

# Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic

B. Combe

*La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué au cours des dernières années, du fait de l'utilisation de nouveaux traitements (nouveaux traitements de fond, association de traitements de fond, inhibiteurs du tumour necrosis factor), mais également de la prise en compte de nouveaux concepts. Parmi ceux-ci, on peut citer l'adoption de nouvelles approches diagnostiques, la nécessité d'une prise en charge extrêmement précoce des 3 à 6 premiers mois de la maladie, la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité clinique basé sur des indices objectifs et de la progression radiographique ou l'utilité de traitements plus « agressifs » précocement. L'objectif est d'induire une rémission clinique et de prévenir la dégradation radiographique. De nombreuses données scientifiques ont soutenu ces concepts. Actuellement, il est nécessaire, d'une part d'identifier précocement les patients à risque d'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde sévère et, d'autre part, de contrôler très étroitement l'activité et l'évolution de la maladie. Ceci doit permettre d'appliquer aux patients les plus évolutifs un traitement plus « intensif » tel qu'une association thérapeutique ou une biothérapie, très précocement dans l'évolution de la maladie, afin de limiter la dégradation articulaire et le handicap fonctionnel ultérieur.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde ; Polyarthrite débutante ; Diagnostic ; Manifestations cliniques

## Plan

■ Introduction	1
■ Polyarthrite rhumatoïde au début	2
Modes de début	2
Examens complémentaires	3
Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début	6
Diagnostic différentiel	6
■ Évolution de la polyarthrite rhumatoïde	7
Évolution générale et hétérogénéité de la PR	7
Manifestations articulaires à la phase d'état	8
Manifestations extra-articulaires	10
Mortalité et polyarthrite rhumatoïde	12
■ Pronostic et facteurs pronostiques	12
Sévérité d'une polyarthrite rhumatoïde	12
Facteurs prédictifs de sévérité des lésions radiographiques dans la polyarthrite rhumatoïde	12
Autres facteurs prédictifs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde	13
■ Conclusion	13

## ■ Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection polyfactorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. Les facteurs génétiques ne représentent que 30 % des facteurs favorisant la PR. C'est dire l'importance des facteurs environnementaux qui expliquent peut-être les différences de prévalence de la PR selon les pays.

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables pour de nombreuses raisons : la PR est une affection hétérogène ; il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase de début. Les critères de classification ont varié dans le temps (critères de l'American Rheumatism Association [ARA] en 1958, critères de Rome, critères de New York, puis critères de l'American College of Rheumatology [ACR] révisés en 1987). Les critères de l'ACR 1987 (Tableau 1) sont assez satisfaisants. Dans la description de ces critères, Arnett et al. [1] rapportent une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Cependant, ces données sont contredites par d'autres études et semblent varier en fonction de la durée d'évolution de la polyarthrite. Ces critères sont peu adaptés à la PR débutante et sont donc peu performants pour le diagnostic précoce de la PR [2].

La PR est présente dans le monde entier. Certaines études ont rapporté une prévalence très élevée, peut-être due au fait qu'elles incluaient des rhumatismes inflammatoires transitoires régressant spontanément après quelques années et qui n'étaient pas d'authentiques PR. Il y a de grandes variations en fonction des pays et des ethnies [3]. Ainsi, en Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte, alors qu'elle est, en Asie, de 0,3 à 0,8 %. En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %), mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale. Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important, comme les Indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %). Elle est rare en Chine, à la fois en milieu rural et urbain. En France, une étude récente la situe à

**Tableau 1.**

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde (PR) proposés par l'American College of Rheumatology en 1987 [1].

Critère 1	Raideur articulaire matinale de durée supérieure à 1 heure durant un minimum de 6 semaines
Critère 2	Gonflement des parties molles, touchant au moins trois articulations simultanément
Critère 3	Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignet, MCP ou IPP) durant un minimum de 6 semaines, observé par un médecin
Critère 4	Atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP est acceptée)
Critère 5	Atteinte radiologique typique de PR des mains (IPP, MCP) et poignets avec présence nécessaire d'érosions ou de déminéralisation touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante
Critère 6	Nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses sur les faces d'extension, régions juxta-articulaires)
Critère 7	Sérologie rhumatoïde positive (taux anormal par toute méthode pour laquelle la positivité n'existe que chez moins de 5 % d'une population témoin normale)

Quatre critères sur sept présents permettent un diagnostic de PR. Pour les critères 1 à 4, une durée minimale de 6 semaines est exigée.

MCP : articulations métacarpophalangiennes ; IPP : articulations interphalangiennes proximales ; MTP : articulations métatarsophalangiennes.

0,4 % [4]. On peut estimer que la prévalence générale de la PR oscille, selon les pays, entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte, tous sexes confondus.

La PR peut survenir à tout âge, mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. La PR est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints ; sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 %, et chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10 % [5].

L'incidence de la PR a fait l'objet de diverses études qui donnent, pour des raisons méthodologiques, des résultats extrêmement variables, allant de 20 à 140/100 000 [5, 6]. L'incidence habituellement retenue est de 20 à 40 pour 100 000 aux États-Unis. En France, l'incidence semble très inférieure. Une enquête publiée dans l'*Annuaire des statistiques sanitaires et sociales* (source Direction générale de la Santé) sur les admissions en affection de longue durée donne, pour la période 1989 à 1992, des chiffres annuels allant de 7 299 à 8 453 cas, ce qui correspond à environ 150 000 à 180 000 PR en France. Dans deux études françaises réalisées dans l'Ouest et le Nord-Est, l'incidence est respectivement de 7,6/100 000 (critères de New York) et de 8,8/100 000 (critères ACR 1987) [5]. Selon certains auteurs, l'incidence de la PR serait en diminution, notamment aux États-Unis [2].

## ■ Polyarthrite rhumatoïde au début

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car, au stade de début, le traitement a plus de chances d'être efficace [5, 7], il n'y a pas encore de lésions irréversibles et les traitements « de fond » actuels sont capables de limiter la progression de la maladie. Il est avant tout clinique. À ce stade où n'existe aucune déformation, de nombreux problèmes diagnostiques se posent. Certains événements de vie peuvent précéder le début de la PR. Elle apparaît volontiers après un traumatisme affectif ou dans les suites d'un accouchement. Les modes de début sont variables.

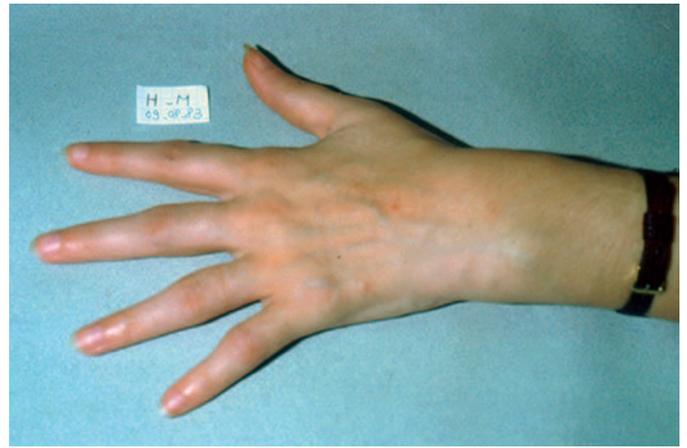


Figure 1. Polyarthrite rhumatoïde débutante : doigts en « fuseau ».

### Modes de début [8]

#### Oligoarthrite distale

Il s'agit, dans la majorité des cas (70 %) [5], d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (surtout la deuxième ou la troisième) ou interphalangiennes proximales, parfois les avant-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies. Le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire : nocturnes, réveillant les malades, elles sont maximales le matin au réveil, entraînant un enraidissement articulaire qui cède dans la matinée. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique. Les signes cliniques objectifs sont discrets. Ils sont plus nets le matin qu'en fin de soirée. Les articulations concernées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect en « fuseau » très évocateur (Fig. 1). Il n'y a que très rarement une atteinte des interphalangiennes distales. Des signes généraux, avec discrète altération de l'état général, fébricule à 38 °C, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents. Dans certains cas, l'atteinte articulaire peut commencer par les genoux ou les coudes.

#### Polyarthrite aiguë

Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme une polyarthrite aiguë fébrile avec importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.

#### Autres modes de début possibles

Ils sont plus rares :

- l'atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules (5 % des cas), toujours après la soixantaine, posant un problème diagnostique difficile avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique ;
- une monoarthrite (poignets ou genoux surtout), pouvant précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années ; au début, il faut éliminer une atteinte infectieuse ;
- des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono- ou oligoarticulaires ; le rhumatisme palindromique peut en effet, dans 25 % des cas environ, correspondre au mode de début d'une PR ; il s'agit d'accès généralement monoarticulaires, très inflammatoires, d'évolution spontanément régressive en 24 ou 48 heures sans séquelles, mais récidivants ;
- des polyarthralgies sans signes objectifs, persistant pendant plusieurs mois ;
- un début après un traumatisme : exceptionnellement la PR peut apparaître au décours d'un traumatisme ; pour retenir l'imputabilité médico-légale, il faut qu'elle commence par l'articulation ou les articulations traumatisées [9] ;
- la PR peut exceptionnellement commencer par des manifestations extra-articulaires isolées : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.



**Figure 2.** Ténosynovite des extenseurs.



**Figure 3.** Ténosynovite des longs fibulaires.

## Manifestations tendineuses

Dans tous les cas, il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet, les ténosynovites, fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, constituant alors une tuméfaction mobile avec les tendons sur le dos du poignet (Fig. 2), les fléchisseurs des doigts, déterminant volontiers un syndrome du canal carpien, ou le tendon de l'ulnaire postérieur, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice, ou plus rarement les longs fibulaires (Fig. 3).

## Examens complémentaires

### Examens biologiques sanguins

#### Syndrome biologique inflammatoire

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), parfois de la protéine C réactive (CRP). Dix pour-cent des PR ont une VS normale, mais cela n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2- et, parfois, des gammaglobulines. Il existe parfois une anémie modérée, normo- ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire. Elle est assez bien corrélée avec l'évolutivité de la maladie articulaire. Il arrive qu'une anémie hémorragique, le plus souvent par lésion digestive chronique, se surajoute (ferritinémie basse). Dans 25 % des cas environ, on note une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie. La leucogranulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty (0,5 % des PR), voire dans le cadre d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux. Une hyperthrombocytose est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire [5].

### Facteur rhumatoïde (FR)

Le FR est un anticorps antigammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines (Ig) M. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE [5]. Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigés contre les IgG humaines ou animales. La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétérospécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homospécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou autospécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même.

**Détection des facteurs rhumatoïdes** [5, 8]. Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants. La réaction de Waaler-Rose est de moins en moins utilisée. Elle est réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin antiglobules rouges de mouton. En France, une variante de ce test utilise des hématies humaines O Rhésus négatif sensibilisées par un sérum de lapin antiglobules rouges humains O Rhésus négatif. La réaction de Waaler-Rose peut être considérée comme positive en pratique à partir du titre de 1/64 (test en tube). Le test au latex utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines. Le test au latex en tube est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80. En règle générale, les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant, des réactions dissociées sont possibles : test au latex positif - réaction de Waaler-Rose négative, l'inverse étant exceptionnel. Cela peut s'expliquer par la plus grande sensibilité du test au latex et par la nature différente des Ig avec lesquelles réagissent les FR dans ces deux réactions.

La détection du FR par néphélogométrie laser est une technique d'agglutination rapide, automatisée, d'une bonne précision. Le FR peut également être détecté par *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotopes (IgM, IgA, IgG). Ces deux méthodes sont actuellement les plus performantes et les plus utilisées.

L'interprétation convenable des résultats de la détection du FR nécessite que le laboratoire précise la technique utilisée et exprime la réponse, si elle est positive, de manière quantifiée, soit en fonction de la dilution du sérum étudié, soit en unités internationales.

**Intérêt diagnostique du facteur rhumatoïde** [10]. Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. Cependant, plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic [11]. Chez certains patients, le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant le début de la PR. Cependant, on peut trouver du FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

À la phase d'état, le FR est présent dans 70 à 85 % des cas, ce qui correspond aux PR dites « séropositives » par opposition aux PR « séronégatives » chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable. Il n'y a pas de corrélation nette entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la PR. Cependant, les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositives. Le taux de FR varie généralement peu au fil des années. La séronégativité persistante chez certains malades relève de causes diverses et mal connues : masquage du FR par des anticorps anti-idiotypes ; FR « caché » par d'autres Ig ; incapacité génétique des lymphocytes à synthétiser du FR [5].

La détection des FR-IgA associée à celle des FR-IgM augmenterait la sensibilité du test sans diminuer la spécificité [12].

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR ; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte en présence d'un tableau de polyarthrite, faible en son absence. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques (Tableau 2), notamment au cours de certaines connectivites et surtout du syndrome de Gougerot-Sjögren où le titre de FR est particulièrement élevé (souvent très

**Tableau 2.**

Positivité des réactions de détection des facteurs rhumatoïdes en dehors de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (réaction de Waaler-Rose et test au latex) (d'après [5]).

	Pourcentage de positivité
Sujets normaux de moins de 65 ans	1-15
Sujets normaux de plus de 65 ans	7-30
Sujets sains parents de PR	15-20
Lupus érythémateux disséminé	25-40
Sclérodémie	20-50
Dermatomyosite	12-20
Gougerot-Sjögren	75-98
Infections bactériennes	11-20
Infections virales	14-17
Mononucléose infectieuse	4-72
Endocardite d'Osler	30-50
Tuberculose	5-15
Lèpre	15-30
Syphilis	15-25
Leishmaniose	90-100
Silicose (sans PR)	15-42
Bronchite	18-62
Fibrose pulmonaire	32-46
Macroglobulinémie	22-30
Myélome	4-18

supérieur à celui observé au cours de la PR), de maladies infectieuses (présence transitoire) et chez des sujets normaux, surtout après 65 ans. Certains isotypes des FR auraient un intérêt pronostique. La présence de FR-IgA serait, pour certains, associée à une PR plus sévère et volontiers accompagnée de manifestations extra-articulaires (syndrome sec, nodules) [11].

**Propriétés immunologiques du facteur rhumatoïde** [13]. Les FR sont des anticorps antigammaglobuliniques dirigés contre les IgG. Ils réagissent avec le domaine CH2 de la partie Fc des Ig humaines, et les parties CH2 et CH3 des IgG de lapin. La diversité allotypique des Ig se traduit par des variations génétiques d'un groupe de sujets à l'autre en fonction d'allèles qui s'expriment comme des variants portés par la chaîne H. On décrit ainsi les groupes Gm sur les chaînes lourdes des IgG et Am sur les IgA. Les séquences Gm constituent des antigènes reconnus par de nombreux FR. D'autres séquences communes à plusieurs sous-classes d'IgG (antigène Ga) constituent la cible du FR. Certains FR peuvent s'autoagglutiner en formant des polymères comprenant de nombreuses molécules identiques. La valence des IgM étant de cinq, un FR se lie à cinq molécules d'IgG et forme donc un complexe macromoléculaire.

Le FR rencontré au cours de la PR est polyclonal, de faible spécificité et de faible affinité, contrairement au FR monoclonal observé dans les maladies lymphoprolifératives malignes. La synthèse de FR-IgM d'idiotype public n'est pas spécifique à la PR et peut être induite chez des sujets sains après stimulation polyclonale du système immunitaire (détection transitoire de FR après une vaccination). Il est possible que les FR jouent un rôle physiologique dans la régulation de la réponse immunitaire, en facilitant l'élimination des complexes immuns par le système réticuloendothélial [13].

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde. Une approche expérimentale récente montre que l'injection de FR ou de lymphocytes B producteurs de FR à des souris SCID n'induit pas d'arthrite chez ces animaux. Néanmoins, les FR, en particulier IgG, pourraient jouer un rôle indirect dans l'inflammation synoviale en induisant la sécrétion des cytokines interleukine 1 et *tumour necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  par les macrophages synoviaux. Enfin, le FR est impliqué dans certaines manifestations extra-articulaires. Il se dépose dans la paroi des vaisseaux et forme des complexes immuns de taille intermédiaire, active le complément et induit des lésions

de vascularite. Chez certains patients, le FR sanguin a des propriétés de cryoprécipitation, ce qui explique certaines manifestations de vascularite.

### Anticorps anti-peptides citrullinés

Ces anticorps ont été d'abord connus sous le terme d'anticorps antikératine et d'anticorps antipérucléaires. Serre et son équipe [14] ont montré que ces autoanticorps de type IgG pourraient être dirigés contre la filaggrine, protéine qui joue un rôle dans l'assemblage des filaments intermédiaires des kératinocytes. Ils reconnaissent également la filaggrine épidermique humaine des kératinocytes jugaux. Ces autoanticorps étaient jusqu'à récemment détectés par deux techniques d'immunofluorescence indirecte de sensibilité et de spécificité différentes, mais complémentaires. Les résultats de ces tests étaient difficilement reproductibles d'un laboratoire à un autre. Les anticorps antikératine étaient recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de rat. L'intérêt diagnostique de ces anticorps paraît majeur. Les anticorps antikératine sont très spécifiques de la PR (spécificité de 95 à 99 %, sensibilité de 44 %). Ils sont rencontrés dans 36 à 57 % des PR ayant du FR de type IgM et dans 6 à 40 % des PR séronégatives [5, 11]. Ils peuvent être présents dès le début de la maladie, parfois même avant l'installation des troubles. Les anticorps antipérucléaires étaient détectés par immunofluorescence indirecte sur des cellules buccales humaines. On trouve des anticorps antipérucléaires dans environ 70 % des PR séropositives et 20 à 45 % des PR séronégatives. Au cours de la PR, la sensibilité de ce test varie de 20 à 90 % et la spécificité de 73 à 99 % [10].

Plus récemment, on a montré que la filaggrine subissait d'importantes modifications sous l'effet de peptydylarginines déiminases et que les anticorps « antifilaggrine » étaient dirigés contre des protéines déiminées dont les résidus arginine étaient transformés en citrulline. Parmi ces anticorps « antifilaggrine », les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) peuvent être actuellement identifiés par une technique ELISA qui est commercialisée [15]. Elle permet une détection beaucoup plus facile des anticorps antifilaggrine. De plus, tout en gardant une spécificité élevée au moins identique à celle des antikératines, les anticorps anti-CCP ont une sensibilité de l'ordre de 60 %, meilleure que les tests d'immunofluorescence. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR augmenterait la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test. Les anticorps anti-CCP ont également une valeur pronostique (cf. infra) [16-19]. Néanmoins, leur intérêt majeur est leur valeur diagnostique qui devrait encore s'améliorer avec la mise à disposition de nouveaux tests ELISA de plus en plus performants, comme celui permettant la détection d'autoanticorps anti-fibrinogène déiminé. Enfin, comme pour le FR, on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR. La recherche d'anti-CCP, au même titre que celle du FR, doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant [20, 21].

## “ Point fort

### Bilan biologique minimal à réaliser devant un rhumatisme inflammatoire débutant sans signe d'orientation

- Vitesse de sédimentation globulaire
- Protéine C réactive
- Hémogramme
- Plaquettes
- Bilan hépatique et rénal
- Facteur rhumatoïde
- Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
- Anticorps antinucléaires

### Anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas, à un titre généralement assez faible. Les anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN) natif, caractéristiques de la maladie lupique, sont très rares au cours de la PR (moins de 5 % des cas par la méthode de Farr, plus fréquents par tests ELISA qui sont plus sensibles mais moins spécifiques aux titres faibles). Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR, sauf en cas de syndrome de chevauchement.

Les PR ayant des AAN sont le plus souvent séropositives, volontiers à titre élevé, et s'accompagnent fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires. Certains traitements de fond (dérivés thiolés, sulfasalazine, anti-TNF) peuvent induire l'apparition d'AAN, le plus souvent sans traduction clinique.

### Intérêt clinique du typage *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1\*04 et DRB1\*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60 % des patients et 20 % des témoins, et les allèles DR1 chez environ 30 % des malades et 20 % des témoins. Du fait de cette très forte représentation dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1\* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR, mais a une valeur pronostique (cf. infra) [8, 22].

### Liquide synovial

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du FR dans le liquide synovial, mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang. Le taux de complément et de certaines de ses fractions est bas en raison de sa consommation par les complexes immuns, mais le dosage du complément synovial n'a pas d'intérêt clinique.

### Histologie synoviale

La biopsie de la synoviale est un geste médical simple qui se réalise sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart, plus rarement actuellement au cours d'une arthroscopie sous contrôle de la vue. Elle est généralement utile dans les monoarthrites pour éliminer une origine infectieuse.

La synovite est hétérogène d'un malade à l'autre et parfois chez le même sujet d'un point à un autre. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre des vaisseaux synoviaux augmente, leurs parois s'hypertrophient, un infiltrat lymphocytaire commence à apparaître à leur périphérie. Parallèlement, de nombreux polynucléaires neutrophiles et des macrophages infiltrent la synoviale. La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives. Des nodules lymphoïdes, constitués en majorité de lymphocytes T CD4+, s'organisent en follicules périvasculaires. Ces lymphocytes sont de type « mémoire » et activés. Il s'y associe une inflammation vasculaire avec une néovascularisation et une congestion capillaire. Si l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, aucune n'est totalement spécifique (Fig. 4).

### Examen radiographique

Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de

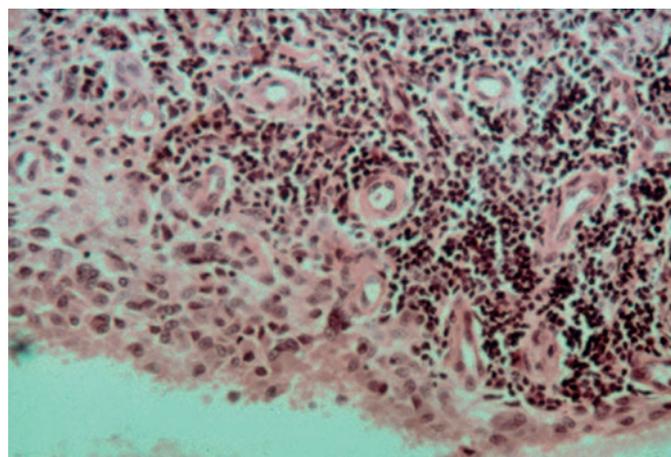


Figure 4. Synovite rhumatoïde, aspect histologique.



Figure 5. Radiographie des pieds : érosions de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien.

l'interligne articulaire [23]. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le panus aura progressivement détruit les structures articulaires. On note parfois sur les radiographies une tuméfaction des parties molles ou une simple déminéralisation épiphysaire en « bande » métacarpophalangienne qui n'est pas spécifique, ou encore plus rarement l'érosion de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien, très évocatrice (Fig. 5).

### Autres techniques d'imagerie

L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensibles que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses [24-26]. De plus, l'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique. L'œdème articulaire pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure [27]. Les images observées nécessitent cependant encore d'être validées, notamment dans les arthrites débutantes, pour pouvoir être recommandées en pratique courante [23, 28, 29]. De plus, l'échographie ostéoarticulaire est très opérateur-dépendante et nécessite un appareillage performant, et l'accessibilité de l'IRM reste encore difficile. Le développement d'IRM dédiées aux articulations serait utile. Néanmoins, il est fort probable que l'échographie et l'IRM deviennent dans les années à venir des techniques de référence dans la PR. L'IRM est de plus en plus utilisée dans les études thérapeutiques.

## “ Points essentiels

### Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des arthrites débutantes [20]

- Une arthrite est caractérisée par la présence d'un gonflement articulaire associé à une douleur ou une raideur. Les patients présentant une arthrite de plus d'une articulation devraient être adressés à un rhumatologue idéalement dans les 6 semaines après le début des symptômes.
- L'examen clinique est la méthode de choix pour détecter les synovites. En cas de doute, l'échographie, le doppler couleur et l'IRM pourraient être utiles pour détecter les synovites.
- L'exclusion d'autres maladies que la polyarthrite rhumatoïde nécessite un interrogatoire et un examen clinique précis, et doit inclure au moins les examens biologiques suivants : hémogramme complet, analyse d'urine, transaminases, anticorps antinucléaires.
- Chez tout patient se présentant avec une arthrite débutante chez le rhumatologue, les facteurs suivants prédictifs d'une maladie persistante et érosive devraient être mesurés : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, VS ou CRP, facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP et érosions radiographiques.
- Les patients à risque de développer une arthrite persistante et/ou érosive devraient recevoir un traitement de fond aussi précocement que possible, même s'ils ne remplissent pas encore les critères de classification d'un rhumatisme défini.
- L'information du patient sur la maladie, son traitement et son évolution est importante. Les programmes d'éducation visant à enseigner, à faire face à la douleur, au handicap et au maintien de l'activité professionnelle peuvent être utilisés en intervention complémentaire.
- Les AINS doivent être envisagés chez les patients symptomatiques après évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire.
- Les glucocorticoïdes par voie générale réduisent la douleur et le gonflement, et doivent être considérés comme un traitement complémentaire (surtout temporaire) dans le cadre du traitement de fond. Les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes doivent être envisagées pour le soulagement des symptômes inflammatoires locaux.
- Parmi les traitements de fond, le méthotrexate est considéré comme la « pierre angulaire » et doit être utilisé en premier chez les patients à risque de développer une arthrite persistante.
- L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques (traitements de fond y compris les biothérapies).
- Les interventions non pharmacologiques, telles que la balnéothérapie, l'ergothérapie et les exercices dynamiques peuvent être utilisés en complément des traitements pharmacologiques chez les patients atteints d'arthrite débutante.
- La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue. Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle que le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux.

## Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début

La nécessité d'une prise en charge très précoce de la PR justifie un diagnostic dans les 3 à 6 premiers mois après le début des symptômes [30-33]. Le diagnostic d'une PR débutante est cependant difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques évocatrices [29]. Parmi les examens biologiques, le FR reste utile, même si sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes. Les anticorps anti-CCP sont très spécifiques de la PR, mais la sensibilité, même avec les tests les plus récents, n'est que de l'ordre de 60 %. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes [20, 34] :

- première étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (PR « possible ») ; ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de deux articulations gonflées, mais également un dérouillage matinal de plus de 30 minutes sur les articulations périphériques, et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiennes ;
- deuxième étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (cf. infra, Diagnostic différentiel) ;
- troisième étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (recherche des facteurs pronostiques, cf. infra).

## Diagnostic différentiel

### Devant une monoarthrite

Devant une monoarthrite chronique, il faut éliminer une arthrite infectieuse et notamment tuberculeuse, par l'étude cytologique et bactériologique du liquide synovial, voire par biopsie synoviale.

### Devant une oligo- ou une polyarthrite

#### Polyarthrites d'origine infectieuse

**Polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne.** Bien que rares, elles doivent toujours être évoquées.

Les septicémies à streptocoques, staphylocoques, voire à autres germes, sont à considérer, même en l'absence de porte d'entrée et surtout s'il s'agit d'un terrain immunodéprimé. Une endocardite doit en particulier être recherchée par un examen clinique attentif et au moindre doute une échocardiographie transoesophagienne.

La brucellose est moins fréquente actuellement, mais doit être évoquée chez les sujets exposés.

Les polyarthrites gonococciques sont classiques. Il faut y penser devant une polyarthrite aiguë fébrile avec parfois ténosynovite survenant chez un sujet jeune.

La maladie de Lyme (infection par *Borrelia burgdorferi*), secondaire à une morsure de tique, doit être évoquée dans les zones d'endémie et confirmée par le sérodiagnostic.

La syphilis secondaire, devenue exceptionnelle, peut classiquement se traduire par une polyarthrite subaiguë migratrice.

**Polyarthrites d'origine virale.** Le liquide synovial des arthrites virales est à prédominance lymphomonocytaire.

La polyarthrite de l'hépatite virale A ou B survient pendant la période précitérique. Le dosage des transaminases doit être systématique devant toute polyarthrite aiguë et complété par les études sérologiques.

L'infection par le virus de l'hépatite C donne plutôt des polyarthralgies inflammatoires que de véritables polyarthrites, mais doit être évoquée de principe. Un syndrome sec peut être associé.

Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine doit être évoquée chez les sujets à risque. Elle peut donner des polyarthralgies parfois hyperalgiques, ou une oligoarthrite avec parfois fièvre et myalgie. Le *human T-cell lymphoma virus 1*, qui est un autre rétrovirus, peut donner également des tableaux de polyarthrite inflammatoire.

La rubéole et plus rarement les oreillons ou la mononucléose infectieuse peuvent donner, notamment chez l'adulte, une polyarthrite d'évolution spontanément régressive. La vaccination antirubéolique peut également se compliquer de polyarthralgies subaiguës.

Les infections à parvovirus B19 donnent souvent un tableau de polyarthralgie, voire d'oligo- ou polyarthrite proche de la PR. Le diagnostic est confirmé par le sérodiagnostic.

Dans certaines régions, on évoque une polyarthrite aiguë parasitaire, notamment filarienne, surtout s'il y a une éosinophilie.

### Rhumatismes poststreptococciques

Le rhumatisme articulaire aigu est devenu très rare dans les pays occidentaux. Il touche surtout l'enfant et donne un tableau de polyarthralgies fébriles, fluxionnaires et migratrices, et très rarement de véritables polyarthrites. Le sérodiagnostic est d'une grande utilité. Le rhumatisme poststreptococcique de l'adulte est très rare.

### Spondylarthropathies

Les spondylarthropathies sont les plus fréquents des rhumatismes inflammatoires après la PR et représentent l'un des diagnostics différentiels principaux. Les spondylarthropathies (arthrite réactionnelle, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, rhumatisme des entérocolopathies chroniques, spondylarthropathies indifférenciées) peuvent comporter un tableau de rhumatisme inflammatoire périphérique isolé ou associé à des signes d'enthésopathie et/ou d'atteinte pelvirachidienne. Il s'agit habituellement d'un tableau d'oligoarthrite ou plus rarement de polyarthrite prédominant sur les grosses articulations, notamment aux membres inférieurs, et de distribution asymétrique. Il faut rechercher à l'interrogatoire, à l'examen clinique, mais également dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondylarthropathie et proposer des radiographies des articulations sacro-iliaques.

### Autres rhumatismes inflammatoires

**Pseudopolyarthrite rhizomélique.** Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent du sujet âgé, chez qui elle représente le diagnostic différentiel principal de la PR puisque, dans cette population, celle-ci a volontiers un début rhizomélique. L'association à des myalgies, l'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalie immunologique, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orientent vers une pseudo-polyarthrite rhizomélique, mais souvent seule l'évolution permet de trancher définitivement.

**Polyarthrite œdémateuse du sujet âgé.** Elle comporte un œdème des mains et parfois des pieds, sensible aux corticoïdes.

**Rhumatismes inflammatoires plus rares.** Ils peuvent parfois être évoqués :

- un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique chez un sujet de la cinquantaine ayant une altération de l'état général ;
- la maladie de Whipple, rare mais trompeuse, pouvant se manifester initialement par une polyarthrite, les troubles digestifs, les adénopathies pouvant ne survenir que secondairement ;

- le purpura rhumatoïde de l'adulte, qui se traduit surtout par des polyarthralgies inflammatoires associées ou non à un syndrome douloureux abdominal, à un purpura des membres inférieurs, à une protéinurie ;
- les rhumatismes intermittents, dont le rhumatisme palindromique, les arthrites à éosinophiles ou la maladie périodique, peuvent donner un tableau de mono-, oligo- ou polyarthrite, mais les accès articulaires sont de courte durée ; le rhumatisme palindromique peut de plus évoluer vers une authentique PR ;
- la sarcoïdose, la maladie de Behçet ou l'amylose primitive peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la PR, mais l'atteinte articulaire est exceptionnellement isolée.

### Connectivites

La plupart des connectivites comportent des manifestations articulaires inflammatoires qui sont fréquemment inaugurales.

**Maladie lupique.** Elle est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR, en particulier chez la femme jeune. Il s'agit d'un tableau de polyarthralgies ou plus souvent d'oligo- ou de polyarthrite. Les signes articulaires sont pratiquement constants et fréquemment révélateurs. Il convient de rechercher les autres signes de la maladie lupique et, devant tout rhumatisme inflammatoire périphérique, la recherche d'AAN, et en cas de positivité d'anticorps anti-ADN natif et d'anticorps anti-ENA, doit être systématique (cf. supra) [20].

**Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.** Il est fréquent. Le diagnostic différentiel avec la PR est souvent difficile, puisque celle-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire. Les polyarthralgies inflammatoires sont habituelles, de même que la positivité du FR et la présence d'AAN. En revanche, un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare.

**Sclérodémie systémique et connectivites mixtes.** Elles peuvent au début donner un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR.

### Arthropathies métaboliques

**Goutte polyarticulaire.** Elle doit être évoquée chez des terrains prédisposés. Il faut rechercher un tophus, une hyperuricémie et surtout des microcristaux à l'examen du liquide synovial.

**Chondrocalcinoïse.** Elle est à évoquer surtout chez les sujets âgés. Le diagnostic repose sur les clichés radiographiques et l'étude du liquide synovial. Il s'agit habituellement de formes primitives ou de formes secondaires à une hyperparathyroïdie ou à une hémochromatose.

### Arthrose

L'arthrose érosive, notamment digitale, s'accompagne parfois de poussées congestives simulant une PR. La localisation des atteintes articulaires et les signes radiographiques permettent de corriger le diagnostic.

## ■ Évolution de la polyarthrite rhumatoïde

### Évolution générale et hétérogénéité de la PR

La PR une fois installée tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles des articulations jusqu'alors indemnes sont atteintes, tandis que celles déjà intéressées s'aggravent. Ces poussées successives sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Moins souvent, l'évolution de la PR peut se faire sur un mode continu ou au contraire intermittent, avec des poussées de quelques mois séparées par des périodes de rémission complète de plusieurs mois à plusieurs années. Le déclenchement des poussées reste mal compris. Cependant, certains facteurs déclenchants ont parfois été observés. Il peut s'agir d'infections intercurrentes, de traumatismes, ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques. Le

handicap fonctionnel engendré par la PR est variable et peut être objectivé par différentes méthodes, dont la plus simple et la plus utile reste la classification de Steinbrocker en quatre stades [8, 35, 36].

Rarement présentes au début, des manifestations extra-articulaires peuvent survenir au cours de l'évolution, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital et contribuer, avec d'autres facteurs, à augmenter la mortalité de ces patients.

Près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle [37]. Dans 10 % des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. Des travaux ont montré que, après 5 ans d'évolution, les patients atteints de PR perdaient plus de 10 % de leurs activités initiales [38, 39].

La PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important. À l'opposé, la PR peut être bénigne, pouvant soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution. Dans l'évolution habituelle, l'atteinte articulaire s'étale sur de nombreuses années, mais il existe certaines formes graves où cette évolution est beaucoup plus rapide, aboutissant en 1 à 2 ans à une polyarthrite généralisée, très inflammatoire, souvent très destructrice. Ce sont souvent ces formes qui se compliquent de vascularite et de manifestations extra-articulaires graves. À l'opposé, certaines formes bénignes sont très peu étendues, ne touchant que quelques articulations des mains ou des pieds. C'est ainsi que, après 10 ans d'évolution, l'état des malades est extrêmement variable. Bien que nous manquions de données scientifiques solides, on peut considérer qu'il y a environ 20 à 30 % de PR bénignes, dont la moitié en rémission, et à l'opposé 10 à 20 % de formes très sévères.

Des rémissions sont fréquentes au cours de la PR [40]. Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années. Selon les études, 10 à 25 % des patients au maximum entrent en rémission. Ils n'ont plus de douleur, plus d'inflammation articulaire, plus de perturbation biologique et leur maladie paraît éteinte. En dépit de cette apparente guérison, une nouvelle poussée peut toujours survenir. Ainsi, chez un malade recevant un traitement de fond, il est impossible de déterminer si la rémission est spontanée ou consécutive à ce traitement. Plusieurs études ont montré qu'il existait un risque indéniable de déclencher une nouvelle poussée si l'on arrêtaient un traitement de fond chez un malade en rémission. D'autres événements peuvent favoriser une rémission et tout particulièrement la grossesse, pendant laquelle une rémission est notée dans plus de 75 % des cas dès la fin du premier trimestre, permettant l'arrêt des thérapeutiques. En revanche, classiquement, il existe une reprise évolutive de la maladie en moyenne 6 semaines après l'accouchement, mais parfois très précocement.

## Manifestations articulaires à la phase d'état

### Aspects cliniques

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaississement considérable de la synoviale, et secondairement des lésions ligamentaires et ostéocartilagineuses, ainsi que des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement, entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques [5, 8]. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et souvent inaugurale (90 % des cas). La corrélation entre les déformations et la fonction de la main n'est pas bonne : certains malades ayant des mains très déformées conservent une fonction satisfaisante. Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main

sont la déviation cubitale des doigts en « coup de vent », la déformation en « col de cygne » qui touche plus particulièrement l'index et le médius, la déformation en boutonnière qui est particulièrement fréquente (de 36 à 64 % des patients) ; la déformation du doigt en « maillet » ou en marteau est plus rare, enfin l'atteinte du pouce est particulièrement fréquente (60 %), prenant soit l'aspect du pouce en « Z » lié à l'arthrite métacarpophalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézométacarpienne.

Les poignets sont le siège d'une arthrite dans plus de 70 % des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radiocubitale inférieure, une luxation de la styloïde cubitale, et une arthrite radiocarpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe.

L'atteinte des pieds survient chez 90 % des patients. Les arthrites métatarsophalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens. Des arthrites talonaviculaires et sous-taliennes sont également fréquentes, souvent plus tardives et très douloureuses, gênant la marche et contribuant à l'affaissement de l'arche plantaire interne. L'atteinte tibiotarsienne est plus rare, mais douloureuse et source d'instabilité.

Les genoux sont touchés dans plus de la moitié des cas, avec une arthrite prédominant dans le compartiment fémorotibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité qui peut parfois se rompre et donner un tableau « pseudophlébitique », mais qui se complique rarement de compression veineuse.

Les épaules sont également fréquemment touchées, avec initialement une synovite scapulo-humérale et souvent une bursite sous-deltoidienne entraînant non seulement des lésions cartilagineuses puis osseuses, mais également des lésions périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs.

Les coudes sont touchés dans 40 % des cas environ. Leur atteinte s'accompagne d'une attitude antalgique en flexion.

La coxite rhumatoïde est retrouvée dans environ 15 % des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave au plan fonctionnel, et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux.

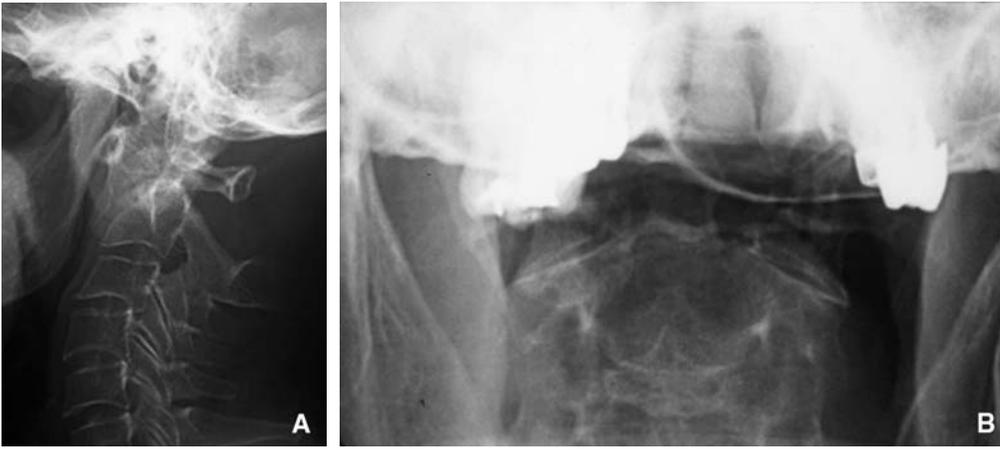
Le rachis cervical est intéressé dans près de 40 % des cas, surtout dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne et surtout atloïdoaxoïdienne qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdoaxoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et souvent asymptomatique. Cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. Le dépistage de l'atteinte cervico-occipitale est nécessaire par une radiographie du rachis cervical de face bouche ouverte et de profil avec cliché dynamique (Fig. 6). L'IRM peut préciser les lésions et leur retentissement neurologique (Fig. 7). Plus rarement, il existe une atteinte du rachis cervical moyen ou bas.

D'autres atteintes, telles que celles des articulations temporo-mandibulaires, des sternoclaviculaires, manubriosternales ou cricoarythénoïdiennes sont rares. Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied, favorisant là aussi douleur et déformation.

### Évaluation clinique de la polyarthrite rhumatoïde

L'évaluation de l'activité clinique de la PR dans les essais thérapeutiques est actuellement parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'ACR, et l'on parle de patients répondeurs ACR 20 %, ACR 50 % ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères européens de l'European League Against Rheumatism (EULAR) basés sur le score d'activité *disease activity score* (DAS) (Tableau 3) [33, 41, 42].

En pratique clinique, les possibilités de traitement et les recommandations de stratégies thérapeutiques actuelles justifient à l'échelon individuel un suivi clinique très régulier basé



**Figure 6.** Radiographies du rachis cervical.  
**A.** Luxation atloïdoaxoïdienne mobile sur cliché de profil.  
**B.** Arthrite atloïdoaxoïdienne sur cliché de face.



**Figure 7.** Imagerie par résonance magnétique cervicale : synoviale C1-C2, luxation atloïdoaxoïdienne, appui médullaire sans anomalie du signal.

**Tableau 3.**

Critères de réponse thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde selon l'EULAR basé sur l'indice DAS (Disease Activity Score) [41].

DAS à j0 + n jours	DAS 28 à j0 + n jours	Amélioration du DAS par rapport à j0		
		> 1,2	> 0,6 et < 1,2	≤ 0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
> 2,4 et ≤ 3,7	> 3,2 et ≤ 5,1	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
> 3,7	> 5,1	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

sur des critères objectifs stricts. Actuellement, pour plus de commodité, on recommande généralement pour évaluer l'activité clinique de la PR au quotidien d'utiliser le score DAS 28 (score DAS évalué sur 28 articulations) ou ses composants (le nombre des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient, la VS ou la CRP) [21]. Ainsi, l'EULAR recommande : « La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit

## “ Points essentiels

### Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la PR selon l'ACR [42]

Diminution durant l'étude d'au moins 20 % :

- du nombre d'articulations douloureuses ET ;
- du nombre d'articulations tuméfiées ET ;
- au moins trois des cinq paramètres suivants :
  - la douleur (EVA),
  - l'impact fonctionnel (HAQ ...),
  - l'appréciation globale du patient (EVA, échelle de Lickert ...),
  - l'appréciation globale du médecin (EVA, échelle de Lickert ...),
  - le syndrome inflammatoire biologique.

être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue. » (cf. supra) [20]. Selon les traitements utilisés, l'efficacité clinique est jugée entre 12 et 24 semaines de traitement.

L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR est évaluée sur la maintenance thérapeutique, sur la survenue de rémission et sur l'effet structural. Environ 50 à 60 % des patients vont répondre initialement à un traitement de fond donné, mais un pourcentage de ces patients, variable selon le traitement, va ensuite l'arrêter pour échappement thérapeutique plus ou moins rapide ou pour effet indésirable. L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts [43, 44]. Il est cependant souvent difficile de savoir si la rémission induite est due à l'évolution spontanée de la maladie ou au traitement mis en place. L'évolution et l'effet des traitements à moyen et long termes se jugent surtout sur l'effet structural, c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la destruction ostéocartilagineuse. Une surveillance radiographique régulière est donc nécessaire, même chez les sujets qui vont cliniquement bien, car il peut y avoir une dissociation radioclinique [23, 45]. Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score *health assessment questionnaire* (HAQ) qui est un autoquestionnaire rempli par le patient. Au début de la maladie et pendant les premières années, le handicap fonctionnel est très corrélé à l'activité de la PR, alors que plus tard, entre la huitième et la quinzième année d'évolution, le handicap est plus lié à l'importance de la destruction articulaire. L'EULAR recommande également un suivi radiographique et fonctionnel strict : « Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographies tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle que le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux » (cf. supra) [20].



**Figure 8.** Radiographie des mains et poignets : arthrite radiocarpienne.

### Aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, surtout pour le suivi des patients. Elle permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire. Elle doit être effectuée systématiquement dès le début de la maladie, puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (tous les 6 mois la première année, puis tous les ans les 3 premières années) [20, 23].

La radiographie pourrait être utile pour poser le diagnostic à la phase de début, mais les signes caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant 6 mois d'évolution. Une radiographie normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic. Par ailleurs, on estime que 30 % des PR auront moins d'une érosion visible sur les radiographies au cours des 3 premières années de la maladie.

L'évolution radiographique est relativement linéaire, mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie [46, 47]. Les signes élémentaires articulaires caractéristiques de la PR comportent au début un épaississement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, l'« ostéoporose en bande » [5, 48]. Ensuite apparaissent les érosions périarticulaires, puis des géodes intraosseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire, qui traduit la destruction du cartilage. L'association des érosions, des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères (Fig. 8).

Les signes débutent généralement aux mains, poignets et pieds, et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations [5].

### Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires. Les gènes HLA DRB 1\*0401 et 404 sont souvent présents de manière homozygote.

### Signes généraux

Une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement peuvent parfois s'observer dans les PR sévères en poussée.



**Figure 9.** Nodules rhumatoïdes au coude.

### Nodules rhumatoïdes

Ce sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes, s'observant chez 10 à 20 % des malades. Exceptionnels dans les autres connectivites, ils font partie des sept critères de classification de la maladie [1]. Rarement présents au début de la maladie, ils apparaissent le plus souvent au bout de quelques années d'évolution. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude, ou en regard de l'olécrâne, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples et petits, plus rarement au tendon d'Achille, aux pieds, au cuir chevelu, aux genoux, au sacrum, aux ischions, aux épaules (Fig. 9). Des localisations viscérales sont classiques mais rares (poumon, œil, cordes vocales, valves cardiaques, etc.).

Ces nodosités sont souvent stables ; parfois, elles augmentent lentement de volume, ou au contraire diminuent voire disparaissent spontanément ou sous l'effet du traitement de la PR. Certains médicaments comme le méthotrexate peuvent favoriser leur développement. L'ouverture à la peau avec risque d'infection est rare. Leur exérèse chirurgicale n'est nécessaire que pour des impératifs esthétiques ou plus rarement fonctionnels. Leur récurrence après exérèse est fréquente. Ils sont constitués d'une zone centrale de nécrose fibrinoïde, entourée d'une bordure palissadique de fibroblastes et de macrophages, puis de tissu conjonctif plus ou moins fibreux et d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.

La nodulite rhumatoïde est une entité rare caractérisée principalement par de nombreux nodules rhumatoïdes des mains, avec souvent de volumineuses images géodiques intra-épiphysaires des mains ou des pieds [49]. Les signes articulaires sont souvent discrets, pouvant se limiter à des arthralgies simples ou, plus fréquemment, à un rhumatisme intermittent. La sérologie rhumatoïde y est souvent positive.

### Vascularite rhumatoïde

Des lésions de vascularite sont fréquentes à l'autopsie. En revanche, la vascularite rhumatoïde cliniquement parlante est rare, évaluée à environ 1 % des malades atteints de PR [5]. Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois aussi les veinules. On en distingue plusieurs variétés, parfois associées chez un même malade ; elles pourraient représenter des stades évolutifs d'une même lésion. L'angéite nécrosante ressemble à celle de la périartérite noueuse, mais sans microanévrismes. La vascularite leucocytoclasique est la plus fréquente. Une endartérite fibreuse oblitérante est plus rarement observée aux doigts ou dans la synoviale. Elle est proche des lésions observées dans la sclérodermie. La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Ces patients ont fréquemment des complexes immuns circulants contenant du FR, une cryoglobulinémie ou une baisse du complément sérique. Des dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires sont habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées. Des anticorps dirigés contre les cellules endothéliales pourraient également favoriser ces lésions.

La vascularite rhumatoïde complique surtout des polyarthrites anciennes, nodulaires et destructrices. Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes. Elles comportent des micro-infarctus digitaux périunguéraux caractéristiques, des



**Figure 10.** Vascularite rhumatoïde avec ulcération profonde.

ulcères profonds « à l'emporte-pièce » d'apparition brutale (Fig. 10), un livedo réticulaire, une éruption maculopapuleuse, un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils. Un pyoderma gangrenosum ou un erythema elevatum diutinum sont beaucoup plus rares. Des neuropathies périphériques proches des lésions observées dans la périartérite noueuse sont classiques et traduisent souvent une vascularite sévère.

### Atteintes neuromusculaires

Elles comprennent l'irritation ou la compression d'un nerf dans un canal ostéofibreux : médian (canal carpien), cubital (gouttière épitrochléenne), nerf tibial postérieur (canal tarsien), nerfs collatéraux des orteils (espace intermétatarsien), sciatique poplitée externe (kyste poplitée).

Une atteinte du rachis cervical peut se compliquer d'une compression médullaire.

Des myalgies, une amyotrophie sont fréquentes, une myosite vraie est rare.

### Manifestations hématologiques

L'anémie est fréquente. Son degré est habituellement corrélé avec l'activité de la maladie. Il s'agit habituellement d'une anémie inflammatoire avec ferritinémie élevée. Il faut la différencier de l'anémie ferriprive microcytaire habituellement d'origine médicamenteuse.

Des adénopathies sont retrouvées à l'examen clinique dans environ 30 % des PR.

Un syndrome d'hyperviscosité est exceptionnel.

Le syndrome de Felty comprend, associée à la PR, une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie [50, 51]. Il est rare (moins de 0,5 % des PR), habituellement associé aux allèles HLA DRB1\*04. Il complique habituellement une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive, avec AAN. Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves et récidivantes favorisées par la granulopénie.

La lymphocytose à larges lymphocytes granuleux ou « pseudo-syndrome de Felty » est constituée d'une prolifération médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57+. La prolifération lymphocytaire T est monoclonale. La neutropénie est presque constante, la splénomégalie est fréquente ; plus rares sont l'anémie, la thrombopénie, l'hépatomégalie et les infections récidivantes. L'évolution est habituellement bénigne [52, 53].

### Manifestations pleuropulmonaires

Des infections pleuropulmonaires sont particulièrement fréquentes sur ce terrain, favorisées par le traitement de fond et la corticothérapie. Des manifestations pleuropulmonaires spécifiques sont rares, mais peuvent être inaugurales [5, 54, 55] : pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires. Le syndrome de Caplan-Colinet est décrit chez des mineurs atteints de PR présentant de volumineux nodules des deux champs pulmonaires dont l'étude histologique peut révéler au centre des particules de silice. La bronchiolite oblitérante est rare mais très sévère. Un syndrome

pneumorénal a été décrit, simulant le syndrome de Goodpasture. Enfin, des bronchiectasies sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que dans la population générale.

### Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque de la PR a rarement une traduction clinique. Les cardiopathies peuvent intéresser les trois tuniques, plus fréquemment le péricarde [56]. Des signes évocateurs de péricardite sont fréquemment retrouvés, que ce soit dans les séries autopsiques ou dans les séries échographiques. La péricardite à expression clinique est moins fréquente, retrouvée dans environ 2 % des cas. Le pronostic est habituellement satisfaisant. L'atteinte du myocarde serait plus fréquente dans la PR que chez les sujets témoins. L'atteinte de l'endocarde est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère [57]. Si les atteintes cardiaques spécifiques de la PR sont peu fréquentes, le risque cardiovasculaire de la PR est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie [58]. La PR doit maintenant être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

### Atteinte oculaire et oto-rhino-laryngologique

Il existe des atteintes oculaires spécifiques de la PR : la sclérite est la plus fréquente, surtout dans les formes sévères, séropositives, nodulaires avec autres manifestations extra-articulaires. L'évolution est longue et souvent difficile. L'épisclérite est une inflammation plus bénigne. Des atteintes des cartilages laryngés sont rares mais classiques [59].

### Atteinte rénale

Les complications rénales de la PR sont pratiquement toujours d'origine iatrogène ou secondaires à une amylose. Il a cependant été décrit des glomérulonéphrites mésangiales ou extramembraneuses, et plus rarement des glomérulonéphrites prolifératives nécrosantes ou des néphropathies interstitielles dont le lien avec la maladie rhumatoïde n'a jamais été formellement établi [60, 61].

### Amylose et polyarthrite rhumatoïde

L'amylose est une complication classique de la PR [62]. Il s'agit d'une amylose AA dite « secondaire » qui est retrouvée dans environ 15 % des cas aux autopsies. Cliniquement, l'amylose est en revanche beaucoup plus rare et se manifeste surtout par une atteinte rénale avec, au début, une protéinurie, puis secondairement un syndrome néphrotique et enfin une insuffisance rénale progressive.

### Manifestations dermatologiques

En dehors des lésions de vascularite, il faut citer : l'érythème vermillon des paumes des mains ; le syndrome des ongles jaunes, non spécifique ; le phénomène de Raynaud rencontré chez environ 10 % des patients.

### Ostéoporose

Le fait d'avoir une PR représente pour une femme un facteur de risque de développer une ostéoporose. Des études récentes concordantes prouvent que la densité minérale osseuse diminue significativement au rachis lombaire dans la PR, et ceci dès la première année d'évolution. Cette ostéoporose favorisée par la PR semble indépendante de l'ostéoporose cortico-induite.

### Syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquent dans la PR [5]. Il est retrouvé par des explorations systématiques chez 10 à 30 % de patients selon les séries. Les symptômes cliniques sont un peu plus rares, et sont surtout la traduction de la sécheresse oculaire. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR est plus bénin que le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, avec notamment moins d'hypertrophies parotidiennes et de

manifestations extraglandulaires. Les formes sévères sont rares. Le risque de lymphome serait cependant comparable au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Enfin, le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR paraît associé à un terrain génétique différent du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif classiquement lié à l'haplotype HLA B8 DRB1\*03.

## Mortalité et polyarthrite rhumatoïde

La PR a été considérée, jusqu'au début des années 1980, comme une maladie certes handicapante, mais essentiellement bénigne et de bon pronostic. Cette notion a largement évolué et toutes les études de la littérature sauf une concluent que la PR diminue l'espérance de vie des patients, avec un taux standardisé de mortalité (rapport entre le nombre de décès observés dans la population de PR et le nombre de décès attendus par référence à la population générale) variable mais en moyenne supérieur à 2 [63]. Un risque vital est possible dans les formes particulièrement sévères, comportant soit des manifestations systémiques, soit des dégradations ostéocartilagineuses importantes. Selon les études, la diminution de l'espérance de vie dans la PR varie en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à une population générale de référence.

Les causes de mortalité sont difficiles à évaluer, car souvent peu reprises sur les certificats de décès. On considère que l'augmentation de la mortalité dans la PR est due d'une part à l'augmentation des causes non spécifiques (cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux) et d'autre part à des causes spécifiques de la PR (infections, notamment pulmonaires, leucémie et lymphome, vascularite, atteinte pulmonaire spécifique, cardiopathie, complications neurologiques d'une atteinte cervicale). Le risque cardiovasculaire de la PR est maintenant bien documenté et représente le premier facteur de mortalité de cette maladie [58].

## ■ Pronostic et facteurs pronostiques

Nous avons vu que la PR était une maladie très hétérogène et il convient d'identifier dès le début de la maladie les formes ayant un risque d'évoluer vers une maladie sévère afin d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques [6, 11, 20, 64].

### Sévérité d'une polyarthrite rhumatoïde

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point. Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction de la mort du patient, de la survenue de manifestations extra-articulaires, de l'importance de la dégradation cartilagineuse et osseuse évaluée sur les clichés radiographiques, sur le degré du handicap fonctionnel, sur la nécessité d'avoir recours à une intervention chirurgicale ou encore sur l'incapacité à travailler. La mortalité, qui est bien sûr un critère de sévérité, est difficile à prendre en compte dans cette maladie d'évolution chronique et variable car si, globalement, la PR diminue l'espérance de vie des patients, le taux de mortalité standard n'est environ que de 2.

Le degré de handicap fonctionnel et les lésions radiologiques sont les critères les plus fréquemment utilisés et probablement les plus pertinents pour le moment. Néanmoins, ces critères ne sont pas parfaitement satisfaisants actuellement puisque, par exemple, le handicap est mesuré par des échelles fonctionnelles telles que le score HAQ qui ne traduisent pas forcément idéalement le degré de handicap. De tels scores reflètent en fait à la fois le handicap fonctionnel et l'activité de la maladie au moment même où ils sont réalisés. Les critères radiographiques, s'ils traduisent bien l'importance de la dégradation osseuse et cartilagineuse, peuvent également être critiqués d'une part parce que les méthodologies utilisées dans les études sont souvent variables, et d'autre part parce que la signification d'une PR « érosive » n'est pas forcément claire. Quoi qu'il en soit, la plupart du temps, la sévérité de la PR fait référence soit au degré

de handicap, soit au développement de lésions radiographiques et, lorsque l'on parle de facteurs prédictifs de sévérité, il faut préciser de manière claire à quels critères de sévérité on fait référence.

## Facteurs prédictifs de sévérité des lésions radiographiques dans la polyarthrite rhumatoïde

La technique la plus communément utilisée dans les études de recherche clinique pour évaluer les dégâts ostéocartilagineux au cours de la PR est la technique de Sharp modifiée par van der Heijde qui prend en compte non seulement les érosions osseuses, mais également le degré de pincement des principales articulations des mains et des pieds [46, 64]. À partir de cette technique, on peut considérer comme sévère une PR ayant un score radiographique élevé au-delà d'un certain seuil qui reste à déterminer (médiane de la population ?). On peut également calculer, sur une période donnée, l'apparition de nouvelles lésions ou la progression radiographique après avoir éliminé l'erreur due à la mesure.

### “ Points essentiels

#### Facteurs prédictifs de l'évolution radiologique chez des patients atteints de PR débutante

- Nombre d'articulations atteintes.
- Nodules rhumatoïdes et manifestations extra-articulaires.
- Marqueurs biologiques d'inflammation (VS, CRP) ++.
- FR positif ++.
- Positivité des anticorps anti-filaggrine (anti-CCP) ++.
- Gènes HLA DRB1\*04, surtout si présent sur deux allèles +.
- Érosions articulaires précoces +++.

## Facteurs pronostiques cliniques et radiographiques

On a décrit, mais de façon inconstante, une corrélation entre certains paramètres démographiques et socio-économiques, et la sévérité radiologique de la maladie. La présentation clinique initiale, en particulier le début aigu, et un nombre élevé d'articulations douloureuses ou enflées, est pour certains auteurs indicative au tout début de la maladie. La présence de nodules rhumatoïdes et de manifestations extra-articulaires est habituellement retrouvée dans les PR sévères ; cependant, ces symptômes sont rarement présents dès le début de la maladie. En fait, les critères cliniques pris isolément n'ont qu'une faible valeur pronostique et ne sont que très rarement contributifs à l'échelon individuel.

Il existe en revanche, pour de nombreux auteurs, une excellente corrélation entre les lésions érosives précoces ou le score radiologique initial et l'évolution ultérieure vers des arthrites destructrices. L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme [11, 22, 65-72].

## Facteurs pronostiques biologiques

Les paramètres biologiques de l'inflammation sont actuellement parmi les meilleurs facteurs pronostiques de l'évolution radiologique d'une PR débutante. La VS globulaire et la CRP sont sélectionnées par la plupart des études, que ce soit par les analyses univariées ou par les analyses multifactorielles. Pour la majorité des auteurs, le FR sérique est également un bon marqueur pronostique [70, 72-74]. Dans une étude contrôlée chez des femmes ayant une PR débutante, les patientes avec un FR sérique positif de manière persistante dans tous les tests ont

développé plus d'érosions et de handicap fonctionnel que celles qui restaient séronégatives [72]. Pour certains, le FR IgA est le test le plus annonciateur de l'évolution ultérieure d'une PR, pour d'autres il s'agit du facteur rhumatoïde IgM. Pour certains auteurs, le titre de FR serait également plus important que la notion de séropositivité.

Récemment, les anti-CCP ont également été évalués. Plusieurs études concordantes montrent que ces anticorps sont associés à l'évolution radiologique ultérieure de la PR, mais leur place réelle dans la stratégie diagnostique et pronostique reste à préciser [16, 17, 19, 73].

Des marqueurs biochimiques ont également été proposés, tels que les anomalies de la sulfoxydation, des marqueurs du métabolisme du cartilage ou du métabolisme osseux, et des métalloprotéases comme MMP-3 qui semblent particulièrement associées avec la sévérité radiologique de la PR. Ces tests ne sont cependant pas actuellement utilisables en pratique courante et leur valeur exacte reste à préciser.

### Marqueurs génétiques du pronostic

La PR est une maladie auto-immune polygénique qui est associée avec certains gènes HLA DRB1, lesquels peuvent légèrement varier en fonction des ethnies : les sous-types DRB1\*0401, 0404, 0405, 0408, DRB1\*0101 et 0102 de DR4 et DR1, et parfois DRB1\*1001 ou DRB1\*1402 [70]. Un de ces allèles dits « à risque » est présent chez 70 à 80 % des patients atteints de PR, mais également dans plus de 30 % de la population générale. Les produits de ces gènes HLA DRB1 confèrent une susceptibilité pour le développement de la PR et pourraient jouer un rôle central dans le mécanisme pathogénique de cette maladie. Surtout, plusieurs travaux ont montré que la présence de ces gènes pouvait modifier l'expression même de la maladie. Parmi les allèles « à risque », ce sont surtout les gènes DRB1\*0401 ou DRB1\*0404 qui semblent associés à la sévérité radiologique de la PR. Les allèles DRB1\*01 semblent isolément avoir une influence mineure, voire nulle. Chez les patients ayant déjà un « allèle à risque », le second haplotype a également un rôle très important en termes de pronostic avec une sorte d'« effet dose » des allèles à risque. Le risque maximal d'avoir une PR sévère est observé chez les homozygotes DR4 et pour les hétérozygotes DR4 et DR4-DR1. Le risque est ensuite décroissant chez les hétérozygotes DR4-DRx (DRx dans tous les allèles sauf DR4 et DR1), puis DR1-DRx et enfin DRx-DRx, qui serait le meilleur gage de bon pronostic [22, 70].

Le facteur génétique serait prépondérant pour l'évolution vers une PR sévère alors que, dans les PR dites « bénignes » qui sont pourtant impossibles à distinguer sur le plan clinique des précédentes au début de la maladie, l'association avec le système HLA est beaucoup moins forte et les facteurs d'environnement pourraient être au premier plan. Cependant, dans les études multivariées récentes, les gènes HLA-DRB1 n'apparaissent pas comme des facteurs prédictifs indépendants de sévérité aussi pertinents que les anti-CCP ou le FR [11, 71, 75].

### Scores pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde

Afin d'améliorer les performances des approches prédictives dans la PR, des analyses multifactorielles récentes ont essayé de combiner certains de ces paramètres pronostiques. En particulier, la combinaison de paramètres tels que la VS globulaire ou la CRP, le facteur rhumatoïde, les anti-CCP, le score radiologique initial, voire les gènes HLA, permettent d'estimer avec une précision de l'ordre de 80 à 90 % l'évolution ultérieure de la PR [70, 71].

### Autres facteurs prédictifs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde

L'âge élevé au début de la maladie, le sexe féminin, le faible niveau de formation et un statut socio-économique défavorisé sont pour plusieurs auteurs des éléments péjoratifs aussi bien en termes de mortalité qu'en ce qui concerne le handicap fonctionnel à long terme. Concernant le degré de handicap fonctionnel à moyen terme évalué sur le score HAQ, les meilleurs

facteurs prédictifs sont le score HAQ initial, les marqueurs cliniques ou biologiques de l'inflammation initiale et, pour certains auteurs, la positivité du FR ou les gènes HLA DRB1\*04 [76]. La présence de lésions radiographiques initiales n'est pas forcément corrélée avec le score HAQ à moyen terme, mais il existe actuellement certains arguments pour retenir que la variation du score radiologique au début de la maladie (pendant la première année notamment) pourrait être corrélée avec le score HAQ à 3 ou 5 ans.

## ■ Conclusion

La PR est le plus fréquent et le plus sévère des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Le diagnostic et la prise en charge doivent être faits aussi précocement que possible car, au stade de début, le traitement a le plus de chances d'être efficace ; il n'y a pas encore de lésions irréversibles et les traitements « de fond » actuels sont capables de limiter la progression de la maladie [77, 78].

Le diagnostic de PR est avant tout clinique et repose sur un faisceau d'arguments. On peut être aidé par le dépistage de certains autoanticorps, comme le FR, les anti-CCP (cf. supra). Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, un consensus international actuel propose d'effectuer la démarche en trois étapes :

- première étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (PR « possible ») ;
- deuxième étape : éliminer un autre rhumatisme défini ; il importe devant toute polyarthrite débutante de rechercher les autres causes possibles, en premier lieu les causes infectieuses, mais également la polyarthrite lupique ou les autres rhumatismes inflammatoires ;
- troisième étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.

Les radiographies standards des articulations peuvent montrer des lésions typiques mais retardées et ne sont généralement que d'une faible utilité pour le diagnostic précoce de la PR. Elle sont en revanche indispensables pour suivre l'évolution et évaluer la sévérité.

La PR, une fois installée, tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cependant, la PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides, sources d'un handicap fonctionnel important. À l'opposé, la PR peut être bénigne, pouvant soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales. La sévérité de la PR s'apprécie sur l'importance des dégâts articulaires évaluée sur les radiographies standards, sur l'importance du handicap fonctionnel, sur la survenue des manifestations extra-articulaires.

Le suivi du patient atteint de PR nécessite une surveillance clinique, biologique et radiographique régulière, afin de dépister le plus précocement possible les patients susceptibles d'évoluer vers une forme sévère. Nous disposons actuellement de certains facteurs prédictifs de l'évolution vers une PR sévère dont il faut tenir compte lors de la prise en charge initiale des patients : syndrome inflammatoire biologique, FR, anticorps anti-CCP, lésions radiographiques initiales et à un degré moindre gènes HLA DRB1\*04.

## ■ Références

- [1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;**31**:315-24.
- [2] Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001;**44**: 2485-91.

- [3] Saraux A. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre Rhumatol* 1999;**25**:18-21.
- [4] Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1427-30.
- [5] Sany J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2003 (298p).
- [6] Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 (in press).
- [7] Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:22-9.
- [8] Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. I. Aspects cliniques. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur*, 14-220-A-10, 1997 : 19p.
- [9] Combe B, Ferrazzi V. Rhumatisme inflammatoire chronique post-traumatique. *Rev Fr Domm Corp* 2000;**1**:23-9.
- [10] Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994;**23**:379-87.
- [11] Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;**19**:137-46.
- [12] Jonsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis* 1995;**54**:578-81.
- [13] Carson DA, Chen PP, Kipps TJ. New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 1991;**87**:379-83.
- [14] Girbal E, Sebbag M, Gomès-Daudrix V, Simon M, Vincent C, Serre G. Characterisation of the rat oesophagus epithelium antigens defined by the so-called "antikeratin antibodies", specific for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;**52**:749-57.
- [15] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:155-63.
- [16] Meyer O, Nicaise-Roland P, Dougados M, Borsali E, Goupille P, Cantagrel A, et al. Antifilaggrin and anticitrullinated cyclic peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting 5-year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:120-6.
- [17] Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:427-30.
- [18] Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1090-5.
- [19] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1085-9.
- [20] Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu H, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2006;**6** [Epub ahead of print].
- [21] Pham T, Fautrel B, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;**72**:222-8.
- [22] Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. *Br J Rheumatol* 1995;**34**:529-34.
- [23] Gossec L, Pham T, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;**72**:229-34.
- [24] Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;**19**:91-116.
- [25] Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2103-12.
- [26] Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;**216**:569-75.
- [27] McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone oedema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1814-27.
- [28] Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S, Thomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1097-106.
- [29] Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;**19**:55-72.
- [30] Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwiderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;**111**:446-51.
- [31] Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:274-9.
- [32] Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2004;**43**:906-14.
- [33] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur*, 14-220-A-20, 2006.
- [34] Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. Criteria for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;**40**:1155-9.
- [35] Guillemain F, Suurmeijer T, Krol B, Bombardier C, Briancon S, Doeglas D, et al. Functional disability in early rheumatoid arthritis: description and risk factors. *J Rheumatol* 1994;**21**:1051-5.
- [36] Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;**18**:1298-306.
- [37] Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatol* 1999;**38**:1138-41.
- [38] Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnet MC, Sibilia J, Eliaou JF, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;**30**:2344-9.
- [39] Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2072-81.
- [40] Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:675-80.
- [41] van Gestel AM, Prevoo MLL, Vant' hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte, LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:34-40.
- [42] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:727-35.
- [43] Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;**24**:1308-15.
- [44] Prevoo ML, van Gestel AM, Van T Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;**35**:1101-5.

- [45] Welsing PM, Landewe RB, Van Riel PL, Boers M, Van Gestel AM, Van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2082-93.
- [46] Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:660-8.
- [47] Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;**21**:1808-13.
- [48] Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987;**16**:395-401.
- [49] Couret M, Combe B, Chuong VT, Blotman F, Sany J. Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1988;**15**:1427-39.
- [50] Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine* 1990;**69**:69-80.
- [51] Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol* 1991;**18**:1163-7.
- [52] Loughran Jr. TP, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood* 1994;**84**:2164-70.
- [53] Combe B, Didry C, Andary M, Rème T, Clot J, Sany J. Regression of an expanded subpopulation of large granular lymphocytes in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:246-7.
- [54] MacDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994;**33**:118-22.
- [55] Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987;**16**:174-85.
- [56] Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;**69**:81-91.
- [57] Didry C, Combe B, Flaisler F, Sany J. Insuffisances aortiques rhumatoïdes : sévérité du pronostic. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;**59**:571-6.
- [58] Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B, et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006 (Mar29;[Epub ahead of print]).
- [59] Lawry GV, Finerman ML, Harrafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in RA. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:873-80.
- [60] Cantagrel A, Pourrat J, Fournié B, Conte JJ, Fournié A. L'atteinte rénale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;**57**:303-7.
- [61] Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:242-7.
- [62] Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985;**3**:173-80.
- [63] Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:481-94.
- [64] Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritides receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004;**71**:854-9.
- [65] Van der Heijde DM, van Riel PL, Van Leeuwen MA, Van 't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;**31**:519-25.
- [66] Van der Heide A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JW, Bijlsma JW. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:1466-74.
- [67] Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;**313**:471-6.
- [68] Dixey J, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 2004;**69**:48-54 [suppl].
- [69] Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, Wakefield RJ, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:3039-45.
- [70] Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:1736-43.
- [71] Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:357-65.
- [72] van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *J Rheumatol* 1993;**20**:1288-96.
- [73] Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:906-12.
- [74] van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;**24**:146-53.
- [75] Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1831-5.
- [76] Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonat MC, Sibilia J, Eliaou JF, et al. Radiographic and functional evolution of patients with early rheumatoid arthritis (RA) predictive factors of physical disability. *J Rheumatol* 2003;**30**:2044-9.
- [77] Morel J, Miossec P, Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Paris. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Rhumatologie-Orthopédie 2004;1:218-30.
- [78] Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;**61**:290-7.

B. Combe (b-combe@chu-montpellier.fr).

Service d'immunorhumatologie, CHU Lapeyronie, Université Montpellier 1, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations