100mg	100mg
	amp IM 50mg	/24h
Chrono-indocid*	gel 75mg	75mg /24h
Dolcidium*		

d) Les dérivés de l'oxicam

Piroxicam		
Feldène*	gel 10mg gel 20mg	20mg /24h
	suppo 20mg	
Tenxicam		
Tilcotil*	cp 20mg	20 mg /24h

e) Les dérivés aryl acétiques

Diclofénac Voltarène*	cp 25mg cp 50mg suppo 100mg IM 75mg	300 à 600mg /24h
Voltarène LP*	cp 100mg	
Etodolac		
Lodine 100*	cp 100mg	200 à 400mg
Lodine 200*	cp 200mg	/24h
Fentiazac		
Fentac 100*	cp 100mg	300 à 600mg
Fentac 200*	cp 200mg	/24h

f) Les Méfénamates

Ac Méfénamique Ponstyl*	caps 250mg Suppo 500mg	
Ac Niflumique Nifluril*	gel 250mg suppo 700mg	0,5 à 1g/24h

3) Effets secondaires (64)

S'ils forment une classe chimiquement hétérogène, ils ont des effets secondaires (II) communs en raison de la similitude d'action: Inhibition de la synthèse des PG.

*Intolérance gastrique

- .Ulçère gastro-duodéal principalement 7% chez 100 malades suivis pendant 10 ans par B.Amor (7)
- .Gastrite
- .Troubles dyspeptiques
- .Nausées
- .Diarhée
- .Hémorragie digestive

C'est l'effet le plus fréquent. Il est dose dépendant et représente le handicap majeur du traitement par les AINS. Une amélioration peut être amenée en évitant certaines associations, par une meilleure adaptation de la dose, par une prise au cours du repas.

Le mécanisme d'action est connu: Inhibition du rôle protecteur des PG sur la muqueuse gastrique:

- Modification de la synthèse du mucus
- Augmentation de la sécrétion peptidique et acide
- Effet toxique direct de certains AINS

Des études montrent que les AINS en étant aussi efficaces que l'aspirine provoquent moins d'intolérances gastriques (4).

L'administration par voie rectale peut être la cause de brûlures anales (Indométacine)

Contre indications: Ulcère gastro-duodéal .

Si la prescription est nécessaire , un traitement anti-H2 peut être associé.

Les dérivés propioniques sembleraient avoir une meilleure tolérance gastrique (43).

L'Etodolac (Lodine*) présente une bonne tolérance digestive.

* Accidents rénaux

Ils sont nombreux, le plus souvent il existe une relation de cause à effet entre l'inhibition de la synthèse rénale des PG et l'altération de la fonction rénale. On observe une insuffisance rénale aiguë, dite fonctionnelle, par diminution des PG induisant une baisse du flux sanguin rénal. Ceci survient surtout chez des sujets âgés, lors de l'association de diurétiques, de régime désodé ou de toute circonstance où il y a diminution de la volémie sanguine, et insuffisance rénale chronique.

L'altération rénale régresse à l'arrêt du traitement..

Exceptionnellement une nécrose tubulaire aiguë peut survenir.

La rétention hydro-sodée, commune à tous les AINS est l'un des effets II le mieux connu; des hyponatrémies et hyperkaliémies ont été décrites.

Des néphropathies accompagnées ou non de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ont été signalées. Celles-ci sont régressives à l'arrêt du médicament. Elles sont le résultat de mécanismes toxiques et immunoallergiques. De fréquentes manifestations

d'hypersensibilité ont été signalées, surtout pour les Propioniques, Indoliques et Pyrazolés.

*Accidents hépatiques

Ils existent pour tous les AINS mais surtout pour les Pyrazolés.

La découverte de perturbations biohépatiques entraîne l'arrêt du traitement.

1 Hépatite immunoallergique:
non-dose dépendante
pas de délais d'apparition par rapport au début du traitement

2 Hépatite toxique:
apparition après plusieurs jours de traitement
quelques hépatites graves ont été notées

*Accidents hématologiques

Ils sont rares depuis l'arrêt de la Phénylbutazone.

-Agranulocytose: Phénylbutazone et Pyrazolés.

-Anémie hypochrome ou thrombopénie auto immune très rares.

-Effet anti-aggrégant pour tous.

*Accidents cutané-muqueux

Ils existent avec tous mais surtout avec les Oxicams.
1 à 2 % des patients
Les réactions croisées sont possibles
Ils apparaissent entre le 7^{ème} et le 21^{ème} jour et sont le plus souvent bénins:

Eruptions plus ou moins prurigineuses
Rash
Urticaires

ILs sont quelquefois plus rares et plus sévères:

Erythème pigmenté fin (Pyrazolés)
Erythème polymorphe
Syndrome de Lyell exceptionnel (Pyrazolés)

*Accidents allergiques

Rhinite)
Conjonctivite)
Hyperéosinophilie) Chez des sujets ayant
Choc anaphylactique) ayant un terrain atopique
Oedème de Quinck)
Crise d'asthme)

*Accidents neuro-sensoriels et psychiques

1 à 6 % quelque soit l'AINS
10 % avec l'Indométacine
-Céphalées
-Vertiges
-Etourdissements
-Hallucinations) Dérivés
-Episodes confusionnels) Indoliques
-Myoclonies) Diclofénac
-Diminution transitoire de l'acuité
auditive
-Acouphènes

*Autres

Ostéose fluorée et ostéomalacie lors d'un traitement prolongé par l'acide Niflumique riche en fluor.

Pancréatites régressives à l'arrêt du traitement avec les Propioniques, Indoliques, et l'acide Méfénamique.

Malgré tout, la tolérance est bonne dans la PR comme le prouve l'expérience d'Amor en 81 (7).

La mise au point de nouvelles molécules agissant toujours par blocage de la cyclooxygénase ne permet pas de rompre le lien entre l'action anti-inflammatoire et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, provoquant les effets II.

Toutefois certains progrès pourraient venir de l'utilisation d'AINS ne bloquant pas systématiquement la production biologique des prostaglandines. Ainsi le Sulindac présente une néphrotoxicité qui s'explique par la persistance de la synthèse des prostaglandines au niveau rénal.

4) Intérêt des AINS (17)

L'effet des AINS est rapide et mesurable en quelques heures. La prise est fonction des horaires des douleurs et de la pharmacocinétique du produit. Par exemple la prise d'AINS au coucher est plus efficace sur les douleurs matinales et la raideur matinale.

Ils sont utilisés seuls par voie générale ou parfois avec des antalgiques (association utile)

-pendant la période d'observation de quelques semaines à quelques mois souvent nécessaire pour un diagnostic de certitude

-au cours des rares PR peu inflammatoires ou très peu destructrices.

Le plus souvent ils sont associés à un traitement de fond sans interactions préjudiciables. La seule contre-indication est l'association avec le Métoprexate (16).

Leur usage avec les corticoïdes n'a d'intérêt que pour diminuer la dose de dérivés cortisoniques si possible jusqu'à un sevrage. Ils sont remplacés par les AIS lors des PR très inflammatoires, chez le sujet âgé et pour les PR compliquées de vascularites.

Tous les AINS actuellement disponibles ont fait l'objet d'études contrôlées démontrant leur efficacité sur l'inflammation rhumatoïde, mais agissant peu sur l'inflammation chronique. Les malades atteints de PR pouvant se contenter d'un traitement limité aux seuls AINS pendant des périodes prolongées sont l'exception. C'est un traitement d'appoint.

L'association des AINS entre eux n'est pas recommandée car sans obtenir de synergie on multiplie les risques d'intolérance.

L'étude d'Amor (7) montre que tous les malades ont reçu en permanence (ou pratiquement) des AINS.

Enfin en dépit du grand nombre de molécules mises en circulation et à tolérance égale, aucune ne s'est avérée plus efficace que la Phénylbutazone et l'Indométacine initialement proposées (48) et il est actuellement impossible d'établir une hiérarchie d'efficacité des AINS dans la PR (4).

B) L'aspirine (29)

La posologie de l'acide acétylsalicylique nécessaire pour obtenir un effet anti-inflammatoire se situe au delà de 3g/24h entre 3 et 5 g. Ces doses sont rarement atteintes.

L'utilisation des différentes formes pharmaceutiques existantes permet d'adapter la prescription en fonction de l'effet recherché et de la tolérance. La douleur et la raideur matinale peuvent être diminuées par la prise tard le soir au coucher d'une aspirine à délitement entérique ou le matin d'une aspirine soluble.

1) Effets secondaires

Ils sont nombreux entre 20 et 50% des cas.

Ce sont les mêmes que pour les AINS:

-l'hémorragie digestive occulte peut être rencontrée dans 70% des cas.

-Les accouphènes sont un guide thérapeutique utile.

2) Interactions médicamenteuses

-Les AINS

Le salicylate déplace l'indométacine des protéines plasmatiques en augmentant le taux de drogue libre, le métabolisme et la clairance.

Il n'y a cependant pas de preuves de toxicité additionnelle avec les AINS.

-Les corticoïdes

Ils diminuent la salicylémie et lorsqu'ils sont interrompus le taux sérique augmente parfois jusqu'à la zone toxique.

Les effets secondaires gastriques sont additionnels.

-Le paracétamol

A 650 mg de chaque, le taux sérique d'aspirine est plus élevé et le reste plus longtemps. Cela pourrait entraîner des effets secondaires hépatiques lors de cette association.

-Le méthotrexate

L'aspirine déplace le méthotrexate et augmente les effets dépressifs médullaires. Mais cela n'est pas observé pour les faibles doses utilisées dans la PR.

C) Les antalgiques(1.40)

Bien que ces substances soient moins efficaces que les AINS, elles sont particulièrement actives lorsque les AINS sont proscrits.

Pour beaucoup de malades (47%) le soulagement de la douleur est primordial et ils trouvent les antalgiques plus efficaces que les AINS (28%). Ceci semble, être sous-estimé par les médecins qui prescrivent peu les antalgiques dans la PR.

Ces antalgiques enrayent donc la douleur qui résiste aux AINS et aux traitements de fonds et qui compromet le confort du malade.

Ils ont quelques effets II rares et peu sévères sur les systèmes digestif, rénal, hématologique et sur la peau.

Les antalgiques:

-Glafénine	Glifanan*	Adalgur*
-Floctafénine	Idarac*	
-Paracétamol	Doliprane*...	
-Dextropropoxyphène	Antalvic*	Di-Antalvic*
-Fenopropène	Nalgésic*	
-Clométacine	Dupéran*	
-Diflunisal	Dolobis*	

En France l'aspirine est utilisée à des doses plus proches de son effet antalgique (<3g) que de son effet anti-inflammatoire.

D) les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (AIS) sont des anti-inflammatoires puissants et rapides qui agissent sur les cellules impliquées dans les réactions inflammatoires chroniques et aiguës. De plus ce sont des substances immunomodulatrices. Leur efficacité est démontrée depuis 1949 (HENCH)

Les AIS diminuent ou font disparaître l'enraidissement et le gonflement des articulations, ils normalisent la VS. Cependant ils n'empêchent pas la destruction ostéocartilagineuse.

Leur action est dose dépendante, mais il faut les utiliser de façon transitoire et à dose minimale active avec la possibilité de sevrer le patient (4).

1) Mode d'action

Ils interviennent dans le mécanisme inflammatoire au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique.

Ils stimulerait la formation de protéines, la macrocortine notamment, inhibitrices de la phospholipase A membranaire.

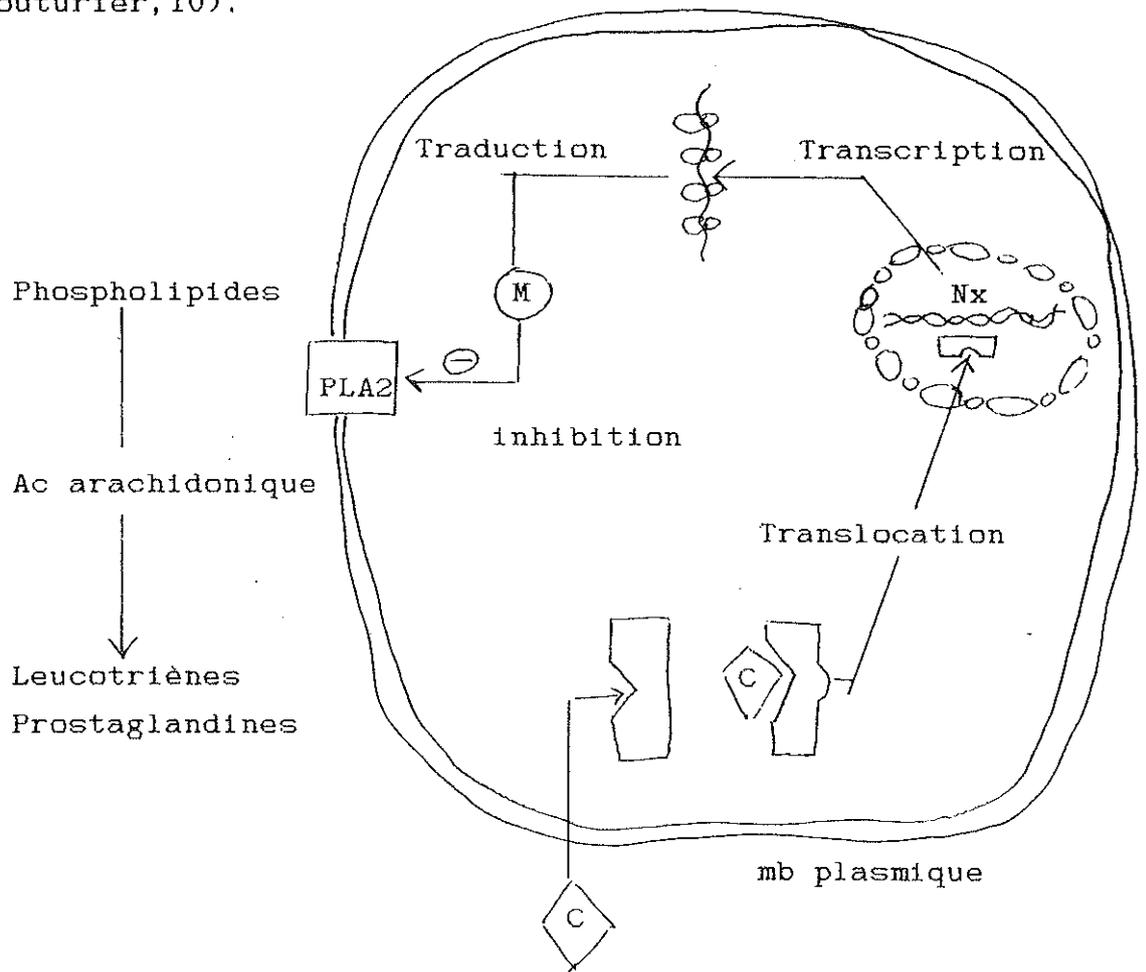
En intervenant à ce niveau ils empêchent la formation des leucotriènes d'une part (voie de la lipoxigénase) et des prostaglandines et tromboxanes d'autre part (voie de la cyclooxygénase).

La macrocortine est un second messager des glucocorticoïdes. Le cortisol, glucocorticoïde naturel, traverse la membrane cellulaire et se fixe sur un récepteur spécifique glycoprotéique intracytoplasmique. Le complexe formé migre vers le noyau de la cellule et se fixe sur un site accepteur spécifique de la chromatine: translocation.

Le complexe activé déséquilibre une séquence précise de l'ADN et induit par l'ARN transcriptase la synthèse d'ARNm: transcription. Cet ARN messenger migre vers le cytoplasme cellulaire où est synthétisée une protéine spécifique par les ribosomes: traduction.

Cette protéine est responsable des effets des glucocorticoïdes au niveau cellulaire en inhibant l'activité de la phospholipase A2.

Cette protéine a été mise en évidence par R.J Flower et G.J Blackwel en 1979, c'est la macrocortine (voir schéma Aucouturier, 10).



Effet cellulaire des AIS. Rôle de la macrocortine.

Les glucocorticoides exercent un effet direct sur les vaisseaux capillaires en diminuant la perméabilité vasculaire (Bouquin 94).

Ils limitent la prolifération des lymphocytes T et donc la sécrétion de lymphokines, ce qui a pour conséquence de diminuer la réaction inflammatoire.

Rappel: les lymphocytes T secrètent des lymphokines qui augmentent la perméabilité vasculaire, diminuent le chimiotactisme des polynucléaires, inhibent la migration et stimulent la phagocytose des macrophages, assurent le recrutement des lymphocytes non sensibilisés. C'est l'immunité cellulaire.

Les glucocorticoides ne limitent pas la prolifération plasmocytaire et la synthèse des anticorps humoraux aux doses thérapeutiques habituelles de la PR. Il faut atteindre une posologie de 1,33 mg/Kg/j pour observer ces résultats.

Ils inhibent la migration des polynucléaires et la libération de leurs enzymes lysosomiaux pendant la phagocytose, enzymes pouvant entraîner des vascularites.

Ils diminuent également la migration et la phagocytose des macrophages pour une dose de 0,33 mg/Kg.

2) Classification - Posologie

En France le glucocorticoïde de référence est la prédnisone Cortancyl*.

La posologie journalière à faible dose est inférieure à 10 mg/24h selon l'EMC ou 0,1 mg/Kg/24H en restant < 10 mg/24h selon Kahn.

Le tableau suivant donne l'équivalence entre 5 mg de Prednisone et les autres corticoides:

Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Triamcinolone	4 mg
Methylprednisolone	4 mg
Dexamethasone	0,75 mg
Betamethasone	0,75 mg
Paramethasone	2 mg
Cortivazol	0,40 mg

3) Utilisation thérapeutique

Malgré tous les efforts pour éviter et limiter l'usage des corticoides en raison de leurs effets secondaires, il est clair que l'on ne peut s'en passer dans l'immense majorité des cas.

A doses suffisantes les corticoides agissent constamment dans la PR.

Leur utilisation est générale ou locale en intra-articulaire. Quand les AINS, thérapeutiques locales et traitement de fond ne suffisent plus en association, leur utilisation par voie générale devient alors justifiée, à une posologie la plus basse possible.

Les dérivés cortisoniques utilisés sont la Prednisone et la prednisolone. La commercialisation de la prednisone (cortancyl*) en comprimés de 1 mg et 5 mg facilite l'ajustement de la posologie au degré de l'inflammation rhumatoïde. La voie orale est la voie utilisée de préférence.

IL faut noter que la corticothérapie par voie intra-articulaire a les mêmes effets secondaires que par la voie générale. Il est donc nécessaire de la comptabiliser en se référant à l'équivalence Prednisone.

Pour la voie orale une prise unique le matin est préférable pour réduire l'effet de freination sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La prise un jour sur deux est déconseillée.

Dès que possible, il faut essayer de diminuer lentement la posologie (1 mg/semaine ou tous les quinze jours) pour éviter un effet rebond et une insuffisance surrénalienne aiguë.

4) Effets secondaires (43)

Les Glucocorticoides donnent lieu à de nombreux inconvénients et effets secondaires. Ils sont minimisés par des mesures d'hygiène et de diététique comme un régime désodé, un apport potassique et protidique suffisant, une réduction des glucides et des lipides.

On observe, sous corticothérapie, l'apparition potentielle de diabète, d'hypokaliémie, ainsi que certains inconvénients causés par un déséquilibre métabolique: rétention hydrosodée, diminution de l'anabolisme protidique et augmentation de l'anabolisme lipidique. Ces effets secondaires se manifestent par:

- un arrondissement du visage et une erythrose
- une hypertrophie graisseuse sus claviculaire et cervicale basse
- des échymoses
- un acné, un hirsutisme, des vergetures

Des accidents digestifs: ulcères, perforations, hémorragies digestives, sont observés dans 5 à 10% des cas. On leur associe très souvent des antiacides.

Les AIS favorisent les problèmes infectieux. Il faut donc vérifier l'absence d'infections et surtout de tuberculose avant d'instituer toute corticothérapie.

De nombreux effets II plus graves sont observés:

- une augmentation de la perte osseuse avec l'âge: sous traitement <10 mg/24h la déperdition osseuse des femmes ménopausées souffrant de PR n'est pas accélérée par les AIS, mais les patientes en pré-ménopause voient leur masse osseuse affectée de manière significative. Il faudra traiter ces femmes par des sels de calcium, 500 à 1 g/24h, Vitamine D, et hormonothérapie à la ménopause. En cas d'ostéoporose avec tassements vertébraux les AIS seront contre-indiqués.

- Une nécrose osseuse aseptique (+++)

- des myopathies cortisoniques

- une phlébothrombose très rare

- des troubles psychiques: insomnie, anxiété. La Psychose et l'épilepsie sont contre-indiquées.

- une cataracte sous capsulaire postérieure rare quand la dose est inférieure à 10 mg/24h.

L'insuffisance surrénalienne est un risque permanent pendant tout traitement par AIS. IL faut éviter tout sevrage brutal.

Une étude de B Amor (7) a étudié les complications de 84 malades, dont 67 étaient traités par une dose d'AINS <10 mg/24h. 53 malades étaient traités depuis moins de cinq ans. Les résultats sont les suivants:

ulcères g-d	5 dont 4 associations	AINS
gastrite + hématurie	2	
myopathie	5	
tassements ostéoporodiques	8	
troubles psy	3	
infections	2	

5) Les assauts cortisoniques (49)

Les bolus ou assauts cortisoniques: administration de méthylprédnisolone à forte dose, 1 g IV en 3h pendant un à trois jours, ont montré une efficacité souvent spectaculaire (à court terme au moins).

Il reste de nombreuses incertitudes quant à la durée de la rémission: de huit jours à un an selon les études, en moyenne deux mois.

Les indications sont actuellement les PR systémiques avec vascularites ou résistantes aux traitements de fond habituels. Quelquefois lors de la mise en route ou lors du changement de traitement de fond on peut avoir recours au assauts cortisoniques

La tolérance dans l'ensemble est bonne mais certaines complications incitent à la prudence et à la surveillance du risque infectieux et des valeurs ioniques principalement. Des cas de mort subite dans les heures suivant les bolus ont été rapportés sans que la relation avec l'assaut cortisonique n'ait été formellement établie.

II Traitements de fonds

A) Les sels d'or

Introduits par Forestier en 1929 ce furent les premiers médicaments efficaces utilisés pour le traitement de la PR. Forestier est le premier à rapporter en 1935 son expérience de 500 PR traitées par les sels d'or montrant une amélioration dans 70 % des cas. Celle-ci n'apparaît qu'au bout de deux mois de traitement (43)

Utilisés dans le monde entier, seuls les sels organiques sont biologiquement efficaces sans être trop toxiques.

Deux produits sont utilisables en France:

-Allocrysine* aurothiopropanol sulfonate de Na contenant 30 % d'or soluble dans l'eau et utilisé en intra-musculaire.

-Ridauran*: Auranofin 2,3,4,6 tetraacetyl-1-thio- β -D-glucopyranosato-S (triéthylphosphine) d'or. Commercialisé en France depuis 1982 et utilisé par voie orale.

L'or est toujours associé à un ligand contenant du soufre.

1) Mode d'action (4)

Malgré leur efficacité connue dans la PR, leur mode d'action reste inconnu.

In vitro les monocytes, cultivés en présence d'or, sont morphologiquement et fonctionnellement anormaux, perdant leurs propriétés. Le cytoplasme des macrophages est déformé par de volumineuses vésicules lysosomiales bourrées de structures myéliniques, de grains de soufre et d'or. La paroi du macrophage n'est plus renouvelée,

s'appauvrit en Ag de surface, ce qui inhibe la stimulation des lymphocytes aux mitogènes (anomalie de présentation de l'Ag). Ils entravent également la phagocytose, le chimiotactisme, la sécrétion de nombreuses substances actives: Interleukine 1, enzymes lysosomiales.

Les sels d'or se fixent sur la paroi du macrophage par leur ligand soufré. Cette fixation peut être entravée par les substances thiolées naturelles. Ceci explique l'interaction existant avec la D-pénicillamine et les apparentés thiolés qui inhibent l'action des sels d'or.

A concentration pharmacologique, les sels d'or n'ont aucune action sur le lymphocyte.

L'or s'accumule dans tous les tissus de l'organisme surtout la peau, le tissu réticuloendothélial. Les dépôts subsistent des années après l'arrêt du traitement.

2) Posologie - Mode d'emploi

Avant tout traitement il est conseillé de faire 0,02g en IM pour tester la susceptibilité du sujet.

Allochrysine*: (4)

50mg /semaine jusqu'à un total de 1g à 1,4g.

Puis si le résultat est bon, 50mg tous les quinze jours ou trois semaines tant que le malade en tire bénéfice:

- effet thérapeutique positif
- absence d'effets II

le choix des 50mg à intervalle de quinze jours permet d'obtenir un plateau sérique pendant ces quinze jours et permet, entre deux cures, la surveillance du traitement et des éventuelles rechutes.

L'or est efficace et les patients traités ont des lésions ostéo-articulaires significativement moins importantes. L'arrêt du traitement s'il est efficace provoque des rechutes dans les mois qui suivent.

On note: -20% de rémissions cliniques

-30 à 40% d'amélioration franche

-50% des traitements sont arrêtés au bout de huit mois pour inefficacité ou intolérance le plus souvent.

-50% des traitements durent de un à trois ans dont 10% sont supérieurs à trois ans.

Ridauran*: (19,35)

Son efficacité est égale ou légèrement inférieure à celle de l'allochrysine à une posologie de 6mg / 24h. Elle peut être augmentée jusqu'à 9mg / 24h.

L'effet est ressenti après la 12^{ème} semaine, 5 à 30% des patients n'étant pas répondeurs.

Cet effet favorable est d'autant plus fréquent que la PR est plus récente.

Il n'y a pas d'inefficacité croisée avec l'Allochrysine.

Il faut éviter en même temps toute médication toxique pour la moelle osseuse: Pyrazolés, Immunodépresseurs...

3) Effets secondaires (4,19,35)

Ils s'observent chez 30% des malades traités et sont responsables des arrêts précoces du traitement. La plupart sont sans gravité, parfois plus sévères, témoignant d'une

hypersensibilité et nécessitant une surveillance périodique.

Pour la voie orale, ils sont moins fréquents et moins sévères, ils apparaissent dans les six premiers mois et 15% des patients sont obligés d'arrêter leur traitement contre 30 à 39 % pour la voie intra musculaire .

*Les manifestations cutanées

Dermatites: -elles simulent un lichen plan, un pityriasis rose, un psoriasis, un eczéma...

-elles sont toujours prurigineuses.

Stomatites

Chrysiase: coloration grise de la peau lors d'un traitement de longue durée.

Des dépôts cornéens d'or ont pu parfois être observés, disparaissant à l'arrêt du traitement.

Toute dermite, tout prurit tenace entraîne l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires cutanés s'observent dans 30 % des cas pour un traitement par auranofin.

*Les manifestations rénales

Elles se traduisent initialement par une protéinurie isolée dans 100% des cas:

-<0,5g/24h sans augmentation lors de l'injection suivante: pas de contre-indication à la poursuite du traitement.

->0,5/24h lors de deux dosages successifs: arrêt du traitement pour éviter un syndrome néphrotique par glomérulonéphrite extra membranosa. On

trouve en Immuno fluorescence des Ig G, Ig M, C3 sur le versant externe de la membrane basale du glomérule, de l'or dans l'interstitium et les tubules.

Les patients HLA DR3 sont plus exposés (15).

A l'arrêt du traitement la protéinurie peut persister six mois. Le pronostic du syndrome néphrotique est favorable avec une guérison en quelques mois à un an.

Pour la voie orale, la protéinurie est modérée, voire faible et disparaît avec une réduction de la dose. Le développement d'un syndrome néphrotique est exceptionnel.

*Les manifestations hématologiques

Eosinophilies dans 5% des cas.

Si elle est supérieure à 10%, cela nécessite l'arrêt du traitement.

Thrombopénies ,neutropénies rares.

Pancytopénie exceptionnelle mais grave.

Lors d'un traitement par voie orale on observe rarement une anémie mineure se corrigeant d'elle même, parfois une leucopénie ou une thrombopénie périphériques se corrigeant dès l'interruption du traitement.

*Les manifestations digestives

Stomatite 8%

Colite , gastroentérite + diarrhée , Hépatite colostatique.

3 à 5% de diarrhées et selles molles avec la voie orale,causant un arrêt définitif (19).

*Polyradiculonévrites

*Atteinte pulmonaire

Toux, crachats

Opacités aux rayons X

Pneumopathie interstitielle rare qui guérit à l'arrêt du traitement (43).

*Poussées fébriles

Avec des troubles vasomoteurs dans les minutes qui suivent l'injection.

L'association avec les glucocorticoides semblerait augmenter les intolérances (7).

4) Contre-indications

- Terrain allergique
- Affections hépatiques et rénales graves
- Anomalies hématologiques
- Sensibilisation antécédente aux sels d'or
- Grossesse

5) Intéret

Les sels d'or permettent d'obtenir des rémissions complètes pouvant durer un an ou plus.

Quand la PR rechute la reprise de la chrysothérapie provoque souvent une nouvelle rémission, mais l'activité a tendance à baisser au bout de quelques années.

Surveillance nécessaire:

-Albumine avant chaque injection
(bandelette)

-NFS plaquettes tous les quinze jours
pendant deux mois puis une fois/mois

-ALAT, ASAT, phosphatases alcalines,
anticorps anti-nucléaires tous les six mois

Le suivi thérapeutique d'un traitement par voie orale doit être aussi rigoureux que celui par voie intramusculaire.

Le choix d'un traitement par voie orale est indiqué, pour beaucoup d'auteurs, après stabilisation de l'état rhumatismal par la voie injectable. Le bénéfice reste acquis ; il n'y a pas d'accroissement de la toxicité.

La voie orale peut être également utilisée en cas d'échec aux sels d'or injectables et à la D-pénicillamine, il n'y a pas d'inefficacité croisée.

L' Auranofin semble induire une meilleure réponse dans les PR récentes de moins de deux ans d'évolution.

B) Les anti-paludéens de synthèse

Les anti-paludéens de synthèse sont utilisés à titre courant à des posologies trois fois supérieures à celles utilisées dans la prophylaxie du Paludisme.

Si leur efficacité est incontestable, elle reste toutefois faible.

Chloroquine base	Nivaquine*
Hydroxychloroquine	Plaquenil*

1) Mécanisme d'action

Ils s'intercalent dans l'hélice d'ADN et modifient les fonctions normales de cet ADN. Ils empêchent la réaction avec les anticorps anti-ADN, agissant alors en prévenant la formation des lésions créées par les complexes immuns ADN-anti-ADN. De plus, ils stabilisent les membranes lysosomiales. De ce fait, ils entravent la fonction des lysosomes, des phagocytes et surtout du macrophage par séquestration des fragments de membrane dans de grandes vésicules lysosomiales, ce qui entraîne la formation de membranes perdant leurs antigènes de surface. Ils auraient aussi une action anti-prostaglandine.

2) Posologie

Deux protocoles sont envisagés:

→Un traitement continu	(4)	
chloro	4 mg/Kg/j	pendant 1 mois
hydroxy	6,4 mg/Kg/j	" " "

La dose est calculée sur le poids "idéal" du patient.

Pour une telle posologie on ne rencontre pas de rétinoopathie.

→Un traitement discontinu
chloro 200 mg/j 5 jour sur 7
hydroxy 400 mg/j " " " "

La fenêtre thérapeutique permet d'éviter toute accumulation rétinienne.

L'effet est obtenu en deux à quatre mois avec:

- 12% de rémissions (4)
- 14% d'effet positif
- 30% d'amélioration

3) Effets secondaires (4)

Dans 50% des cas les Anti-paludéens de synthèse sont interrompus pour intolérance.

*Troubles digestifs

Ils sont retrouvés chez 50% des sujets traités (11).
Nausées, diarrhées, vomissements
Ballonnements
Colon irritable

*Troubles cutanés

Allergie cutanée, rash
Photosensibilisation
Modifications pigmentaires

*Troubles nerveux

Insomnies, céphalées
Vertiges, bourdonnements d'oreilles

*Troubles oculaires

Ce sont les plus graves.

Les dépôts rétiniens sont réversibles et sans gravité. Ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

L'atteinte rétinienne est très grave avec une perte de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs.

Une surveillance étroite par électrorétinogramme, effectuée lors de tout traitement par les Anti-paludéens de synthèse, a permis de réduire fortement la fréquence d'apparition de cette complication grave.

Un examen oculaire est fait préalablement au début du traitement puis semestriellement:

- acuité visuelle
- lampe à fente
- champ visuel

*Troubles hématologiques

Ils sont exceptionnels.

- Leucopénie
- Agranulocytose

Tous ces effets secondaires peuvent être évités en réduisant la posologie initiale et en atteignant la dose utile très progressivement.

4) Contre indications (4)

- Maladies hépatiques graves
- Rétinopathie
- Allergie
- Psoriasis
- Porphyrie cutanée
- Grossesse
- Myasthénie (?)

Du fait de leur faible efficacité les Anti-paludéens de synthèse sont utilisés quand les autres médicaments sont mal tolérés et si les PR sont récentes et peu graves.

Une étude de B Amor (7) a étudié les complications de 84 malades, dont 67 étaient traités par une dose d'AINS <10 mg/24h. 53 malades étaient traités depuis moins de cinq ans. Les résultats sont les suivants:

ulcères g-d	5 dont 4 associations	AINS
gastrite + hématurie	2	
myopathie	5	
tassements ostéoporodiques	8	
troubles psy	3	
infections	2	

5) Les assauts cortisoniques (49)

Les bolus ou assauts cortisoniques: administration de méthylprédnisolone à forte dose, 1 g IV en 3h pendant un à trois jours, ont montré une efficacité souvent spectaculaire (à court terme au moins).

Il reste de nombreuses incertitudes quant à la durée de la rémission: de huit jours à un an selon les études, en moyenne deux mois.

Les indications sont actuellement les PR systémiques avec vascularites ou résistantes aux traitements de fond habituels. Quelquefois lors de la mise en route ou lors du changement de traitement de fond on peut avoir recours aux assauts cortisoniques

La tolérance dans l'ensemble est bonne mais certaines complications incitent à la prudence et à la surveillance du risque infectieux et des valeurs ioniques principalement. Des cas de mort subite dans les heures suivant les bolus ont été rapportés sans que la relation avec l'assaut cortisonique n'ait été formellement établie.

II Traitements de fonds

A) Les sels d'or

Introduits par Forestier en 1929 ce furent les premiers médicaments efficaces utilisés pour le traitement de la PR. Forestier est le premier à rapporter en 1935 son expérience de 500 PR traitées par les sels d'or montrant une amélioration dans 70 % des cas. Celle-ci n'apparait qu'au bout de deux mois de traitement (43)

Utilisés dans le monde entier, seuls les sels organiques sont biologiquement efficaces sans être trop toxiques.

Deux produits sont utilisables en France:

-Allocrysine* aurothiopropanol sulfonate de Na contenant 30 % d'or soluble dans l'eau et utilisé en intra-musculaire.

-Ridauran*: Aurano-fin 2,3,4,6 tetraacetyl-1-thio- β -glucopyranosato-S (triethylphosphine) d'or. Commercialisé en France depuis 1982 et utilisé par voie orale.

L'or est toujours associé à un ligand contenant du soufre.

1) Mode d'action (4)

Malgré leur efficacité connue dans la PR, leur mode d'action reste inconnu.

In vitro les monocytes, cultivés en présence d'or, sont morphologiquement et fonctionnellement anormaux, perdant leurs propriétés. Le cytoplasme des macrophages est déformé par de volumineuses vésicules lysosomiales bourrées de structures myéliniques, de grains de soufre et d'or. La paroi du macrophage n'est plus renouvelée,

s'appauvrit en Ag de surface, ce qui inhibe la stimulation des lymphocytes aux mitogènes (anomalie de présentation de l'Ag). Ils entravent également la phagocytose, le chimiotactisme, la sécrétion de nombreuses substances actives: Interleukine 1, enzymes lysosomiales.

Les sels d'or se fixent sur la paroi du macrophage par leur ligand soufré. Cette fixation peut être entravée par les substances thiolées naturelles. Ceci explique l'interaction existant avec la D-pénicillamine et les apparentés thiolés qui inhibent l'action des sels d'or.

A concentration pharmacologique, les sels d'or n'ont aucune action sur le lymphocyte.

L'or s'accumule dans tous les tissus de l'organisme surtout la peau, le tissu réticuloendothélial. Les dépôts subsistent des années après l'arrêt du traitement.

2) Posologie - Mode d'emploi

Avant tout traitement il est conseillé de faire 0,02g en IM pour tester la susceptibilité du sujet.

Allochrysine*: (4)

50mg /semaine jusqu'à un total de 1g à 1,4g.

Puis si le résultat est bon, 50mg tous les quinze jours ou trois semaines tant que le malade en tire bénéfice:

-effet thérapeutique positif

-absence d'effets II

le choix des 50mg à intervalle de quinze jours permet d'obtenir un plateau sérique pendant ces quinze jours et permet, entre deux cures, la surveillance du traitement et des éventuelles rechutes.

L'or est efficace et les patients traités ont des lésions ostéo-articulaires significativement moins importantes. L'arrêt du traitement s'il est efficace provoque des rechutes dans les mois qui suivent.

On note: -20% de rémissions cliniques

-30 à 40% d'amélioration franche

-50% des traitements sont arrêtés au bout de huit mois pour inefficacité ou intolérance le plus souvent.

-50% des traitements durent de un à trois ans dont 10% sont supérieurs à trois ans.

Ridauran*: (19,35)

Son efficacité est égale ou légèrement inférieure à celle de l'allochrysine à une posologie de 6mg / 24h. Elle peut être augmentée jusqu'à 9mg / 24h.

L'effet est ressenti après la 12^{ème} semaine, 5 à 30% des patients n'étant pas répondeurs.

Cet effet favorable est d'autant plus fréquent que la PR est plus récente.

Il n'y a pas d'inefficacité croisée avec l'Allochrysine.

Il faut éviter en même temps toute médication toxique pour la moelle osseuse: Pyrazolés, Immunodépresseurs...

3) Effets secondaires (4,19,35)

Ils s'observent chez 30% des malades traités et sont responsables des arrêts précoces du traitement. La plupart sont sans gravité, parfois plus sévères, témoignant d'une

hypersensibilité et nécessitant une surveillance périodique.

Pour la voie orale, ils sont moins fréquents et moins sévères, ils apparaissent dans les six premiers mois et 15% des patients sont obligés d'arrêter leur traitement contre 30 à 39 % pour la voie intra musculaire .

*Les manifestations cutanées

Dermatites: -elles simulent un lichen plan, un pityriasis rose, un psoriasis, un eczéma...

-elles sont toujours prurigineuses.

Stomatites

Chrysiase: coloration grise de la peau lors d'un traitement de longue durée.

Des dépôts cornéens d'or ont pu parfois être observés, disparaissant à l'arrêt du traitement.

Toute dermite, tout prurit tenace entraîne l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires cutanés s'observent dans 30 % des cas pour un traitement par auranofin.

*Les manifestations rénales

Elles se traduisent initialement par une protéinurie isolée dans 100% des cas:

-<0,5g/24h sans augmentation lors de l'injection suivante: pas de contre-indication à la poursuite du traitement.

->0,5/24h lors de deux dosages successifs: arrêt du traitement pour éviter un syndrome néphrotique par glomérulonéphrite extra membranaeuse. On

trouve en Immuno fluorescence des Ig G, Ig M, C3 sur le versant externe de la membrane basale du glomérule, de l'or dans l'interstitium et les tubules.

Les patients HLA DR3 sont plus exposés (15).

A l'arrêt du traitement la protéinurie peut persister six mois. Le pronostic du syndrome néphrotique est favorable avec une guérison en quelques mois à un an.

Pour la voie orale, la protéinurie est modérée, voire faible et disparaît avec une réduction de la dose. Le développement d'un syndrome néphrotique est exceptionnel.

*Les manifestations hématologiques

Eosinophilies dans 5% des cas.

Si elle est supérieure à 10%, cela nécessite l'arrêt du traitement.

Thrombopénies , neutropénies rares.

Pancytopénie exceptionnelle mais grave.

Lors d'un traitement par voie orale on observe rarement une anémie mineure se corrigeant d'elle même, parfois une leucopénie ou une thrombopénie périphériques se corrigeant dès l'interruption du traitement.

*Les manifestations digestives

Stomatite 8%

Colite , gastroentérite + diarrhée , Hépatite colostatique.

3 à 5% de diarrhées et selles molles avec la voie orale, causant un arrêt définitif (19).

*Polyradiculonévrites

*Atteinte pulmonaire

Toux, crachats

Opacités aux rayons X

Pneumopathie interstitielle rare qui guérit à l'arrêt du traitement (43).

*Poussées fébriles

Avec des troubles vasomoteurs dans les minutes qui suivent l'injection.

L'association avec les glucocorticoides semblerait augmenter les intolérances (7).

4) Contre-indications

- Terrain allergique
- Affections hépatiques et rénales graves
- Anomalies hématologiques
- Sensibilisation antécédente aux sels d'or
- Grossesse

5) Intéret

Les sels d'or permettent d'obtenir des rémissions complètes pouvant durer un an ou plus.

Quand la PR rechute la reprise de la chrysothérapie provoque souvent une nouvelle rémission, mais l'activité a tendance à baisser au bout de quelques années.

Surveillance nécessaire:

-Albumine avant chaque injection
(bandelette)

-NFS plaquettes tous les quinze jours
pendant deux mois puis une fois/mois

-ALAT, ASAT, phosphatases alcalines,
anticorps anti-nucléaires tous les six mois

Le suivi thérapeutique d'un traitement par voie orale doit être aussi rigoureux que celui par voie intramusculaire.

Le choix d'un traitement par voie orale est indiqué, pour beaucoup d'auteurs, après stabilisation de l'état rhumatismal par la voie injectable. Le bénéfice reste acquis ; il n'y a pas accroissement de la toxicité.

La voie orale peut être également utilisée en cas d'échec aux sels d'or injectables et à la D-pénicillamine, il n'y a pas d'inefficacité croisée.

L' Auranofin semble induire une meilleure réponse dans les PR récentes de moins de deux ans d'évolution.

B) Les anti-paludéens de synthèse

Les anti-paludéens de synthèse sont utilisés à titre courant à des posologies trois fois supérieures à celles utilisées dans la prophylaxie du Paludisme.

Si leur efficacité est incontestable, elle reste toutefois faible.

Chloroquine base	Nivaquine*
Hydroxychloroquine	Plaquenil*

1) Mécanisme d'action

Ils s'intercalent dans l'hélice d'ADN et modifient les fonctions normales de cet ADN. Ils empêchent la réaction avec les anticorps anti-ADN, agissant alors en prévenant la formation des lésions créées par les complexes immuns ADN-anti-ADN. De plus, ils stabilisent les membranes lysosomiales. De ce fait, ils entravent la fonction des lysosomes, des phagocytes et surtout du macrophage par séquestration des fragments de membrane dans de grandes vésicules lysosomiales, ce qui entraîne la formation de membranes perdant leurs antigènes de surface. Ils auraient aussi une action anti-prostaglandine.

2) Posologie

Deux protocoles sont envisagés:

→Un traitement continu	(4)	
chloro	4 mg/Kg/j	pendant 1 mois
hydroxy	6,4 mg/Kg/j	" " "

La dose est calculée sur le poids "idéal" du patient.

Pour une telle posologie on ne rencontre pas de rétinoopathie.

→Un traitement discontinu
chloro 200 mg/j 5 jour sur 7
hydroxy 400 mg/j " " " "

La fenêtre thérapeutique permet d'éviter toute accumulation rétinienne.

L'effet est obtenu en deux à quatre mois avec:

- 12% de rémissions (4)
- 14% d'effet positif
- 30% d'amélioration

3) Effets secondaires (4)

Dans 50% des cas les Anti-paludéens de synthèse sont interrompus pour intolérance.

*Troubles digestifs

Ils sont retrouvés chez 50% des sujets traités (11).
Nausées, diarrhées, vomissements
Ballonnements
Colon irritable

*Troubles cutanés

Allergie cutanée, rash
Photosensibilisation
Modifications pigmentaires

*Troubles nerveux

Insomnies, céphalées
Vertiges, bourdonnements d'oreilles

*Troubles oculaires

Ce sont les plus graves.

Les dépôts rétiniens sont réversibles et sans gravité. Ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

L'atteinte rétinienne est très grave avec une perte de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs.

Une surveillance étroite par électrorétinogramme, effectuée lors de tout traitement par les Anti-paludéens de synthèse, a permis de réduire fortement la fréquence d'apparition de cette complication grave.

Un examen oculaire est fait préalablement au début du traitement puis semestriellement:

- acuité visuelle
- lampe à fente
- champ visuel

*Troubles hématologiques

Ils sont exceptionnels.

Leucopénie

Agranulocytose

Tous ces effets secondaires peuvent être évités en réduisant la posologie initiale et en atteignant la dose utile très progressivement.

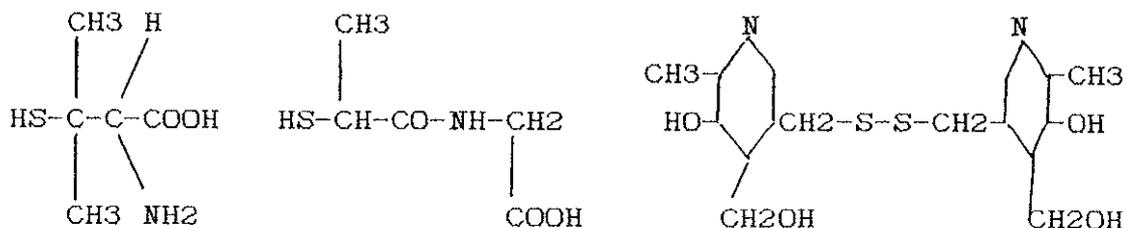
4) Contre indications (4)

- Maladies hépatiques graves
- Rétinopathie
- Allergie
- Psoriasis
- Porphyrie cutanée
- Grossesse
- Myasthénie (?)

Du fait de leur faible efficacité les Anti-paludéens de synthèse sont utilisés quand les autres médicaments sont mal tolérés et si les PR sont récentes et peu graves.

C) la D-pénicillamine et apparentés

La D-pénicillamine est un acide aminé possédant un groupement thiol tout comme les deux molécules qui lui sont apparentées: la Tiopronine et la Pyrithioxine.



D-pénicillamine Tiopronine

Pyrithioxine

Le mode d'action de ces trois molécules est encore mal élucidé.

La D-pénicillamine et ses apparentés possèdent un groupement thiol réducteur qui peut dissocier, in vitro, les ponts dissulfures des macroglobulines IgM, dont la propriété agglutinante disparaît, et peut dépolymériser le facteur rhumatoïde. Cela aurait pour conséquence de faire chuter le taux de facteur rhumatoïde dans le sérum et dans le liquide articulaire (22). Cela ne suffit pas à expliquer l'action sur la PR.

La D-pénicillamine se lie au Cu et au Zn. Or, lors de la PR la coeruloplasmine, la concentration synoviale et urinaire du Cu sont augmentées. Le Cu accélérerait l'aggrégation des Ig, diminuerait la stabilité des membranes lysosomiales et favoriserait la formation des PGF. Donc la D-pénicillamine baisserait le taux sérique du Cu (Clerc mode d'action).

Le complexe D-pénicillamine-cuivre possède in-vitro une activité super-oxyde dismutase, permettant de transformer les radicaux super-oxydes, libérés au cours du processus

inflammatoire, en oxygène et eau oxygénée. Or cette eau oxygénée, en présence du Cu, inhiberait fonctionnellement les lymphocytes T4 (11).

La D-pénicillamine a également une action sur le glutathion (GSH). Celui-ci permet une stabilisation des membranes cellulaires et lysosomiales, inhibe la peroxydation lipidique, la synthèse des prostaglandines et augmente le rapport PGE/PGF d'où un effet anti-inflammatoire. Or le glutathion est bas lors des poussées de la PR et normal lors des rémissions. La D-pénicillamine permet une normalisation du taux de glutathion.

La D-pénicillamine empêche la formation des cross links, ponts inter et intra-moléculaires dans la formation du collagène.

Elle aurait également une action sur le chimiotactisme, la destruction cartilagineuse et sur le système immunitaire: elle provoque une immunosuppression chez l'animal, et diminue la réponse mitogène in vitro. Cependant les doses utilisées in vivo sont très différentes.

-a La D-pénicillamine (Trolovol*)

1) Posologie - Mode d'emploi

La D-pénicillamine est aussi efficace que les Sels d'or. Le traitement se fait per os. Elle agit lentement: une amélioration apparaît après deux à trois mois de traitement. Il faut donc continuer les anti-inflammatoires et les antalgiques habituels dont aucun n'est incompatible avec la D-pénicillamine. La possibilité de les réduire

constitue un des critères d'efficacité du traitement (Camus).

Le pourcentage de réussite selon AMOR (4) est le suivant:

- 30% de rémission
- 30% d'amélioration
- 50% d'utilisation à un an
- 40% " " deux ans
- 10% " " cinq ans et plus

L'amélioration peut se mesurer grâce à: (22,76)

- une ↓ de l'indice de Lee et Ritchie
- une ↓ de la raideur matinale
- une ↓ ou un arrêt des AINS, corticoïdes
- une ↓ de l'index articulaire
- une ↑ de la VS moins spectaculaire
- une ↓ de la réaction de Waaler Rose ou stabilisation

La posologie doit être très progressive (43) à cause des nombreuses réactions d'intolérance. Plusieurs méthodes sont utilisables.

Selon Camus: 300 mg/j pendant deux mois au moins
600 mg/j pendant quatre mois

Au bout de six mois il faut faire un bilan. En dehors de l'arrêt du traitement pour intolérance 3 cas de figure se présentent:

-Absence de réponse: inutile de continuer.

-Réponse progressivement favorable, il faut poursuivre le traitement à la même dose.

-Réponse favorable mais incomplète, la dose sera alors augmentée: 750 mg à 900 mg/j. Puis on redescendra à 600 mg/j.

Selon Amor: 1/2 cp/j → 15j
 1 cp/j → 15j
 1 et 1/2 cp/j → 15j
 2 cp/j → 15j jusqu'à 500 à 600
 mg/j

Ne jamais dépasser 900 mg/j car les effets secondaires sont alors trop importants.

Contrairement aux Sels d'or , l'arrêt progressif de la D-pénicillamine est suivi d'une rechute chez 80% des patients .

La réintroduction de D-pénicillamine est couronnée de succès.

2) Les effets secondaires

Ils sont nombreux, 34% (7), et conduisent à l'arrêt du traitement. On peut observer une chronologie d'apparition (Camus):

En début de traitement	Ageusie Rash bénin Thrombopénie
Après 6 mois	Stomatite Complications auto- -immunes
Plus tard	Complications pulmonaires

La protéinurie peut intervenir à tout moment.

* Intolérances rénales

10 à 20% des patients en sont atteints (76).

La surveillance de la protéinurie est très importante et, si elle est $> 0,50$ g/24h, le traitement doit être interrompu.

Il a été suggéré que les patients HLA DR3 auraient une immunité humorale plus stimuable que les autres ainsi qu'un déficit fonctionnel en récepteurs Fc du système macrophagique. Cela faciliterait la survenue des lésions rénales: glomérulonéphrites extra-membraneuses à complexes immuns (15).

L'absence de ce groupe HLA ne protège pas des accidents rénaux.

Dans une étude de Bardin, les trois quart des patients présentant une toxicité rénale à la D-pénicillamine étaient HLA DR3. Mais 16% ne l'étaient pas.

* Intolérances cutané-muqueuses

Elles sont précoces et sont rencontrées dans 41% des cas (11)

Stomatite aphtoides

Rash

Ageusie

Affections lichénoïdes

Troubles cutanés à type de prurit, eczéma, urticaire.

Quelques affections sont plus graves: Dermatitis bulleuses dont la pemphigoïde bulleuse

Quelques cas d'alopecie ont été signalés.

Ces intolérances conduisent le plus souvent à l'arrêt du traitement.

* Intolérances digestives

Elles sont rares. Anorexie, nausées et vomissements représentent 5% des effets secondaires.

On n'observe pas d'ulcères gastro-dudénaux avec la D-pénicillamine.

* Intolérances hématologiques

Elles sont rares mais redoutables: 5 à 10% des cas (11).

Eosinophilie modérée

Leucopénie avec neutropénie

Pancytopénie très rare

Thrombopénie

Les rares cas de surinfection et de septicémie conduisent à l'arrêt du traitement.

* Intolérances immunologiques

Des anticorps antinucléaires AAN (anti-ADN dénaturé) peuvent apparaître lors d'un traitement sous D-pénicillamine et cela peut entraîner:

-Un Lupus induit chez 1% des patients (On a observé des AAN dans 30% des cas)

-Une pemphigoïde bulleuse

* Intolérance hépatique (62)

Elle est rare. C'est une hépatite cholestatique qui, généralement, régresse mais dont l'évolution peut être mortelle.

Cela nécessite un contrôle périodique de la fonction hépatique.

* Myasthénie (24)

Des Myasthénies induites lors d'un traitement par la D-pénicillamine sont connues mais restent rares.

La D-pénicillamine induit une auto-immunité avec production d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine des jonctions neuro-musculaires.

La prépondérance de l'atteinte reste féminine, et l'ancienneté de la PR est variable. L'évolution est toujours favorable.

On a remarqué une prévalence des groupes HLA DR1 et Bw35 chez les patients atteints.

*Atteint bronchiolaire (59,46)

Des cas de Bronchiolite oblitérante ont été observés dont trois cas irréversibles d'évolution parfois fatale par Renier (59) et un cas réversible à l'arrêt du traitement par Le Loet (46) grâce à une découverte précoce de la maladie.

La responsabilité de la D-pénicillamine repose sur trois faits:

- l'absence d'antécédents bronchiques
- l'absence d'épisodes infectieux, de tabagisme préalable
- la réversibilité des signes cliniques et fonctionnels à l'arrêt de la D-penicillamine

La D-pénicillamine n'est sans doute pas seule responsable de la maladie car la PR peut elle même se compliquer d'atteintes distales des bronches.

Une surveillance est nécessaire lors de tout traitement par la D-pénicillamine et, notamment, l'apparition de toute dyspnée doit entraîner l'arrêt du traitement au moindre doute.

5) Contre indications

Le traitement par la D-pénicillamine est contre indiqué en cas:

- de néphropathies
- d'allergie à la pénicilline
- de Lupus et de Myasthénie
- de leucopénie
- de grossesse

6) Intérêt

La D-pénicillamine est utilisée comme traitement de la PR en 2^{ème} ou 3^{ème} intention après les Sels d'or et les Anti-paludéens de synthèse lors de PR classiques plutôt graves (24).

Un échec des Sels d'or ne prédit en aucun cas un échec de la D-pénicillamine, mais les effets secondaires sous D-pénicillamine sont plus fréquents chez les sujets ayant eu des effets secondaires avec les Sels d'or.

Notamment pour la protéinurie .

Une surveillance stricte est nécessaire tout au long du traitement:

-Protéinurie deux fois/mois avec arrêt du traitement si elle est >0,50 g/24h.

- NFS plaquettes deux fois/mois.
- Anticorps antinucléaires et anti-ADN tous les mois.
- Créatininémie, azotémie.
- Peau et muqueuses.
- Fonction hépatique.
- Apparition d'une dyspnée.

Classiquement la D-pénicillamine n'est pas associée aux Sels d'or, aux Anti-paludéens de synthèse et aux immunosupresseurs. Or selon certains auteurs une des stratégies thérapeutiques d'avenir serait une association Sels d'or - D-pénicillamine (41).

-b La Tiopronine (Acadione*)

C'est un apparenté thiolé de la D-pénicillamine d'efficacité au moins aussi fréquente et prolongée et cela que la D-pénicillamine ait été efficace ou pas lors d'un traitement préalable: 74% des échappements ont répondu efficacement à la Tiopronine (69).

Il n'y a donc pas d'efficacité croisée.

1g/j de Tiopronine équivaut à 600 mg/j de D-pénicillamine.

La posologie d'efficacité maximale est de 1,5 g/j , l'effet étant dose-dépendant. Deux schémas de posologie sont possibles (8):

-1 g/j pendant trois mois puis 1,5 g/j si inefficace.

-1,5 g/j pendant quatre mois puis recherche d'une posologie d'entretien plus faible.

La surveillance clinique et biologique est la même.

La Tiopronine constitue un excellent relais de la D-pénicillamine quand elle a été efficace et après échappement.

-c La Pyrithioxine (Encéphabol*) (30)

Du fait de sa parenté moléculaire avec la D-pénicillamine, la Pyrithioxine a été proposée dans le traitement de la PR.

La posologie est de 600 mg/j et peut être augmentée jusqu'à 800 mg ou 1000 mg/j lorsque la réponse est insuffisante ou lors d'une poussée survenant sous traitement. Du fait de la présence d'intolérances précoces, il serait peut être bon de commencer par des doses de 300 à 400 mg/j pour augmenter progressivement à 600 mg/j en deux à trois mois.

L'efficacité de la Pyrithioxine est un peu inférieure à celle de la D-pénicillamine, on obtient 42,78% de bons résultats dont 13% d'échappements secondaires.

Les effets secondaires, observés dans 40,13%, sont moins fréquents et moins sévères que pour la D-pénicillamine. Ils sont identiques mais les arrêts du traitement pour intolérance sont moins nombreux. Les effets secondaires rénaux sont moins importants.

Cependant une surveillance clinique et biologique: hémogramme, protéinurie, fonction hépatique, est nécessaire tous les mois.

Il n'a pas été noté d'intolérance croisée avec la D-pénicillamine ou les Sels d'or.

L'utilisation de la Pyrithioxine dans la PR est donc indiquée lors d'inefficacité ou d'intolérance aux Sels d'or ou à la D-pénicillamine.

D) La sulfasalazine (9,20,32,54,70,74)

La sulfalazine (salazopyrine*) a été synthétisée à la fin des années 1930 par N.SVARTZ.

En 1978, Mc CONKEY et ses collaborateurs furent les premiers à utiliser pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

1) Mode d'action (54)

Il n'est pas élucidé. La sulfasalazine aurait une action sur le métabolisme des prostaglandines en inhibant la synthèse de la PgE2.

Elle inhiberait de plus, l'enzyme catalysant la première étape de la dégradation des prostaglandines ce qui augmenterait leur action.

Elle bloquerait la lipooxygénase et donc la synthèse des leucotriènes.

Elle inhiberait, enfin, la thromboxane synthétase qui intervient dans la réaction inflammatoire comme agrégant plaquettaire.

2) Posologie. Mode d'emploi

La posologie doit être progressivement augmentée de 0,5g/j la première semaine jusqu'à 1,5g à 3g/j, suivant le phénotype d'acétylation, en augmentant de 0,5g chaque semaine.

A ces doses les effets secondaires sont minimes.

L'amélioration survient entre le premier et le troisième mois.

La sulfalazine est efficace à 65% entre trois et six mois, à 30% à un an et à 9% à deux et trois ans selon

l'étude de BOUVIER (20). Selon l'étude effectuée par TREVES(74), 25% des malades sont satisfaits au-delà de douze mois.

L'effet thérapeutique est corrélé avec la dose comme l'a montré PULLAR (in 74).

3) Les effets secondaires

Ils sont précoces, dès les premières semaines et sont rencontrés chez 25 à 30% des malades pouvant causer un arrêt du traitement.

Les autres arrêts du traitement sont dus pour 26% à des échecs et pour 22% à des échappements.

Ces effets secondaires sont tous réversibles.

*Intolérances digestives

C'est la plus fréquente: 84% des effets secondaires.

Elle est présente chez la moitié des patients et régresse souvent à la réduction de la posologie.

- Nausées, céphalées, malaise général
- Vomissements, douleurs abdominales
- Anorexie

Il a été suggéré de donner des anti-émétiques pour calmer les nausées.

*Intolérances dermatologiques

Elles sont précoces, de nature immuno-allergique et surviennent dans 1 à 5% des cas.

-Rash cutané-maculo-papuleux, prurigineux disséminé.
On constate parfois l'association d' une fièvre avec arthralgie, des adénopathies, et un malaise général.

-Urticaire avec oedème du visage.

-Ulcérations muqueuses.

-Photosensibilisation.

On a pu noter deux effets secondaires plus sévères

-Un syndrome de Stevens Johnson

-Un syndrome de Lyell

*Intolérances hématologiques

-Leucopénie (semble plus souvent rencontrée chez les acétyleurs lents)

-Anémie mégalo-blastique

-Agranulocytose (plutôt rencontrée pour une posologie de 3 à 4g)

-Thrombocytopénie rare

*Effets II beaucoup plus rares

-Hépatite immunoallergique

-Pneumopathie fébrile immunoallergique

-Passage de la barrière placentaire

-Baisse de la fertilité masculine par baisse de la mobilité des spermatozoïdes

L'association des glucocorticoïdes oraux à la sulfasalazine, semblerait augmenter la survenue des effets secondaires.

4) Surveillance

Elle doit être régulière au début du traitement, tous les mois puis tous les trois mois, ceci en raison des problèmes hématologiques et hépatiques.

La sulfasalazine est efficace dans les PR de début mais aussi dans certaines PR sévères ou intolérantes aux autres traitements de fond.

Elle est aussi efficace que la D-pénicillamine mais pas plus que les sels d'or. Ses effets secondaires, aussi fréquents que pour les autres traitements de fond, sont beaucoup moins graves et représentent un atout majeur de la sulfasalazine comme traitement de première intention. De plus, l'apparition de nouvelles formes entérosolubles depuis 1986 ont permis d'améliorer la tolérance digestive.

L'association aux sels d'or ou à la D-pénicillamine a été proposée: elle n'augmente pas les réactions d'intolérance. L'intérêt de cette association reste à démontrer.

L'appartenance au groupe HLA DR7 semblerait être retrouvée plus souvent chez les patients ayant un résultat satisfaisant.

E) Le Méthotrexate (12, 34, 44, 45, 47, 72)

L'emploi du Méthotrexate, dans le traitement de la PR, a été proposé il y a plus de trente ans, mais la survenue d'effets II graves a rendu son utilisation difficile.

Depuis les années 1980 un nouveau mode d'utilisation et des doses plus adaptées ont permis une meilleure sécurité d'emploi.

1) Mode d'action

Le Méthotrexate est un analogue structural de l'acide folique. Il inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Ce pouvoir antimitotique connu n'explique pas le mécanisme d'action du Méthotrexate dans le traitement de la PR. Ainsi l'action sur le pannus synovial n'est qu'hypothétique. De plus aux doses utilisées, on ne semble pas observer d'effet immunosuppresseur, ni de modification du complément.

2) Posologie

Le Méthotrexate est utilisé à faible dose (7,5 à 15 mg/semaine) per os ou par voie injectable IM. Le choix entre ces deux formes reste libre, l'efficacité étant comparable, de plus le passage d'une voie à l'autre apparait sans inconvénient. Cependant l'absorption intestinale peut être diminuée ou ralentie par la présence du bol alimentaire. Pour cette raison certains préfèrent la voie IM. Mais la prise orale, à distance des repas reste la plus utilisée. (34)

Le plus souvent l'administration hebdomadaire est de:
-7,5 mg en trois prises orales espacées de douze heures. (34)

ou

-10 mg en IM (44)

Cette posologie est modulée en fonction des résultats sans dépasser 20 mg.

La réponse est bonne dans 60 à 70% des cas. En quatre à six semaines le nombre d'articulations touchées diminue et le dérouillage matinal est plus rapide. La réponse maximale s'observe vers le 6^{ème} mois permettant assez souvent de diminuer l'éventuelle corticothérapie associée. Rarement l'amélioration se poursuit vers une rémission totale (3,4%). Les arrêts thérapeutiques pour inefficacité sont exceptionnels (4%).

3) Les effets secondaires (34)

Ils sont observés dans 30% des cas et conduisent rarement à l'arrêt du traitement (7,2%).

Ils peuvent être contrôlés avec l'ajustement des doses car ils sont doses-dépendants.

-Troubles mineurs

* Troubles digestifs

Ce sont les plus fréquents.

Nausées, vomissements dans les heures suivant la prise

Diarrhées

Douleurs abdominales plus rares

L'apparition d'un ulcère gastro-duodéal reste exceptionnel

* Troubles dermatologiques

Alopécie)

Urticaire) rares

Photosensibilisation)

Stomatite (récidivante parfois) dans 6 à 12% des cas

Zona (1%)

* Modifications de l'hémogramme

Leucopénie modérée (3 à 6%)

Aucun cas d'anémie isolée

La bénignité de ces anomalies permet de les qualifier de mineures

* Autres

Céphalées

Vertiges

Impression de tête vide

Aggravation des douleurs articulaires durant 24 à 48 h après la prise.

Aux doses faibles employées le Méthotrexate n'est pas néphrotoxique.

Ces effets secondaires mineurs sont fréquents mais disparaissent rapidement après réduction de la posologie ou l'arrêt transitoire du traitement.

L'abandon définitif est surtout dû à des stomatites persistantes ou récidivantes.

-Troubles majeurs

* Pouvoir oncogène

Par son pouvoir antimitotique le Méthotrexate est potentiellement oncogène mais il est très difficile de le rendre responsable d'une néoplasie. De plus ses effets sur la gamétogénèse ne sont pas encore clairement établis.

* Effet tératogène

Pour de faibles doses, cet effet n'est pas prouvé. Cependant il est conseillé une contraception au moins 2 mois avant la mise en place du traitement et 6 mois après son arrêt.

* Toxicité hépatique (44)

Des cirrhoses iatrogènes ont été observées lors du traitement à forte dose des hémopathies et du psoriasis, mais aucun cas n'a encore été rapporté aux posologies utilisées dans le traitement de la PR.

L'élévation des transaminases et la découverte à la biopsie d'une fibrose hépatique sont fréquentes. Une cholestase isolée est plus rarement découverte. L'augmentation des transaminases est réversible dans tous les cas à l'arrêt momentané du traitement ou à une réduction de la posologie. Un cas de cholestase persistante a conduit à l'arrêt définitif et a regressé dans les semaines suivantes.

Cependant l'absence de corrélation et la fréquence des lésions hépatiques avant l'introduction du Méthotrexate rendent délicate la surveillance hépatique.

Le mécanisme de la toxicité reste indéterminé. Il a été noté que certains patients, traités par de fortes doses pour de longues périodes, semblent avoir moins de lésions que ceux qui prennent des doses plus faibles mais

régulières. La toxicité du Méthotrexate pourrait être déterminée par la durée d'exposition au dessus d'un seuil critique plus que par la dose cumulative totale .

* Troubles pulmonaires (45)

4 cas de pneumopathie ont été décrits par Le Goff avec une évolution favorable dans tous les cas.

La survenue de la pneumopathie est imprévisible et son tableau clinique, radiologique et histologique est, le plus souvent , celui d'une réaction d'hypersensibilité. Dans ce cas l'apparition est brutale, mais elle peut être à bas bruit dans le cas d'une fibrose pulmonaire (2%).

L'arrêt du traitement doit être immédiat en cas d'hypersensibilité.

L'évolution peut être mortelle dans 10 à 20% des cas. La guérison sans séquelle est obtenue par l'arrêt du Méthotrexate associé à une corticothérapie.

La pneumopathie paraît être, après l'atteinte hépatique, l'effet secondaire le plus redoutable.

Le Méthotrexate sera contre-indiqué en cas de bronchopathie chronique et utilisé avec prudence chez le fumeur.

* Risque infectieux

Il est rencontré chez les patients traités en moyenne par 15 mg de Méthotrexate par semaine.

Aucune corrélation avec la durée du traitement, la dose et la prise de corticoides n'a été trouvée.

Pour ces effets secondaires graves, il ne semble pas exister de prédispositions génétiques.

4) Contre-indications - Précautions - interactions

* Contre-indications

Quelque unes sont absolues.

- Grossesse
- Insuffisance rénale
- hémopathie chronique
- alcoolisme
- Rectocolite hémorragique, Maladie de Crohn
- Infection chronique
- Leucopénie ou Thrombopénie

Il faut attendre la guérison d'un ulcère gastro-duodénal pour débiter le traitement.

* Précaution d'emploi

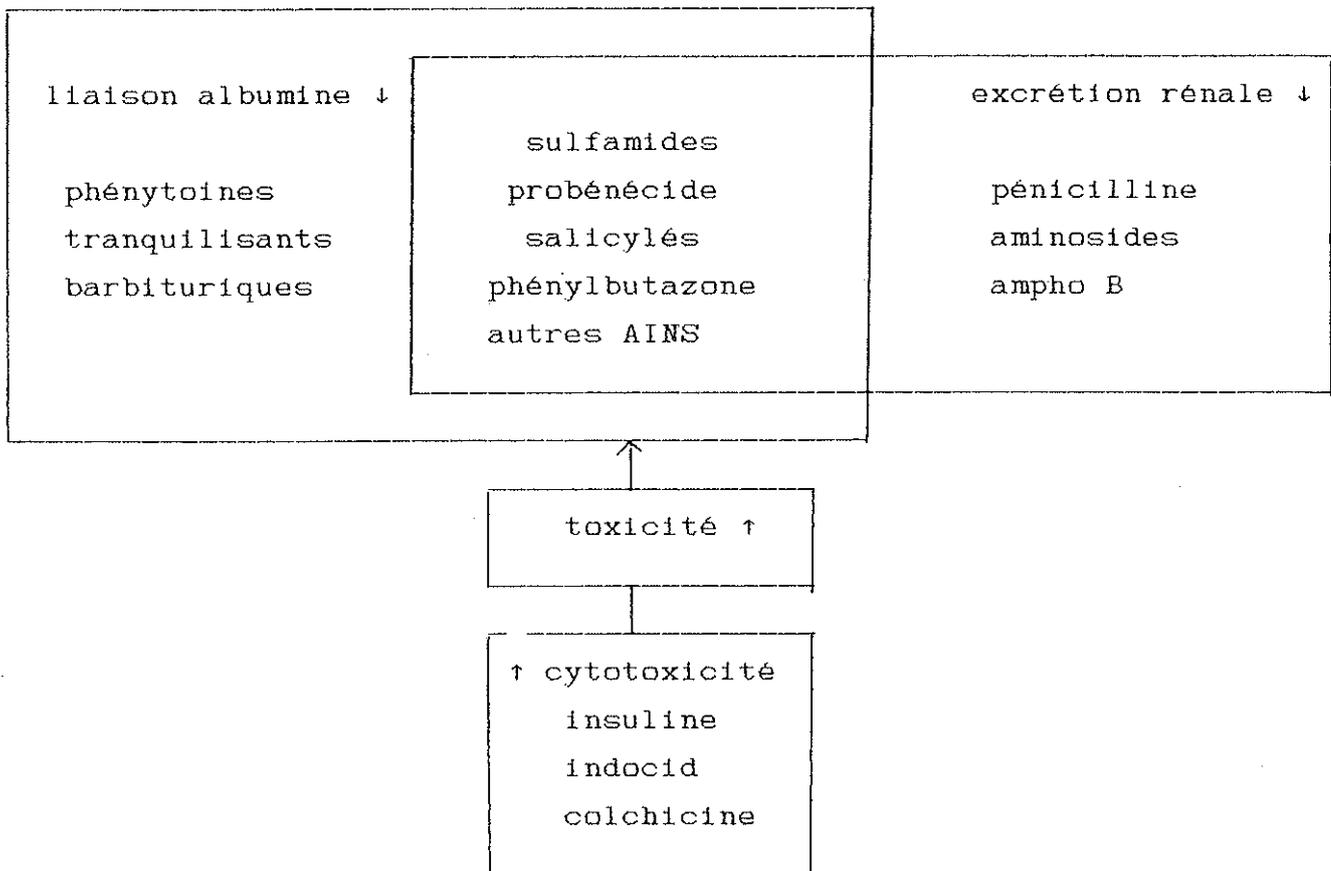
Le traitement doit être suivi prudemment en cas de Diabète, d'obésité, de tabagisme, et chez les sujets âgées.

* Interactions médicamenteuses (34)

Quelques molécules sont susceptibles de diminuer l'activité du Méthotrexate:

	activite ↓	
antibiotiques intestinaux)	
folates)	↓ absorption digestive
bol alimentaire (alcalin)++)	
corticoides	↓	diffusion synoviale et pénétration cellulaire
triamtérème	↑	DHF réductase
allopurinol	↑	réserves de purines

D'autres augmentent sa toxicité:



Trois mécanismes sont en jeu:

- déplacement de la fraction liée aux protéines plasmatiques vers la forme libre.
- diminution de l'excrétion rénale.
- aggravation de la cytotoxicité.

Lorsqu'un seul mécanisme intervient, l'interaction avec le Méthotrexate à faible dose semble sans conséquence. Par contre pour les AINS, l'association avec le Méthotrexate pourrait être dangereuse.

5) Surveillance

Avant tout traitement par le Méthotrexate, il faut faire un bilan biologique:

- NFS
- Plaquettes
- VS
- Transaminases
- Créatnine
- Clairance

Ces examens sont répétés tous les mois.

Lorsque la créatinine devient >18 mg/l, que les polynucléaires ou les plaquettes s'abaissent respectivement en dessous de 3500 et 150000, le traitement doit être interrompu.

Pour ce qui est des transaminases il n'y a pas de consensus sur l'attitude à observer.

Le Méthotrexate semble être un médicament d'avenir comme traitement de fond des formes sévères et résistantes aux autres traitements, permettant une bonne amélioration des manifestations articulaires et surtout extra-articulaires.

F) Les médicaments à visée immunologique

L'immunomodulation thérapeutique est encore à ses débuts dans le traitement de la PR. Aucun traitement immunosuppresseur n'est sans danger. Des progrès ont été réalisés en utilisant de façon nouvelle les médicaments déjà connus et d'autres sont à venir grâce à des associations. Des thérapeutiques expérimentales spécifiques: anticorps monoclonaux ou polyclonaux anti HLA de classe II pourraient constituer une voie thérapeutique d'avenir.

-a La cyclosporine

La cyclosporine est un peptide d'origine fongique doué de propriétés immunosuppressives et utilisée avec succès dans le contrôle des rejets d'allogreffes transplantées.

1) Mode d'action (36)

La cible principale de la Cyclosporine est le lymphocyte T auxiliaire.

Le mode d'action essentiel est d'inhiber la production de lymphokines, en particulier d'interleukine 2, mais également d'interféron, de facteur stimulant la croissance des colonies, de facteur stimulant les lymphocytes B.

Son action sur les inflammations médiées par les lymphocytes et sur l'arthrite à l'adjuvant de Freund du rat étant spectaculaire, il était logique de la tester dans les maladies auto-immunes et en particulier la PR.

La Cyclosporine se fixe à la cellule sur un récepteur dont la spécificité est discutée. Le complexe formé pénètre alors le noyau cellulaire où il inhibe la transcription du gène de l'interleukine 2 et d'autres lymphokines.

2) Résultats

Les études ouvertes (36,37,81) et les études randomisées en double aveugle contre placebo (82) ont montré, à des doses comprises entre 5mg/kg et 10mg/kg, une franche efficacité dose dépendante. La rapidité d'action de la cyclosporine est elle aussi dose dépendante. On obtient une pleine efficacité à deux mois pour une dose de 9 mg/kg et à quatre mois pour 5mg /kg (36).

Si l'amélioration clinique est manifeste, une étude de Amor (5) a jugé la cyclosporine efficace à 54%, il n'existe pas de modifications significatives des paramètres biologiques: VS, réaction de latex waler-rose (77,81) ou radiologiques, sauf pour la CRP et l' α 1 glycoprotéine qui sont diminuées.

3) Effets secondaires

Leur fréquence et leur sévérité sont dose dépendant.

Les effets secondaires responsables d'arrêt thérapeutique sont:

-L'hypertension artérielle survenant particulièrement chez des malades préalablement hypertendus (36).

-Une augmentation de la créatinine, problème majeur et potentiellement irréversible rencontrée chez le sujet âgé de plus de 60 ans (36), dont la créatinine est déjà préalablement élevée. L'association à la cimétidine (36) et aux AINS (77) et la prise de cyclosporine chez des

sujets hypertendus provoquent aussi une élévation de la créatinine. (voir tableau)

Pour Amor (5) la posologie doit être diminuée de 50% lorsque la créatinine plasmatique augmente de plus de 50% par rapport à sa valeur initiale. Cela a permis de poursuivre le traitement grâce à une surveillance régulière, tout en maintenant son efficacité sans voir réapparaître de néphrotoxicité.

- Un infarctus du myocarde
- Une thrombopénie profonde à 40 000
- Une éruption cutanée urticarienne
- Une intolérance gastro-intestinale avec nausée

(82,87)

D'autres effets II ont été notés, principalement une hypertrophie gingivale, une hypertrichose, des tremblements des extrémités.

	augmentation de la créatinine nécessitant une baisse de la dose ou un arrêt du ttt
DOUGADOS AMOR (19) 5mg / kg	1 cas sur 12 (associé à la cimétidine)
WEINBLATT (52) 6mg / kg	4 cas sur 10
VAN RIJTHOVEN (50) 10 mg / kg	13 cas sur 17

4) Surveillance du traitement (5)

-Ne pas donner chez les malades hypertendus et/ou insuffisants rénaux.

-Bonne hygiène dentaire avant et pendant le traitement.

-En cas de nausées, fractionner la prise ou l'administrer avec une boisson sucrée ou un laitage.

-Surveiller la fonction rénale de très près.

-Savoir attendre quatre mois pour juger de l'efficacité du traitement.

5) Conclusion

Si la cyclosporine apparaît efficace dans le traitement de la PR, son utilisation ne doit pas dépasser 5mg / kg en raison des effets secondaires dose dépendants; sa néphrotoxicité potentiellement irréversible en cas de prise chronique limite son emploi.

-b Le Lévamisol (61.11)

Le lévamisol, Solaskil*, est un immunomodulateur qui restaurerait la réponse immunitaire au moyen de cellules T régulatrices.

Mais une forte toxicité hématologique limite son utilisation.

Il serait efficace dans 50 à 70% des cas pour des PR séropositives ou séronégatives. L'amélioration apparaît en deux à trois mois sur les douleurs essentiellement.

1) Mode d'action

Il est encore inconnu et plusieurs hypothèses sont avancées:

- Le noyau imidazole aurait un effet sur le contrôle des enzymes régulant le taux des nucléotides cycliques lymphocytaires, augmentation du rapport GMPc/AMPc lymphocytaires.

-Le lévamisole produit un métabolite (OMPI) qui aurait un effet sur les lymphocytes et la réponse immune.

-L'activité du lévamisole serait due à un facteur sérique présent chez les sujets "répondeurs" uniquement. Cette réponse étant génétiquement contrôlée.

2) Posologie

Le lévamisole doit être administré en une prise hebdomadaire de 150 mg.

Si le manque d'efficacité nécessite une augmentation du dosage, le lévamisole sera donné un deuxième jour de la semaine mais non consécutivement.

3) Effets secondaires

Ils sont rencontrés chez 50% des sujets traités.

Les effets secondaires majeurs les plus graves sont hématologiques:

- leucopénie
- agranulocytose allergique ou toxique

Ceci nécessite une surveillance hématologique stricte: une numération des leucocytes et leur formule doit être effectuée toutes les 2 semaines 10h après la prise.

L'agranulocytose est fréquente chez les sujets HLA B27 (retrouvée dans 50% des cas) et les sujets séro positifs.

Une anémie ou une thrombocytopénie peuvent être plus rarement rencontrées.

Les autres effets secondaires sont:

- cutanés: prurit, urticaire
- digestifs
- neuropsychiques et sensoriels
- syndromes grippaux

Aucun effet secondaire rénal ou hépatique n'a encore été observé.

4) Intérêt

L'utilisation du lévamisole est limité par sa mauvaise tolérance. Mais le contrôle régulier des leucocytes 10h après la prise pourrait limiter la gravité des effets II hématologiques selon Veys qui considère que le lévamisole reste un traitement de choix de la PR.

-c L'interféron gamma (79)

L'idée d'utiliser l'interféron Gamma (γ) recombinant humain dans la Polyarthrite rhumatoïde est venue de la déficience que présentent certaines sous-classes de lymphocytes T à synthétiser l'interleukine 2 (T cell growth feactor) et l'interféron γ .

On sait cependant que l'interféron γ augmente l'expression des antigènes HLA II au sein des structures qui l'expriment normalement (endothelium vasculaires). Il provoque également l'expression de ces mêmes antigènes au

sein de structures qui n'en comportent pas habituellement (Synoviocytes, chondrocytes) ainsi que la synthèse de collagène.

Dans une étude en double aveugle, l'interféron γ seul (en injection sous-cutanée de 100 μg deux fois par semaine pendant vingt quatre mois) a été comparé au placebo chez vingt six patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde classique.

Les résultats ont été considérés par les auteurs comme encourageants avec une baisse significative de l'index de douleur articulaire. Les effets secondaires sont transitoires et toujours mineurs.

L'efficacité de l'interféron γ mérite d'être confirmée.

-d Les immunomodulateurs spécifiques

L'immunomodulation spécifique expérimentale est employée chez l'animal avec des résultats prometteurs. Trois mécanismes non exclusifs peuvent intervenir dans la physiopathologie de la PR:

- des anomalies quantitatives ou qualitatives des Antigènes HLA de classe II.

- des anomalies des structures de reconnaissance, comme les récepteurs des lymphocytes T, pourraient entraîner la formation de Lymphocytes T auto-spécifiques réagissant contre les Ag HLA de classe II de l'individu.

- des anomalies des mécanismes de la régulation de la réponse immune pourraient également jouer un rôle: lymphocytes T suppresseur, interféron gamma, cellules NK, réseau idiotypique.

L'immunothérapie spécifique essaye d'agir sur l'une de ces étapes physiopathologiques, soit par les anticorps mono ou polyclonaux anti-HLA de classe II, soit par les anticorps anti-idiotypiques.

1) Les anticorps mono ou polyclonaux anti-HLA de classe II

Ils ont été utilisés chez l'animal présentant des maladies auto-immunes spontanées et expérimentales. Ces anti-corps ont une action préventive et parfois curative sur les maladies constituées.

Ils induisent une immunodépression spécifique d'un haplotype donné, sans immunodépression globale.

Ils préviennent ou retardent l'apparition de l'arthrite induite par le collagène de type II qui ressemble à la PR humaine, mais n'ont pas d'effet lorsque l'arthrite est constituée.

Ces anticorps anti-HLA de classe II bloquent la présentation de l'AG par les macrophages et évitent le contact avec les lymphocytes T helper. Ils induisent des cellules T suppressives et peuvent diminuer la sécrétion d'Ig par les lymphocytes B. Ils réduisent aussi la migration des lymphocytes et l'activité des cellules endothéliales.

Cependant de nombreux problèmes se présentent: une toxicité potentielle, une immunisation anti-souris tant que des anticorps monoclonaux anti-HLA de classe II humains ne sont pas disponibles, une anaphylaxie.

Les effets tardifs ne sont pas connus.

Chez l'Homme il serait logique d'utiliser des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes autospécifiques anti L3T4 ou anti T4.

2) Les anticorps anti-idiotypiques

Ce traitement reste théorique. Beaucoup d'auto-anticorps ont des idiotypes cross-réactifs.

La production d'anticorps par les cellules B pourrait être supprimée par ces anticorps.

G) Les autres

-a Les immunoglobulines éluées du placenta humain (GGEP) (67,68)

Une rémission de la polyarthrite rhumatoïde au cours de la grossesse est très souvent observée avec une reprise évolutive de la maladie après l'accouchement.

Le mécanisme de ce phénomène est mal connu mais pourrait être lié à l'activité immunomodulante du placenta.

Depuis 1978 SANY et coll ont utilisé des Ig G purifiées, éluées à partir de larges pools de placentas humains pour une première application à l'homme. De 1978 à 1982 ils ont traité trente et un malades atteints de PR particulièrement graves et ayant reçu de multiples traitements de fonds sans succès.

1) Intérêt

Les GGEP permettent une diminution des doses d'AINS ou d'antalgiques (1 fois/31)

Sur trente et un patients traités dix huit résultats favorables sont à noter avec une rémission > à six mois pour six patients dont un an pour un et trois ans pour un autre.

Lors de la reprise de la PR, un second traitement par GGEP a été de nouveau favorable.

C'est à la dose de 1500 mg sept jours par mois en IV lente que les meilleurs résultats ont été observés. L'amélioration est rapide.

2) Effets secondaires

La tolérance est bonne.

Les effets secondaires sont le plus souvent bénins et passagers.

La thérapeutique a dû être arrêtée quatre fois pour:

- protéinurie (4cas)
- veinite (1 cas)

Ces effets secondaires ont régressé rapidement.

3) Mode d'action

Les GGEP semblent agir comme agent immunomodulateur dans les PR. Leur mécanisme d'action reste inconnu. BONNEAU et coll (in 67) ont démontré que les GGEP étaient capables d'inhiber la MLC ainsi que la réponse lymphocytaire aux Ag (action sur les cellules portant des Ag HLA de classe II qui semblent jouer un rôle important dans la pathologie de la PR) par le biais d'une action anticorps polyspécifique anti-HLA DR.

4) Conclusion

Les GGEP sont un traitement d'avenir immunomodulateur. La connaissance de leur mode d'action permettrait de connaître mieux l'étiopathogénie de la maladie.

-b Les échanges plasmatiques (31.57)

Ils ont pour but de retirer du plasma des anticorps et immuns complexes que l'on pense responsables d'un certain nombre d'effets pathogènes.

La pathogénécité de la PR "maligne" est liée à l'action agressive de complexes immuns formés de facteurs rhumatoïdes, d'IgG et de complément.

Ces échanges plasmatiques sont réalisés grâce à un séparateur de cellules selon une technique de centrifugation permettant l'épuration à chaque séance de 2 litres de plasma en 3/4 h.

Les solutés de remplacement peuvent être soit du plasmion (0 à 2 u), soit du plasma frais congelé (5 à 10 u), soit de l'albumine.

Le rythme des séances est variable selon les protocoles.

1) Mode d'action

IL est pour l'instant inconnu et il est peu probable que la soustraction de complexes immuns circulants ou de facteurs rhumatoïdes puissent expliquer les améliorations cliniques observées. Des PR séronégatives et sans complexes circulants peuvent répondre à ce traitement de même que certains malades bénéficiant de rémissions prolongées conservent des taux de facteurs rhumatoïdes élevés. Certains faits incitent à penser que leur efficacité pourrait être liée à l'épuration d'un facteur humoral pathogène élaboré par les lymphocytes (lymphokines) et il a été démontré que les échanges plasmatiques peuvent restaurer la fonction splénique de clairance des complexes immuns circulants qui est diminuée dans la PR active.

2) Effets secondaires

Certains incidents sont fréquents mais bénins:

- frissons, fièvre
- exanthème fugace

D'autres peuvent être prévenus ou rapidement contrôlés grâce à une bonne surveillance:

- anémie, thrombopénie
- hypocalcémie
- oedème pulmonaire de surcharge
- désordres hydro-électrolytiques

Il est cependant des accidents qui sont plus graves:

- complications infectieuses bactériennes
- hépatites virales transfusionnelles
- oedèmes pulmonaires lésionnels +++

3) Résultats

Les patients ayant une PR ne mettant pas en jeu le pronostic vital ne sont pas améliorés et ne sont pas une indication au traitement.

Par contre les résultats obtenus dans les PR "malignes" et graves sont variables d'une série à l'autre. Pour PRIER, le résultat immédiat est très bon dans tous les cas, avec extinction des manifestations extra articulaires. Les échanges plasmatiques permettent de stopper en quelques jours la progression des nodules rhumatoïdes, des nécroses cutanées, des troubles neurologiques, des signes de vascularite, sans modification du taux de facteurs rhumatoïdes. Mais cette amélioration est brève (quelques semaines) dans la plupart des cas. Pour DAUDIN seuls les malades présentant des signes de vascularite bénéficient de ce traitement, mais de manière transitoire (six à neuf mois).

Du fait de son coût élevé, des contraintes nombreuses pour les patients et de la gravité potentielle de certaines complications, l'utilisation de cette méthode ne peut être réservée qu'aux PR "malignes".

-c Les hormones thymiques

Deux hormones thymiques, la thymuline et la thymopoïétine, sont synthétisées par les cellules épithéliales du thymus et sont douées de propriétés immunomodulatrices sur les lymphocytes T.

La thymuline a été étudiée par AMOR (6), par voie sous cutanée, à la dose de 150 µg tous les jours pendant deux semaines, puis trois fois par semaine pendant quatre mois. Dans cette étude, des résultats positifs ont été notés pour huit malades. L'absence d'effets secondaires permet d'utiliser des doses importantes. On ne sait pas actuellement si cette activité est dose-dépendante.

De même, la thymopoïétine a donné des résultats encourageants à la dose de 50 mg en IV lente trois fois par semaine. Mais ces résultats sont suspensifs à l'arrêt du traitement.

L'absence d'effet toxique du produit permettra des études à plus long terme et sur un plus grand nombre de malades, pour pouvoir se prononcer sur sa réelle valeur thérapeutique.

-d Les irradiations lymphoïdes totales (82)

Les irradiations lymphoïdes totales sont connues pour entraîner une immunomodulation lymphocytaire de très longue durée chez des patients souffrant de la Maladie de Hodgkin.

De ce fait, depuis 1981, quelques équipes ont utilisé ce traitement dans des polyarthrites rhumatoïdes résistantes aux thérapeutiques habituelles. La dose employée est de 2000 ou 3000 rds fractionnés. L'expérience de ce traitement est limitée car seulement quatre vingt quatre patients ont été traités jusqu'en 1988.

Une réponse favorable a été constatée dans 75% des cas. Elle apparaît de longue durée dans 40 à 50% des cas.

Ces résultats sont à signaler du fait de la gravité des polyarthrites rhumatoïdes traitées.

Toute fois aucune rémission complète n'a été observée.

Le risque principal est celui d'infections bactériennes, souvent graves, qui ont été à l'origine de plusieurs décès.

En raison de nombreuses incertitudes soulevées par cette lourde thérapeutique (risque de malignité, effets à long terme, évaluation du rapport profit/toxicité, délimitation des champs) et compte tenu de la mortalité et de la morbidité observées, elle ne peut être proposée qu'après épuisement de toutes les thérapeutiques.

III Traitement locaux (1,4,11)

Ils complètent les thérapeutiques générales ou suppléent à leurs échecs lorsqu'une inflammation locale persiste sur 1 ou 2 articulations. Ils permettent une rémission moyenne de 2 ans et sont un appoint majeur.

Cependant il paraît difficile d'en améliorer les performances.

A) Orthèses et atelles de repos

Elles soulagent l'articulation immobilisée, préviennent la déformation et en améliorent la fonction.

B) Corticothérapie intrasynoviale

C'est le premier geste local envisagé. Très utile, elle a un effet anti-inflammatoire locale spectaculaire et prolongé avec certains dérivés retard: Hexatrione* , qui permettent des injections moins nombreuses.

Il faut y recourir avec mesure car les infiltrations répétées exposent à certains risques:

- risque d'infection: il faut vérifier l'absence d'infection dans le liquide articulaire avant toute injection.

- risque de détériorations ostéoarticulaires et cartilagineuses.

- Risque de nécrose tissulaire et d'atrophies cutanées.

C) La synoviorthèse

Elle est utilisée en cas d'échec de la corticothérapie intrasynoviale.

Cette technique provoque une destruction de la couche superficielle de la membrane synoviale dans l'espoir d'une repousse saine de la synoviale.

Elle est utilisée pour les arthrites sans dégâts ostéo-cartilagineux.

L'amélioration est prolongée sur plusieurs années, 2 à 3 ans, et les synoviorthèses peuvent être renouvelées.

1) L'acide osmique

La synoviorthèse à l'acide osmique est surtout pratiquée sur le genou. Elle donne de bons résultats: 44,5% avec un recul de 5 ans (11).

2) Les isotopes radioactifs

La synoviorthèse aux isotopes radioactifs dépend de l'articulation et de l'âge du malade:

- Yttrium 90 pour le genou
- Erbium 169 pour les articulations des doigts
- Rhenium 87 pour les grosses articulations

Les résultats sont bons dans 45 à 50% des cas avec un recul de 2 ans (11).

La synoviorthèse expose les sujets à la migration des produits radioactifs ; elle est contre-indiquée chez la femme en période d'activité génitale et chez l'homme pour les articulations de la hanche .

Les cliniciens français préfèrent la synoviorthèse à l'acide osmique.

D) La chirurgie réparatrice

1) La synovectomie

Elle est peu pratiquée du fait des résultats très satisfaisants de la synoviorthèse.

Elle est utilisée uniquement dans les ténosynovites des mains où une ablation totale est possible avec une récurrence moins fréquente et une meilleure préservation des tendons.

2) L'arthroplastie

La mise en place d'une prothèse de la hanche ou du genou est envisagée lorsque les destructions ostéo-cartilagineuses sont importantes et constituent la cause principale de la douleur et de la gêne fonctionnelle.

CAS CLINIQUE

Monsieur L, agé de 53 ans souffrait depuis longtemps d'un rhumatisme inflammatoire chronique. En février 1985 le diagnostic est enfin établi, il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde séro-négative, peu destructrice. A partir de cette date sont instaurés un traitement de fond et un traitement anti-inflammatoire associé: anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticothérapie orale.

Les différents traitements qui ont été entrepris sont récapitulés dans les tableaux suivants.

TABLEAU I

1^{ère} année de traitement

	traitement de fond			
	Fev 85	Juin 85	Aout 85	Janv 86 Mars 86
	Sels d'or	Sels d'or		
AINS	Feldène 20 Efferalgan Propofan	Cebutid 100 Efferalgan	Dolobis	Appranax 550
Corticoth orale			10 mg le matin	10 mg /j
ttt locaux	Synoviorthèse du genou, infiltration des coudes			synoviorth genou G
Signes cliniques		+	-- nodules	+
Effets II	début de stomatite	Stomatite arrêt ttt fond		

Les Sels d'or, premier traitement de fond instauré, ont été assez rapidement arrêtés pour stomatite.

Ensuite, seuls les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ont été poursuivis.

En Septembre 1985, des nodules sont apparus sur la face dorsale d'extension des doigts . Monsieur L est atteint d'une Polyarthrite Rhumatoïde nodulaire.

TABLEAU II

2^{ème} année de traitement

	traitement de fond		
	Mars 86	Mai 86	Nov 86
	Bolus Endoxan	Méthotrexate 5,7m/sem	Assauts cortisiniques 1g pdt 3 jours + Trolovol
AINS	Kerlone	Kerlone	Kerlone
Corticoth locale	10 mg/j	10 mg/j	8 mg/j
ttt locaux	Synovectomie du genou G		Kinésith du genou G
Signes cliniques	-	++ mais PR évolutive	+++ au 1 ^{er} assaut échapement en Mars 87
Effets II	vomissements brûlures veines allopécie arrêt ttt fond	asthénie troubles digestives arrêt ttt	gout métallique stomatite (trolovol) protéinurie (2cp/j)

En Septembre 1986 un nouveau traitement de fond est entrepris: des Bolus d'Endoxan. Il sera interrompu au bout de deux mois à cause d'effets secondaires multiples.

Il est remplacé par du Méthotrexate qui semble efficace jusqu'à Novembre 1986. Le patient stoppe le traitement de lui-même à cause de troubles digestifs.

Depuis Février 1985 les anti-inflammatoires stéroïdiens n'ont pu être diminués à moins de 10 mg/j.

Des assauts cortisoniques sont alors associés au Trolovol. La cortisonothérapie orale peut être baissée à 8 mg/j. On note un échappement aux assauts cortisoniques en Mars 1987.

TABLEAU III

3^{ème} année de traitement

	traitement de fond				
	Mars 87	Mai 87	Juin 87	Sept 87	Août 88
	Trolovol 3 cp/j	Trolovol Veinoglobuline	Solaskil 15 mg 2x/sem	Thiopronine	
AINS	Idarac puis Arthrocline 200	id	Indocid IM	Indocid IM Voltarène	
Corticoph orale	8 mg/j	8 mg/j	8 mg/j puis 7 mg/j	7 mg/j	
ttt locaux	Kinésith Hexatrione g D		Synoviorthèse isotopique du poignet et du coude droit		
Signes cliniques		échec Veinoglobuline	-	++	
Effets II		arrêt Trolovol	arrêt /poussée inflammatoire lors de la 1 ^{ère} prise Solaskil		

Le Trolovol est poursuivi avec toujours 8 mg/j de Cortancyl.

En Mai 1987, Monsieur L est hospitalisé à Montpellier pour des perfusions de Veinoglobulines. Sept sont effectuées sans grande efficacité.

En Juin 1987, le Trolovol est remplacé par le Solaskil que Monsieur L arrête de lui-même en raison de poussées inflammatoires lors de la prise du médicament.

En Septembre 1987, la Thiopronine, encore non commercialisée, est proposée à Monsieur L dans le cadre d'un protocole d'étude.

En Decembre 1987, Monsieur L ne prend plus que 7 mg/j de Cortancyl.

TABLEAU IV

4^{ème} et 5^{ème} année

	traitement de fond				
	Avril 88	Fev 89	Oct 89	Nov 89	Janv 90
	Thiopronine 4 cp/j	Thiopronine 6 cp/j	Methotrexate inj 10mg/sem	Methotr 1d	Methotr 1d
AINS	Voltarène Efferalgan Nurofen	Voltarène LP Di-antalvic	Voltarène LP Di-antalvic Lodine		
Corticoth orale	5 mg/j	5 mg/j puis 3 mg/j	3 mg/j	3 mg/j	3 mg/j
ttt locaux			infiltration des épaules		
Signes cliniques	++	+ puis arrêt (échappement)	-	+	+++
Effets II		Nausées: retour à 4cp	bonne tolérance		

Du fait de l'amélioration obtenue sous Thiopronine, une diminution de la Corticothérapie orale a été envisagée. En Septembre 1988, Monsieur L ne prend plus que 5 mg/j de Cortancyl.

En Octobre 1989, Monsieur L échappe au traitement par Thiopronine.

Le patient souffre de toutes ses articulations.

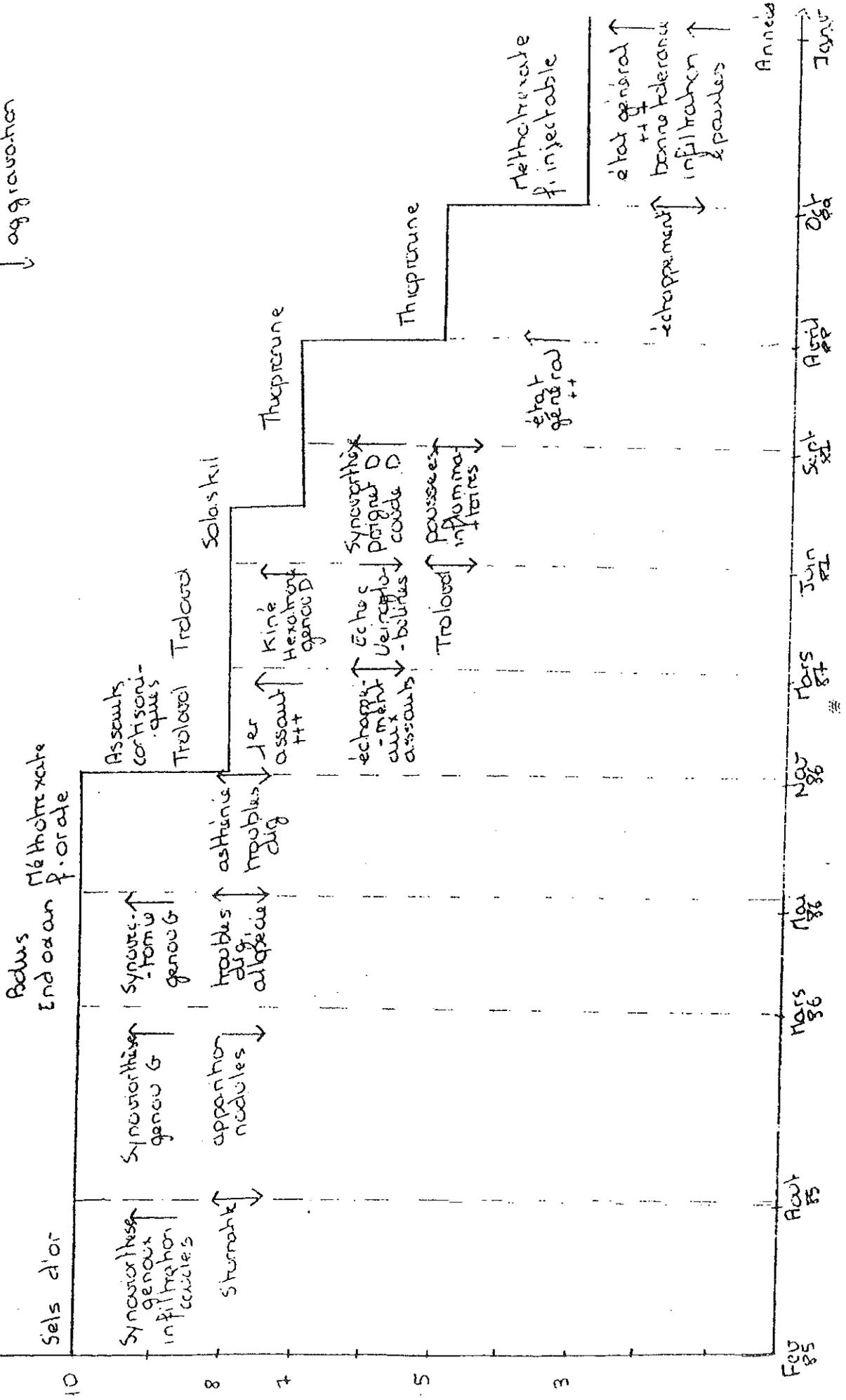
Un traitement par Cyclosporine est alors envisagé mais il est rendu impossible par une hypertension artérielle mal contrôlée.

Le nouveau traitement de fond choisi est le Méthotrexate injectable pour éviter les troubles digestifs. L'état général de Monsieur L semble se stabiliser. La Corticothérapie orale est diminuée à 3 mg/j.

L'association: Méthotrexate injectable (10 mg/sem), Anafranil 75 (1 cp/j), Lodine (2 cp/j), donne de très bons résultats.

mg Cortancyl

↓ arrêt AIT
↑ amélioration
↓ aggravation



CONCLUSION

Traiter une PR c'est diminuer les douleurs, l'inflammation par des traitements symptomatiques antalgiques et anti-inflammatoires. C'est ensuite, lorsque le diagnostic est établi, freiner l'évolution de la maladie grâce aux thérapeutiques de fond. Les traitements locaux ne sont envisagés que pour traiter les articulations où l'inflammation persiste (21).

A) Les formes communes de PR

1) Antalgiques et anti-inflammatoires

Ils sont indispensables dès le début de la maladie.

Les antalgiques sont toujours nécessaires. L'aspirine est principalement utilisée tant que sa tolérance gastrique le permet. Les associations sont possibles mais les médicaments du tableau B seront toujours refusés.

Les AINS sont prescrits précocement. Comme aucun ne semble avoir d'efficacité spécifique c'est la tolérance ainsi que l'efficacité subjective et objective qui détermine le choix.

2) Thérapeutique de fond

Aussitôt le diagnostic établi avec certitude, les critères de l'ARA sont d'une grande aide, l'utilisation d'un traitement de fond est nécessaire, sachant que pour être efficace il devra être toléré et poursuivi. Il doit être instauré en tenant compte de l'évolution apparente de la maladie.

* Les antimalariques de synthèse sont peu efficaces sauf pour traiter les formes débutantes ou peu évolutives; ils nécessitent une bonne surveillance oculaire.

* La salazopyrine semble efficace dans les formes débutantes. Sa tolérance est bonne.

* Les sulfhydrylés: sels d'or IM, la D-pénicillamine, la tiopronine sont d'activité et de tolérance comparables. Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière surtout pendant la première année. La pyrithioxine et les sels d'or per os semblent d'efficacité moindre mais de tolérance meilleure.

* Le lévamisole a une efficacité incontestable mais des effets secondaires redoutables surtout pour les malades HLA B 27. Son emploi demande des précautions (risque d'aplasie médullaire) assez lourdes: NFS 10h après la prise.

Un traitement de fond peut être remplacé avec succès par un autre en cas d'échappement ou d'intolérance à condition de laisser un intervalle de six mois après la disparition de ceux-ci.

3) La corticothérapie générale

Malgré des intolérances nombreuses et inévitables, elle permet, par ses effets rapides et constants, de passer un cap évolutif et donne un supplément d'efficacité aux résultats incomplets des traitements de fond. Il ne faut pas dépasser 10 mg/j. Elle ne saurait être d'utilisation systématique dans la PR.

4) Les traitements locaux

Ils concernent les arthrites résistantes aux traitements généraux. La corticothérapie intra-articulaire donne un résultat transitoire mais facile à dispenser. Les synoviorthèses à l'acide osmique et aux isotopes radioactifs sont plus durables. Les synoviectomies chirurgicales sont surtout efficaces pour les ténosynovites, mais aussi pour la prévention des attitudes vicieuses.

B) Les formes sévères de PR

* Les PR destructrices nécessitent une chirurgie orthopédique qui est de plus en plus efficace (arthroplasties, orthèses,...).

* Les PR graves demandent des mesures d'exception:
- flash cortisoniques, 300 à 1000 mg de méthylprédnisolone avec des résultats spectaculaires plus ou moins durables.

- les immunodépresseurs (méthotrexate, cyclosporine) ayant des effets II non négligeables

* Les PR avec vascularites restent l'indication des plasmaphéreses en association avec les immunosuppresseurs, la corticothérapie à forte dose et l'instauration d'un traitement de fond comme la D-pénicillamine.

Il ne faut pas oublier le rôle protecteur des biphosphonates et du fluor contre la destruction osseuse, la kinésithérapie et l'aide psychologique nécessaires pour encourager ces malades.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMOR (B). _ Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde à l'usage des thérapeutes d'aujourd'hui et de demain. _ Rev. Prat., 1986, 36, n°57, pp3407- 3412.
2. AMOR (B) et AWADA (H). _ Polyarthrite rhumatoïde. _ Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Appareil locomoteur, 14220 A^{1°}, 11-1986, 20p.
3. AMOR (B) et AWADA (H). _ Etiopathogénie de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Appareil locomoteur, 14220 A^{1°}, 11-1986, 7p.
4. AMOR (B) et AWADA (H). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. _ Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Appareil locomoteur, 14220 A^{2°}, 11-1986, 10p.
5. AMOR (B), DOUGADOS (M) et AWADA (H). _ La cyclosporine dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp 123-126.
6. AMOR (B), DOUGADOS (M), MERY (C), et coll. _ Thymuline in rheumatoid arthritis. _ Arthr. and. Rheum, 1984, 27, 117. *
7. AMOR (B), HERSON (D), CHEROT (A) et coll. _ Polyarthrites rhumatoïdes évoluant depuis plus de 10 ans (1966.1978). Analyse de l'évolution et des traitements de 100 cas. _ Ann. Med. Interne, 1981, 132, pp168.
8. AMOR (B), MERY (C), DE GERY (A). _ L'acadiène un nouveau traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1988, 55, n°6, pp462-466.

9. AMOS (R.S), PULLAR (T), BAX (D.E), SITUNAYAKE (D), CAPELL (H.A), MC CONKEY (B). _ Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. _ Br. Med.J, 1986, 293, n°6544, pp420-423.

10. AUCOUTURIER (P), BOUNAUD (JY). _ Effets cellulaires des anti-inflammatoires. Rôle de la macrocortine. _ La Revue de Médecine, 1983, 24, 18-19, pp815-817.

11. AUMBLAS (I). _ La polyarthrite rhumatoïde: bilan actuel des connaissances, diagnostic biologique et traitement. _ (1985). 152 f.: ill.: 30 cm Th D.: Pharm : Montpellier 1: 1985.

12. AZAIS (I), DEBIAS (F), PECTEKIAW (L), ALCALAY (M), BONTOUX (D). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate. _ Rev Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°15, p166.

13. BANNWARTH (B), PERE (P), GAUCHER (A). _ Stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Prat, 1986, 36, n°57, pp3413-3417.

14. BARDIN (TH). _ Polyarthrite rhumatoïde et antigènes HLA de classe II. _ Presse med, 1989, 18, n°24, pp1189-1199.

15. BARDIN (TH), DRYLL (A), RYCEWAERT (A). _ Système HLA et accident du traitement de la PR par la D-pénicillamine. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, N°1, pp27-29.

16. BENNET (F). _ Interactions médicamenteuses. _ Rev. Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2507-2513.

17. BISSON (M), COUZINET (B), HIESSE (C), LE PAJOLEC (CH). _ Les indications des AINS. _ Rev. Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2500-2506.

18. BOURGEOIS (P). Les nouveaux critères de la polyarthrite rhumatoïde. Presse med, 1989, 18, n°22, pp1100-1102.
19. BOUVIER (M), NOEL (E), TEBIB (JG), COLSON (F). _ Le traitement de la Polyarthrite rhumatoïde par l'Auranofin (Ridauran*). _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°20, p168.
20. BOUVIER (M), TEBIB (J), COLSON (F), NOEL (E). _ Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la salzopyrine. _ Rev; Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°11, p164
21. CAMUS (JP), KOEGER (AC). _ Conduite thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde (1988). _ Rev. Rhum , 1988, 55, n°6, pp459-461.
22. CAMUS (JP), KOEGER (AC), LAVEANT (C), LECA (AP). _ Pénicillamine 1985. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°1, pp1-5.
23. CAMUS (JP), KOEGER (AC), STRUZ (Ph), LAVEANT (C). _ Traitements de fond sulfhydrylés au cours de la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°1, pp31-33.
24. CARTER (H), JOB-DESLANDRE (C), DEL RIEU (F), KAHAN (A), MENKES (CJ). _ Myasthénie induite par la D-pénicillamine au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°5, pp341-344.
25. CLERC (D), BISSON (M). _ Classification, variétés, posologie, les raisons d'un choix. _ Rev Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2483-2489.

26. CLERC (D), SALLIERE (D), SISSON (M) et coll. _Pharmacologie et modes d'action de la D-pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde._ Rev. Rhum, 1983, 50, n°6, p457-463.
27. CLOT (J), SANY (J), CLOT (A). _ Dosage des facteurs rhumatoïdes par néphélométrie laser. Etude de 1000 serums._ Rev. Rhum, 1983, 50, n°3, p181.
28. COHEN (J), COLMET DAAGE (JF), BLANCHARD (F), ETIENNE (JC), DROPSY (GE), GOUGEON (J). _ Détection par Immunofluorescence de l'antigène Anti-RANA (Rheumatoid arthritis nuclear antigen) chez 89 sujets dont 35 PR._ Rev Rhum, 1982, 49, n°1, pp17-22.
29. COHEN DE LARA (A). _ L'aspirine dans le traitement des rhumatismes inflammatoires en 1987._ Rev Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2477-2480.
30. CROUZET (J), BERNECK (L). _ Pyrithioxine et polyarthrite rhumatoïde._ Rev Rhum, 1986, 53, n°1, pp45-48.
31. DAUDIN (M), MOIROT (E), LEROY (J), DESHAYES (P). _ Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les échanges plasmatiques._ Rev Rhum, 1983, 50, n°4, pp289-292.
32. DEDIAIS (F), AZAIS (I), BOIFFARD (O), VINCENT (MH), ALCALAY (M), BONTOUX (D). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la salazopyrine: à propos de 23 cas._ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°13, p165.
33. DE SEZE (S). _ Introduction à la polyarthrite rhumatoïde._ Rev Rhum, 1988, 55, n°6, pp451-452.

34. DELCAMBRE (B), DEPREZ (X), TONNEL (F). _ Le Methotrexate: mécanisme d'action, effets secondaires et indications. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp 141-145.
35. DESHAYES (P), Le Loet (X). _ La chrysothérapie orale. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp 69-72.
36. DOUGADOS (M), AMOR (B). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la cyclosporine. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°4, pp283-287.
37. DOUGADOS (M), DUCHESNE (), AWADA (H), AMOR (B). _ Traitement de la polyarthrite par la cyclosporine. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°1, p159
38. DRYLL (A). _ Importance du groupe HLA dans le diagnostic, le pronostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°6, pp453-454.
39. FAURE (G), BENE (MC), BACH (MA) et coll. _ Marqueurs antigéniques des cellules immunocompétentes dans la membrane synoviale rhumatoïde. _ Rev. Rhum , 1983, 50, n°7, pp 515-520.
40. GIBSON (T), CLARK (B). _ Les analgésiques simples dans la polyarthrite rhumatoïde. _ Ann. Rheum. Dis, 1985, 44, pp27-29.
41. KAHN (MF). _ Comment la PR sera-t-elle vaincue ? Une projection dans l'avenir. _ Rev. rhum, 1989, 56, n°5bis, pp43-46.
42. KAHN (MF). Le traitement de la PR. _ Ann. Med. Interne, 1989, 140, n°3, pp186-191.

43. KAHN (MF), PELTIER (AP). _ Maladies systémiques. _ Paris: Flammarion Médecine. _ Sciences, 1985. _ 850p, 27cm.
44. KRAUSE (E), COMBE (B), MIOSSE (P), BATAILLE (R), SANY (J). _ Efficacité et tolérance du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°14, p165.
45. LE GOFF (P), FAUQUERT (P), GUILLERMIT (MN). _ Quatre cas de pneumopathie au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°16, p166.
46. LE LOET (X), OZENNE (G), PINEL (B) et coll. _ atteinte bronchiolaire réversible au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par la D-pénicillamine. _ Rhumatologie, 1983, XXXV, n°7, pp307-309.
47. MALAISE (M), HAUWAERT (C), DE MARNEFFE (P), DEFLANDRE (E), FRANCHIMONT (P). _ Toxicité du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°3, Abstract n°17, p167.
48. MASSIAS (P). _ Introduction. _ Rev. Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2459-2460.
49. MELSOM (RD), SMITH (PR), MAINI (RN). _ Demonstration of an unidentified 48 KD polypeptide in circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. _ Ann. Rheum. Dis, 1987, 46, n°2, pp104-109.
50. MENKES (CJ), BRANDELY (M), CARTER (J) et coll. _ Polyarthrite rhumatoïde. traitement des poussées par assaut cortisonique. _ Presse. med, 1983, 12, p2186.

51. MEYER (O). _ D-Pénicillamine: mécanisme d'action cellulaire et maladies auto-immunes induites. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°1, pp 15-20.
52. MEYER (O). _ Les facteurs rhumatoïdes. _ Rev. Rhum, 1984, 51, pp219-227.
53. MEYER (O), FABREGAS (D), CYNA (L), RYCKWAERT (A). _ Les anticorps anti-kératine: un marqueur des polyarthrites rhumatoïdes évolutives. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo. articulaires, 1986, 53, n°11, pp601-605.
54. MORVAN (C). _ Traitement de fond de la Polyarthrite Rhumatoïde par la Salazopyrine: étude prospective ouverte portant sur 46 patients. _ 235 f.; 30 cm.
Th.: Med.: Limoges: 1987; 87 Limo 0139.
55. NEPON (GT), HOLBECK (SL), SEYFRIED (CE), WILSKE (KR), NEPON (BS). _ Identification of HLA Dw14 genes in DR4+ rheumatoid arthritis. _ Lancet (Br, ed), 1986, n°8514, pp1002-1005.
56. NETTER (P), BANNWARTH (B), PERE (P). _ Mode d'action et pharmacocinétique des AINS chez l'adulte (à l'exclusion des salicylés). _ Rev Prat, 1987, XXXVII, n41, pp2471-2475.
57. PRIER (A), SOBEL (A), MERLET (Cl) et coll. _ Le traitement des formes graves et malignes de polyarthrite rhumatoïde par les échanges plasmatiques. - Ann. Med. interne, 1983, 133, p169.
58. PULLAR (T), HUNTER (JA), CAPELL (HA). _ Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparaison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. _ Brit. med. J, 1983, 287, p1102.

59. RENIER (JC), BONTOUX-CARRE (E), RACINEUX (JL). _ Trois observations de bronchiolite oblitérante lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la D-pénicillamine. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo articulaires, 1986, 53, n°1, pp25-26.

60. REYNOLDS (WJ), SUNG JAYOON, EMIN (M), CHAPMAN (KR), KLEIN (MH). _

Circulating immune complexes in rheumatoid arthritis: a prospective study using five immunoassays. _

J. rheumatol, 1986, 13, n°4, pp700-706.

61. RISTORI (JM), BUSSIÈRE (JL), SAVEZIEB et coll. _

Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde par le Lévamisol à dose unique hebdomadaire. Essai comparatif avec les sels d'or. _ Rev. Rhum, 1983, 50, n°1, pp57-62.

62. ROUX (H), BONNEFOY-CUDRAZ (M), ANTIPOFF (GM). _ Les complications hépatiques de la D-pénicillamine. _ Rev. Rhum, 1986, 53, n°1, pp21-23.

63. ROUX (H), ROUDIER (J). _ Qu'en est-il de l'origine virale de la polyarthrite rhumatoïde? _ Press. Med, 1987, 16, n°1, pp1723-1724.

64. SALLIÈRE (D). _ Complications des AINS. _ Rev. Prat, 1987, XXXVII, n°41, pp2507-2513.

65. SANY (J). _ Les Immunoglobulines d'origine placentaire dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp 127-130.

66. SANY (J). _ Stratégie de l'immunomodulation thérapeutique au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp85-90.

67. SANY (J), CLOT (J), BONNEAU (M). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les IgG humaines d'origine placentaire. Premiers résultats cliniques et immunologiques. _ Nouv. Presse. med, 1980, 9, p2660.
68. SANY (J), COMBE (B), CLOT (J), ANDARY (A), COSSO (B). _ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les IgG éluées du placenta. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo articulaires, 1986, 53, n°7-9, pp473-479.
69. SIGAUD (M), MAUGARS (Y), MAISONNEUVE (H), PROST (A). _ Tiopronine dans 69 cas de Polyarthrite Rhumatoïde traités antérieurement par la D-pénicillamine. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo-articulaires, 1988, 55, n°6, pp467-471.
70. SITUNAYAKE (RD), GRINDULIS (KA), Mc CONKEY (B). _ Long terme treatment of rheumatoid arthritis with sulphsalazine, gold, or pénicillamine: a comparaison using life table methods. _ Ann. Rheum. Dis, 1987, 46, pp177-183.
71. STEIN (HB), RUEDY (J), ATKINS (CJ) et coll. _ Penicillamine compared to previous chrysotherapy in rheumatoid arthritis. _ J. Rheumatol, 1983, 10, n°2, pp 319-322.
72. STEINSON (K), WEINSTEIN (A), KORN (K) et coll. _ Low dose Methotrexate in rheumatoid arthritis. _ J. Rheumatol, 1982, 9, n°6, pp 860-866.
73. TREVES (R), JACOB (F), ARNAUD (M), TABARAUD (F), ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX (F), BURKI (F), DESPROGES-GOTTERON (R). _ La dapsone dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1985, 52, n°10, pp587-589.

74. TREVES (R), MORVAN (C), BITAUDEAU (P), CLEMENT (S), LIOZON (E), ARNAUD (M), ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX (F), DESPROGES-GOTTERON (R). _ La Sulfasalazine ou Saazosulfapyridine dans le traitement de la Polyarthrie Rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1988, 55, n°9, pp641-646.

75. TUBIANA (M), BALAFREJ (M). _ Cortisonothérapies intraveineuses à fortes doses (assauts cortisoniques). _ In: L'Actualité rhumatologique, S de SEZE, A RYKEWAERT, MF KAHN, T GLIMET, L'Expansion scientifique Française, Paris, 1983, pp264-271.

76. VALAT (JP), FOUQUET (B), EVELEIGH (MC), CHANTREIL (C), LALOT (F). _ La D-pénicillamine dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rev. Rhum. Mal. Ostéo-articulaires, 1986, 53, n°1, pp7-12.

77. VAN RISTHOWEN (A), DICKMANS (B), GOEITHE (H), HERMANS (J), MONTNOR-BECKERS (Z), JACOBS (P), CATS (A). _ Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicenter study. _ Ann. Rheum. Dis, 1986, 45, n°9, pp726-731.

78. VEYS (EM), MIELANTS (H), VERBRUGGEN (G). _ Le Lévamisolé conserve t'il encore des indications. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp105-108.

79. VEYS (EM), MIELANTS (H), VERBRUGGEN (G). _ Les hormones thymiques. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp131-135.

80. VEYS (EM), MIELANTS (H), VERBRUGGEN (G). _ L'interféron gamma. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp147-150.

81. WEINLATT (M), COBLYN (J), FRASER (P), ANDERSON (R), SPRAGG (J), TRENTHAM (D), AUSTEN (K). _ Cyclosporin a treatment of refractory rheumatoid arthritis. _ Arthritis rheum, 1987, 30, n°1, pp11-17.

82. WESTHOVENS (R), DEQUEKER (J), VAN DER SCHUEREN (E), VANDEPUTTE (M). _ Irradiations lymphoïdes totales et Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rhumatologie, 1988, 40, n°2 supp, pp141-145.

83. YOUINOU (P), LE GOFF (P). _ Les Polyarthrites Rhumatoïdes avec facteurs rhumatoïdes de type IgE. _ Rev. Rhum, 1982, 49, n°6, pp453-456.

84. YOUINOU (P), LE GOFF (P), MIOSSEC (P), L'HOSTIS (C). _ Intérêt des anticorps anti-périnucléaires dans le diagnostic et le pronostic de la Polyarthrite Rhumatoïde. _ Rev. Rhum, 1983, 50, n°6, pp441-446.

QUEANT (Pascale). — Le traitement médical de la polyarthrite rhumatoïde : acquisitions récentes à l'aide d'une observation. — 129 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm.; Limoges; 1990).

RESUME :

Cet ouvrage tente une synthèse actuelle de la physiopathologie et des traitements de la polyarthrite rhumatoïde.

Les difficultés rencontrées lors du traitement de cette pathologie sont illustrées par l'étude d'un cas clinique.

MOTS CLES :

- Polyarthrite rhumatoïde.
- Anti-inflammatoires.
- Dérivés sulfhydrylés.

JURY : Président : Madame OUDART, Professeur.
Juges : Monsieur TREVES, Professeur.
Madame LARTIGUE, Maître de Conférences.
