

# Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde

## *Early diagnosis of rheumatoid arthritis*

**V. Badot**

Service de Rhumatologie et Médecine physique, Hôpital Erasme

### RESUME

*La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent qui se caractérise par une inflammation des articulations qui, si elle n'est pas vite diagnostiquée et non suffisamment contrôlée, peut entraîner des destructions ostéoarticulaires irréversibles responsables de déformation et d'impotence fonctionnelle.*

*De nouveaux critères de classification ont été décrits en 2010 pour identifier les patients nécessitant une mise en route de traitement efficace et à risque de développer une arthrite persistante ou érosive. Dans le but de dépister précocement l'arthrite ou les érosions osseuses avant leur apparition à la radiographie, l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique sont régulièrement utilisées par les cliniciens pour aider au diagnostic et semblent même donner une information prédictive sur le pronostic de la maladie. L'étude de la synoviale semble être intéressante en cas d'arthrite débutante et pourrait aider à identifier des marqueurs de diagnostic, de pronostic ou de réponse thérapeutique. Des facteurs de risque génétiques ou environnementaux ont été décrits pour intervenir dans le développement ou le maintien de la PR. Ils pourraient également aider au dépistage de la PR débutante. La précocité d'un bon diagnostic repose enfin sur la bonne information et l'étroite collaboration entre le médecin de première ligne et le rhumatologue.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 215-22*

### ABSTRACT

*Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory rheumatic disorder, and is characterized by inflammation of the joint, which can lead to irreversible bone damage, joint deformity and disability, if not diagnosed timely or treated adequately. New classification criteria were developed in 2010 in order to identify patients at risk of developing persistent or erosive arthritis, and requiring early therapy. In order to detect early arthritis or bone erosions before their appearance on X-rays, ultrasound and magnetic resonance imaging are now routinely used by clinicians, and also seem to deliver prognostic information about the disease. Synovial biopsies are potentially interesting in case of early arthritis to identify markers of diagnosis, prognosis or therapeutic response. Genetic or environmental risk factors were described to play a role in the development or maintenance of the disease; they could also help to screen early RA. A rapid diagnosis is eventually based on the right information and a tight collaboration between the primary care physician and the rheumatology care specialist.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 215-22*

*Key words : early rheumatoid arthritis, new criteria classification EULAR/ACR 2010, marker of diagnosis*

### INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique inflammatoire caractérisée par des atteintes articulaires ou systémiques pouvant être responsables à court ou à long terme, de douleur, d'impotence fonctionnelle, d'un handicap sévère, de comorbidités

ou d'une mortalité prématurée. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent de l'adulte jeune (0,2 à 1 % de la population générale), de prédominance féminine (*ratio* de 2:1 à 4:1) et survenant le plus souvent entre 30 et 55 ans (même si elle peut survenir à tout âge avec des formes juvéniles et des formes du sujet âgé)<sup>1</sup>. Son étiologie est encore inconnue,

cependant cette pathologie auto-immune est décrite pour être multifactorielle, comprenant des facteurs génétiques, environnementaux ou infectieux. Sa présentation clinique, biologique, radiologique est hétérogène rendant parfois son diagnostic non aisé. Son évolution est capricieuse et, à ce jour, il reste difficile de prédire son caractère destructeur responsable de conséquences irréversibles. Un diagnostic précoce et une mise en route d'un traitement efficace sont dès lors indispensables pour préserver le devenir structurel et fonctionnel du patient. Le pronostic de la PR s'est vu remarquablement amélioré depuis l'arrivée des biothérapies révolutionnant la prise en charge de la plupart des patients même si certains échappent encore à leur effet nécessitant le passage vers d'autres molécules biologiques. A ce jour, il existe un important besoin médical (individualisation des décisions thérapeutiques) et pharmaco-économique (coût de l'incapacité fonctionnelle, coût des biothérapies, ...) d'identifier des marqueurs diagnostiques, pronostiques de la maladie et de réponse au traitement.

## POURQUOI ET COMMENT FAIRE UN DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA PR ?

### Critères de diagnostic et de classification de la PR : les anciens et les nouveaux

Le diagnostic de la PR devra être le plus précoce possible car c'est au stade débutant que le traitement a le plus de chance d'être efficace afin de prévenir les destructions articulaires irréversibles. Cette "fenêtre d'opportunité thérapeutique" est d'autant plus importante qu'à ce stade, il n'existe aucune lésion radiologique ou déformation clinique. Poser un diagnostic précoce, faire le bon diagnostic différentiel et dépister précocement les signes "d'agressivité" de la maladie qui nécessitera au bon moment le bon traitement, feront partie des objectifs<sup>2</sup>. A la phase initiale, il convient de confirmer l'existence d'arthrite ou de synovite : gonflement articulaire lié à un épaissement synovial ou à un épanchement articulaire, et les différencier des algies ou polyarthralgies (absence de tuméfaction) ou des tendinopathies. La présence de synovite peut se faire cliniquement ou par l'utilisation d'autres moyens plus techniques disponibles ou en cours de développement. L'atteinte inflammatoire articulaire dans la PR est responsable de douleur typique accompagnée de raideur matinale, de gonflement ou d'impotence fonctionnelle ; elle est le plus souvent symétrique et touche particulièrement les mains (métacarpophalangiennes - MCP, interphalangiennes proximales - IPP, épargnant les interphalangiennes distales - IPD), les poignets, sans oublier les pieds (métatarsiens - MTP). Le "squeeze test" est un test clinique simple provoquant une douleur lors de la compression latérale des MCP ou des MTP qui en présence de raideur matinale de plus de 30 minutes et d'au moins 3 articulations gonflées est fort suspect de PR et a été décrit pour être un moyen de référence clinique du patient au rhumatologue par le médecin généraliste<sup>3</sup>.

Pendant de nombreuses années, le diagnostic de la PR a reposé sur des critères établis et revisités en 1987 par l'*American College of Rheumatology* (ACR) basés sur des observations cliniques, biologiques, et radiologiques (tableau 1). La présence de 4 de ces critères permet de diagnostiquer une PR avec une sensibilité de  $\pm 80\%$  et une spécificité de  $\pm 90\%$ . Ces critères avaient été validés pour s'assurer que les patients inclus dans les études cliniques étaient réellement des PR se basant sur des cohortes de patients ayant une moyenne de 8 ans d'évolution de la maladie<sup>4</sup>. Cependant, il est rapidement apparu que ces critères ne suffisent pas pour la détection de maladie articulaire précoce puisque certains d'entre-deux sont déjà la preuve d'une maladie bien installée avec des conséquences structurelles irréversibles (exemple : présence d'érosions osseuses radiologiques). En phase débutante de la maladie, ces critères sont d'ailleurs moins performants et voient leur sensibilité diminuer à 77 % et leur spécificité à 77 %<sup>5</sup>. C'est pourquoi, de nouveaux critères dits de classification EULAR/ACR 2010 (tableau 2), résultat d'une collaboration américano-européenne (ACR / EULAR pour *European League Against Rheumatism*)<sup>6,7</sup> ont été rapportés pour identifier les patients avec une PR débutante justifiant l'introduction précoce d'un traitement de fond de première ligne (méthotrexate - MTX). L'élaboration de ces critères a été réalisée en 3 phases. La première s'est basée sur des données de 9 cohortes européennes et canadiennes de 3.315 patients avec une arthrite indifférenciée débutante (1-7 mois d'évolution) pour identifier des marqueurs cliniques et biologiques associés à la décision du rhumatologue de débiter un traitement par MTX. La deuxième phase

**Tableau 1 : Critères de classification de la PR proposés par l'ACR (1987). La maladie articulaire pour être classée de PR, doit satisfaire à au moins 4 de ces 7 critères (d'après Arnett et al.<sup>4</sup>).**

#### Critères cliniques :

- o **Raideur matinale** (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins 1 heure ;
- o **Arthrite** d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles : interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes) ;
- o Arthrite touchant la **main** (parmi les sites concernés : les poignets, les métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) ;
- o Arthrite **symétrique**.  
→ Ces critères doivent exister depuis au moins 6 semaines
- o Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de **nodules rhumatoïdes** définis comme des nodules sous-cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

#### Critère biologique :

- o Présence de **facteur rhumatoïde** à titres élevés par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.

#### Critère radiologique :

- o Présence de lésions typiques de la PR sur les radiographies des mains et des poignets, paume contre plaque : **érosions** osseuses ou **déminéralisation en bande**.

**Tableau 2 : Nouveaux critères de classification EULAR/ACR 2010 de la PR.**

De nouveaux critères de classification pour la PR ont été élaborés par un groupe d'expert de l'ACR et de l'EULAR dans le but de dépister le plus tôt possible des PR débutantes et d'étudier l'efficacité de traitements de la PR à un stade plus précoce de la maladie. Les patients doivent présenter au moins une synovite qui ne peut être due à une autre pathologie (goutte, lupus, arthrite psoriasique). Ensuite, en comptabilisant divers *items* basés sur l'atteinte articulaire, la biologie, la présence d'autoanticorps et la durée des symptômes, un score sur 10 est établi. Si ce score est supérieur ou égal à 6, le patient est classé pour avoir une PR (d'après Aletaha *et al.*<sup>6</sup>).

Score critères d'éligibilité :

1) Avoir au moins 1 articulation avec synovite clinique (gonflement)

2) En l'absence de tout autre diagnostic pouvant expliquer la synovite

*Un score  $\geq 6/10$  est requis pour retenir le diagnostic de PR*

**A. Atteinte articulaire**

- 1 grosse articulation	0
- 2-10 grosses articulations	1
- 1-3 petites articulations (avec ou sans grosses articulations)	2
- 4-10 petites articulations (avec ou sans grosses articulations)	3
- > 10 articulations (dont au moins 1 petite articulation)	5

**B. Sérologie (au moins 1 test nécessaire)**

- FR négatif et ACPA négatif	0
- Faible positivité (FR ou ACPA)	2
- Forte positivité (FR ou ACPA)	3

**C. Syndrome inflammatoire (au moins 1 test nécessaire)**

- CRP normale et VS normale	0
- CRP anormale ou VS anormale	1

**D. Durée des symptômes**

< 6 semaines	0
$\geq 6$ semaines	1

impliquant 24 rhumatologues (12 nord-américains et 12 européens) a identifié des facteurs biologiques et cliniques impliqués pour influencer la probabilité de développer une arthrite inflammatoire persistante et/ou érosive considérée pour être une PR basé sur des expériences cliniques de la vraie vie. La phase finale a ensuite combiné les données des deux premières aboutissant à la description d'un score intégrant des critères nécessaires à classer des PR bien définies pour être persistantes et/ou érosives et nécessitant un traitement par MTX.

Selon ces nouveaux critères, devant une arthrite débutante, il convient d'abord d'exclure toute autre étiologie d'arthrite inflammatoire. Si elle ne répond à aucun des diagnostics différentiels mais qu'elle présente une érosion démontrée par imagerie, la PR débutante devra d'emblée être traitée et ne rentre pas

dans le nouvel algorithme. Les patients doivent présenter au moins une synovite. Ensuite, en comptabilisant divers *items* basés sur l'atteinte articulaire, la biologie inflammatoire, la présence d'autoanticorps et la durée des symptômes, un score sur 10 est établi. Si ce score est supérieur ou égal à 6, le patient est classé pour avoir une PR. L'atteinte articulaire correspond à une douleur ou un gonflement articulaire à l'examen clinique mais qui est liée à la synovite qui peut être également démontrée par imagerie (intérêt de l'échographie ou l'IRM). L'atteinte des interphalangiennes distales, des premières carpométacarpiennes (pouce) et des premières métatarsophalangiennes (gros orteil) est exclue des sites articulaires explorés. Les grosses articulations concernent les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles. Les tests négatifs des autoanticorps signifient que les valeurs mesurées (en Unités Internationales) doivent être inférieures ou égales à la normale pour le test utilisé. Une faible positivité est considérée comme supérieure aux valeurs normales mais inférieure ou égale à 3 x les valeurs normales (VS = vitesse de sédimentation ; CRP = C-reactive protein ; Anti-CCP = anti-peptide cyclique citrulliné ; FR = facteur rhumatoïde). Ces critères sont étudiés depuis 2010 pour être validés dans d'autres cohortes ou différentes conditions de standardisation ou thérapeutiques, confirmant leur bonne sensibilité mais discutant encore de leur spécificité notamment quant à la réponse au traitement de la PR. Ils font encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études<sup>8</sup>.

**Le dépistage repose aussi sur l'information**

La collaboration avec le médecin généraliste est essentielle dans le dépistage et le diagnostic précoce de la PR. Il est évident que, même si on améliore les critères de classification d'une arthrite, il va de pair qu'il faut également améliorer l'accès du patient au rhumatologue afin d'instaurer un traitement efficace et adéquat. Les campagnes d'information de la maladie auprès du grand public et des médecins généralistes, la réduction du temps de latence entre les premiers symptômes et le diagnostic par un accès plus facile aux consultations de rhumatologie et le développement des cliniques d'arthrite débutante sont des moyens actuellement mis en place pour répondre à cet objectif. En Belgique, depuis 2013, en association avec CAP48, trois universités francophones (UCL, ULg, ULB) et de rhumatologues participants, il existe une cohorte de patients (< 40 ans) atteints d'arthrite débutante qui fait l'objet d'un suivi prospectif clinique, biologique et épidémiologique sur 5 à 10 ans.

**QUELS SONT LES AUTRES OUTILS DIAGNOSTIQUES ?**

**Biomarqueurs**

Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur sérologique spécifique de la maladie, certains paramètres biologiques peuvent aider au diagnostic comme les marqueurs inflammatoires ou la présence

d'autoanticorps. Maladie impliquant la production de cytokines pro-inflammatoires, il est très fréquent que la PR s'accompagne, surtout lorsqu'elle est active, mal contrôlée ou lors d'une poussée, d'une élévation des paramètres biologiques de l'inflammation comme la vitesse de sédimentation (VS) et la *C-reactive protein* (CRP). Ces paramètres seront d'ailleurs utilisés dans les mesures d'activité de la maladie<sup>6,7</sup>.

### Maladie auto-immune ?

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, où la plupart des autoantigènes et leur rôle dans la maladie ont été caractérisés, les autoantigènes dans la PR sont encore peu connus. Il est possible, mais non prouvé, qu'il existe des autoantigènes primaires, responsables de l'initiation de la maladie, et des autoantigènes secondaires, résultant de l'exposition de néo-épitopes suite à la destruction articulaire. Il est également possible que plusieurs sets différents d'autoantigènes se retrouvent chez les patients souffrant de PR. Des autoanticorps dirigés contre divers autoantigènes (exemple : composants du cartilage, protéines nucléaires ou protéines citrullinées) sont décrits dans la PR sans que l'on sache exactement à ce jour leur rôle pathogénique<sup>9</sup>. Néanmoins, les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) sont les plus couramment utilisés en routine clinique dans la PR.

### Facteur rhumatoïde (FR)

Les FR sont des anticorps (le plus souvent IgM) dirigés contre la portion Fc des immunoglobulines IgG (Waalder en 1940 et Rose en 1948), utilisés comme critère de diagnostic de la PR. Cependant, ils manquent de spécificité dans la maladie puisqu'ils peuvent être présents chez des personnes saines (5 %). Leur fréquence augmente naturellement avec l'âge et leur prévalence dans de nombreuses autres pathologies indique qu'ils peuvent être la simple conséquence d'une activation polyclonale des lymphocytes B<sup>10</sup>.

### Anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA)

Les ACPA, appelées autrefois anticorps anti-peptiques cycliques citrullinés (anti-CCP), sont des marqueurs plus spécifiques de la PR. Décrits depuis les années '60 par différentes équipes, comme des anticorps dirigés contre des protéines spécifiques chez les patients atteints de PR, divers noms leur ont été attribués : anticorps anti-périnucléaires, anti-kératine, anti-filaggrine, anti-Sa. En 1998, Schellekens *et al.* observent que ces anticorps reconnaissent des peptides dits citrullinés<sup>11</sup>. La citrullination est un processus de déimination post-traductionnelle caractérisé par le remplacement d'un acide aminé (arginine) par un autre (la citrulline) et lié à l'activité d'enzymes peptidyl arginine deiminases (PAD). Dans la PR, plusieurs protéines pouvant être citrullinées par les enzymes synoviales PAD2 et PAD4 ont été identifiées (par exemple : vimentine, fibrinogène, collagène de type II et l' $\alpha$ -enolase) pour être des

autoantigènes potentiels pour ces anticorps particulièrement lors de présentation par des molécules HLA de classe II. Il existe une prédisposition génétique à la PR liée à certains allèles HLA de classe II, en particulier, HLA-DRB1. Ces allèles partagent une séquence d'acides aminés appelée " épitope partagé " (EP) qui formerait une poche d'ancrage pour les peptides potentiellement impliqués dans l'activation de lymphocytes T CD4 autoréactifs. Lors de la citrullination des protéines, celles-ci perdent une charge positive et peuvent dès lors s'ancrer plus facilement aux molécules HLA chez les patients porteurs de l'épitope partagé<sup>12</sup>. De manière générale, la détection des ACPA est un bon outil diagnostique pour dépister la PR avec une bonne sensibilité (65-75 %) et une très bonne spécificité (90-95 %)<sup>13</sup>. Récemment, la présence de ces anticorps a été intégrée dans la description des nouveaux critères de classification de la PR. Certains auteurs ont même démontré qu'ils pouvaient être prédictifs du développement de la maladie ou associés à des maladies plus sévères ou érosives. Ces anticorps pourraient en effet être présents plusieurs années avant les premiers symptômes de la PR<sup>14</sup>.

### Autres autoanticorps

Environ 30 % des PR sont dites séronégatives pour le FR ou les ACPA, limitant ainsi le rôle des marqueurs sérologiques dans son dépistage ou son diagnostic. S'agit-il vraiment d'une PR impliquant les mêmes mécanismes physiopathologiques ou s'agit-il d'une PR dont les autoanticorps sont différents. Cela reste une question pertinente. Récemment, de nouveaux anticorps ont été décrits pour identifier ces PR-ACPA négatives, les anticorps carbamylatés (anticorps contre des protéines homocitrullinées issues de la transformation d'une lysine en présence de cyanate) avec potentiellement un rôle prédictif de la maladie et de la destruction articulaire<sup>15</sup>.

### Imagerie

L'imagerie dans le diagnostic précoce de la PR est utile pour d'une part dépister des synovites mais également pour dépister précocement le caractère sévère de la maladie par la recherche de lésions de destruction ostéoarticulaire justifiant une mise en route plus intense du traitement.

### La radiographie

La radiographie n'est pas très utile dans le diagnostic précoce de la PR puisqu'on estime que ce sont seulement 15 à 30 % des patients qui présentent des anomalies à la radiographie des mains et des pieds au moment de la présentation initiale de la maladie ou qui répondent aux nouveaux critères de classification. Le gonflement des tissus mous périarticulaires et la déminéralisation juxta-articulaire sont peu spécifiques de la PR. Le signe radiographique le plus typique de la PR est la présence d'érosions marginales le plus souvent précocement observées au niveau des pieds (particulièrement le 5<sup>e</sup> MTP). Les poignets sont aussi

des sites privilégiés mais moins explorables en radiographie en comparaison avec d'autres techniques d'imagerie. Néanmoins, le dépistage précoce des érosions chez un patient avec une arthrite inflammatoire débutante reste d'un intérêt majeur pour dépister le caractère sévère et de mauvais pronostic de la maladie. C'est pourquoi, la radiographie des mains et des pieds est un test certes peu sensible mais hautement spécifique pour faire un diagnostic de PR et qui a été intégré dans les anciens critères ACR 1987. Une radiographie systématique des mains et des pieds au début de la maladie reste d'un intérêt majeur pour le diagnostic et pour suivre la progression de la maladie. La réalisation annuelle d'un bilan radiographique principalement dans les premières années de la maladie est recommandée. Des scores radiographiques (score de Sharpe van der Heide (SvdH) par exemple) ont été validés et sont actuellement utilisés dans les études pour quantifier les érosions ou la destruction ostéoarticulaire pour évaluer la progression de la maladie ou l'efficacité des traitements.

Le CT-scanner est relativement peu utilisé en routine clinique dans le diagnostic de la PR même s'il montre parfois une supériorité pour dépister les érosions osseuses comparé à la RX standard ou l'IRM. Cependant, il reste peu utile pour aider au dépistage des synovites en comparaison à d'autres examens<sup>16</sup>.

### **L'échographie**

L'utilisation de l'échographie ostéoarticulaire en rhumatologie est grandissante depuis ces dix dernières années, au point qu'elle intègre, à ce jour, la formation des jeunes rhumatologues. D'accès facile, non irradiante, très informative rapidement, elle permet de visualiser des structures musculo-squelettiques impliquées dans la pathologie rhumatismale inflammatoire, d'accès plus compliqué par des méthodes moins rapides et plus coûteuses. Elle a l'avantage d'être performante dans l'approche diagnostique mais également thérapeutique (ponction-guidée). Elle reste cependant limitée par la dépendance à l'examineur et son image dynamique. Dans la PR, l'échographie est un outil précieux et qui a sa place dans le dépistage des synovites et des ténosynovites. Couplé à la technique du Doppler-couleur et du Doppler-puissance, l'examen échographique permet de quantifier le degré d'inflammation au sein de la synovite (reflet de la vascularisation de la synoviale) estimant ainsi l'importance de l'activité de la maladie. Elle est utile pour le diagnostic, le suivi et la réponse thérapeutique de la maladie. Bien qu'elle permette également de détecter les érosions osseuses, sa place dans la détection des érosions précoces reste inférieure à l'IRM sauf pour les régions suffisamment accessibles à l'examen ou si la perte de volume osseux est supérieure à 20 %. De nombreuses études sont en cours dans la PR et notamment dans son utilisation pour établir des scores d'activités de la maladie<sup>17</sup>.

### **L'IRM**

L'imagerie par résonance magnétique est un examen très performant pour le diagnostic de la PR débutante. Elle permet de visualiser à la fois les structures osseuses et cartilagineuses (donc les érosions osseuses, l'œdème osseux et la chondrolyse) mais également les tissus mous comme la synoviale, les ligaments et les tendons, ainsi que le liquide articulaire et les bourses. Elle repose sur le principe de l'utilisation du champ magnétique détectant des ions H+, ce qui dans les tissus mous donnera un signal intense en pondération T2 pour les tissus hautement riches en eau ainsi qu'en séquence STIR, rendant cet examen très utile pour détecter les structures riches en eau comme le tissu inflammatoire et dès lors les synovites, les ténosynovites, l'épanchement intra-articulaire mais également l'inflammation intra-osseuse associée aux érosions débutantes par la détection de l'œdème osseux ou l'ostéite. L'adjonction d'un agent de contraste par le Gadolinium peut améliorer le dépistage des zones inflammatoires dépendant de la vascularisation et la séquence pondérée en T1 (+ fat-sat) permet de supprimer le signal graisseux afin de mieux différencier le contraste tissulaire. Depuis quelques années, une quantification de l'œdème osseux, des ostéites, des érosions osseuses, des synovites et des ténosynovites est possible dans la PR selon un score établi par un groupe officiel OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*), appelé RAMRIS (*Rheumatoid Arthritis MRI Scores*), qui permet en combinaison aux données cliniques d'améliorer le diagnostic de la PR débutante<sup>18</sup>. Selon certaines études, l'IRM peut détecter en moyenne deux ans à l'avance la présence d'érosions osseuses avant qu'elles ne soient visibles en radiographie standard. Ce qui en fait un examen de choix pour les dépister à l'heure actuelle. Le coût, la durée d'attente, l'inconfort pour les patients et la difficulté d'explorer plusieurs zones articulaires simultanément limite cependant encore son utilisation.

### **Intérêt des isotopes ?**

A l'exception de la scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup>Tc d'utilisation courante bien que peu spécifique, les autres techniques d'imagerie nucléaire (scintigraphie, SPECT ou (18F)-FDG-PET scan) sont en cours d'évaluation pour contribuer au dépistage de la PR, et pourraient être intéressantes dans le futur<sup>16</sup>.

### **Biopsie synoviale**

La PR est une maladie inflammatoire dont le site de prédilection est l'articulation. Les moyens diagnostiques dont nous disposons qu'ils soient cliniques, biologiques ou d'imagerie ne permettent de voir que la conséquence de la maladie. Depuis quelques années, et bien que cela reste une méthode expérimentale et non routinière, nous disposons d'informations intéressantes sur l'analyse histologique, cellulaire ou moléculaire des mécanismes synoviaux impliqués dans la PR grâce à la réalisation de biopsie

synoviale par la méthode des mini-arthroscopies réalisées au niveau du genou ou beaucoup plus récemment au niveau d'articulations plus petites<sup>19</sup>. Des travaux préliminaires ont montré que la synovite rhumatoïde présente une signature moléculaire qui lui est propre en comparaison à d'autres maladies inflammatoires articulaires ou dégénératives par l'analyse de l'expression des gènes à l'aide de puce à ADN de haute densité de la synoviale. Par cette même technique, on a pu identifier des marqueurs de prédiction ou de pronostic de la maladie mais également des marqueurs de réponse aux différents traitements disponibles. A l'issue de ces divers travaux, des marqueurs sériques pourraient être mesurés dans ce but<sup>20</sup>. Un test est actuellement en cours de développement, basé sur la mesure de l'expression de quelques gènes identifiés pour être pertinents dans la synoviale de PR débutante et qui combiné à des *items* biologiques et cliniques pourrait délivrer un diagnostic précoce de la PR chez des patients atteints d'arthrite indifférenciée avec une performance supérieure à 90 % (www.rheumakit.com). Bien que nécessitant des preuves supplémentaires, cette approche permet de comprendre la nécessité d'outils plus performants dans le futur pour améliorer le dépistage de la PR, basé sur une modélisation de combinaison de marqueurs divers intéressants.

## PEUT-ON PREVENIR LA PR ?

L'étiologie de la PR est encore inconnue. De même, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'initiation et le maintien de la maladie font encore l'objet de nombreuses controverses. On s'accorde à dire cependant qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, infectieux ou environnementaux contribuant à son développement ou à son maintien. Dépister ou agir sur ces différents facteurs pourrait intervenir dans la prévention de la maladie.

## Une maladie génétique ?

Les études familiales et de jumeaux ont permis de constater l'importance des contributions génétiques par l'étude du risque relatif de développer une PR dans la famille d'un patient, ou des taux de concordance entre jumeaux homozygotes et dizygotes. La prévalence de la maladie chez un membre apparenté au premier degré d'un patient atteint de PR peut aller de 2 à 12 %, c'est-à-dire 2 à 10 x plus que dans la population générale. Le taux de concordance est approximativement de 15 % chez des jumeaux homozygotes, c'est-à-dire 5 fois plus que chez des jumeaux dizygotes<sup>21</sup>. Les études génétiques chez l'homme de type GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), et l'approche de gènes-candidats ont permis d'identifier à ce jour plus de 30 *loci* de susceptibilité impliqués dans la PR en distinguant les gènes HLA (*Human Leucocyte antigen*) et non-HLA. L'association avec l'HLA-DR dans la physiopathologie de la PR réside dans le fait que plusieurs allèles HLA-DR de prédisposition codent pour une séquence homologue

d'acides aminés commune à plusieurs allèles du système HLA DR1 et DR4. Cette séquence d'acides aminés (appelée épitope partagé ou EP) est située dans la région impliquée dans la liaison aux peptides antigéniques, suggérant qu'elle joue un rôle critique dans l'activation de lymphocytes T autoréactifs et notamment dans la production des auto-anticorps spécifiques. Cependant, le *locus* HLA ne semble contribuer que pour 30 à 50 % de la susceptibilité génétique à la PR laissant supposer qu'il existe d'autres facteurs génétiques de susceptibilité non-HLA. A ce jour, une trentaine de gènes sont validés pour être associés à la PR, mais seuls quelques-uns ont un variant fonctionnel dont le rôle dans la maladie a bien été investigué (par exemple : polymorphisme de PTPN22, PADI4 ou encore STAT4)<sup>23</sup>.

## Fumer : un risque majoré ?

D'autres facteurs environnementaux ou infectieux sont décrits pour intervenir dans le développement ou le maintien de la PR. Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est le plus rapporté. Cependant, il ne semble concerner que les patients avec une PR séropositive pour les ACPA. Le risque semble être augmenté en fonction de la durée et de la quantité de tabac. Une relation entre génétique et environnement a été démontrée pour ce facteur. En effet, la coexistence de 2 copies de l'allèle HLA-DRB1\*EP et du tabagisme majore le risque (21 x) de développer une PR séropositive pour les ACPA par rapport aux patients EP négatifs et qui ne fument pas<sup>24</sup>.

## Une maladie infectieuse ?

Des facteurs infectieux ont également été évoqués. La mise en évidence d'ADN de bactéries et de virus dans la synoviale de PR a fait suspecter un rôle microbien dans le développement ou l'entretien de la maladie par différents mécanismes : mimétisme moléculaire, activation des *Toll-like* récepteurs (TLR), ou plus récemment dans l'induction d'autoantigènes citrullinés. Plus récemment, des agents pathogènes de la sphère buccale ou de la flore intestinale ont été décrits pour être impliqués dans l'étiologie de la PR. La parodontite liée à *Porphyromonas Gingivalis* est rapportée par certains auteurs pour être plus fréquente dans la PR et semble être favorisée par le tabac et l'allèle HLA-DRB1\*EP. *P. Gingivalis* dont l'ADN est souvent trouvé dans la synoviale des patients avec une PR possède une activité enzymatique bactérienne de type peptidyl arginine déiminase capable de citrulliner les protéines et d'induire des autoantigènes différents ( $\alpha$ -enolase citrullinée par exemple). Les taux d'ACPA sont considérablement plus élevés chez les malades atteints de PR et de parodontite suggérant ainsi leur contribution à la pathogenèse de la PR<sup>25</sup>. La surveillance de l'hygiène dentaire et l'arrêt du tabac pourraient être des voies futures de prévention de la maladie chez certains patients prédisposés génétiquement. Sur base de cohorte (*Epidemiological Investigation Rheumatoide arthritis* - EIRA par exemple) de données précliniques de patients, des modèles de

risque de développer une PR séropositive ou négative ont été décrits sur base d'histoire familiale, épidémiologique et génétique préconisant un rôle potentiel de ces facteurs dans la prédiction de la maladie<sup>26</sup>.

## UN DIAGNOSTIC PRECOCE POUR UN TRAITEMENT PRECOCE : " FENETRE D'OPPORTUNITE "

Précédemment, le traitement de la PR reposait sur de timides approches de traitement additionnel par antalgiques, anti-inflammatoires, puis corticostéroïdes avant d'initier des traitements de fond dits de première ligne (*Drugs Modifying Anti-Rheumatic Diseases DMARDs*), tels que le méthotrexate (MTX) quand la maladie articulaire semblait non contrôlée et présentait des lésions radiologiques osseuses bien installées.

Comme démontré plus haut, cette attitude thérapeutique est obsolète de nos jours depuis l'utilisation des nouveaux critères de classification ou des nouvelles techniques d'imagerie, mais également par la preuve de nombreux travaux que traiter précocement et maintenir la rémission clinique permet de prévenir au mieux la destruction articulaire et le pronostic fonctionnel du patient. L'arrivée des biothérapies est venue renforcer cette approche. Reste à savoir maintenant quelle molécule biologique convient le mieux pour quel patient. Agir vite mais agir pour le mieux est notre défi pour demain.

## CONCLUSIONS

Faire un bon diagnostic précoce de la PR est une nécessité pour traiter au plus vite les patients susceptibles d'évoluer péjorativement sur le plan articulaire et fonctionnel. Les nouveaux critères de classification établis en 2010 ont pour objectif de cibler les patients à traiter au plus vite. De nombreux outils techniques disponibles ou en voie de développement visent à aider au dépistage et à la quantification de la synovite en complément à l'examen clinique ou à la recherche des premiers signes d'agressivité irréversibles de la maladie au niveau articulaire. Il n'est pas encore possible de guérir ou de prévenir la PR mais la connaissance des différents facteurs de risque, de prédisposition génétique, de facteurs auto-immunitaires combinés à une meilleure compréhension physiopathologique de la maladie aideront probablement à y parvenir. Enfin, un dépistage précoce de nos patients repose aussi sur l'information et la collaboration entre le médecin généraliste et le rhumatologue.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Carmona L, Cross M, Williams B *et al.* : Rheumatoid Arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2010 ; 24 : 733-45
2. van Nies JA, Krabben A, Schoones *et al.* : What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis ? A systematic literature review. *An Rheum Dis* 2014 ; 73 : 861-70
3. de Jong PH, Weel AE, de Man YA *et al.* : To Squeeze or Not to Squeeze, That Is the Question ! Optimizing the Disease Activity Score in 28 Joints by Adding the Squeeze Test of Metatarsophalangeal Joints in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3095-101
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA *et al.* : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-24
5. Banal F, Dougados M, Combescore C *et al.* : Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration : a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1184-91
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ *et al.* : 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *An Rheum Dis* 2010 ; 64 : 1508-8
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ *et al.* : 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2569-81
8. Mjaavatten MD, Bykerk VP : Early rheumatoid arthritis : The performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Pract & Res Clinical Rheum* 2013 ; 27 : 451-66
9. Corrigall VM, Panayi GS : Autoantigens and immune pathways in rheumatoid arthritis. *Crit Rev Immunol* 2002 ; 22 : 281-93
10. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ : Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010 ; 376 : 1094-108
11. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH *et al.* : Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 273-81
12. Wegner N, Lundberg K, Kinloch *et al.* : Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010 ; 233 : 34-54
13. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM : Anti-CCP antibodies : the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011 ; 7 : 391-8
14. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA *et al.* : Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis : diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1587-93
15. Shi J, Knevel R, Suwannalai P *et al.* : Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci* 2011 ; 108 : 17372-7
16. McQueen FM : Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 ; 27 : 499-522
17. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF *et al.* : The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis : a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 665-71
18. Dohn UM, Conaghan PG, Eshed I *et al.* : The OMERACT-RAMRIS rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging joint space narrowing score : intrareader and interreader reliability and agreement with computed tomography and conventional radiography. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 392-7
19. Vordenbaumen S, Joosten L, Friemann J *et al.* : Utility of synovial biopsy. *Arthritis Res & Ther* 2009 ; 11 : 256

20. Lauwerys BR : Identification of new diagnostic and therapeutic markers in rheumatoid arthritis.  
Bull Mem Acad R Med Belg 2011 ; 166 : 258-63
21. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS *et al.* : Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 30-7
22. Gregersen PK : Susceptibility genes for rheumatoid arthritis - a rapidly expanding harvest.  
Bull NYU Hosp Jt Dis 2010 ; 68 : 179-82
23. Jacob N, Jacob CO : Genetics of rheumatoid arthritis : an impressionist perspective.  
Rheum Dis Clin North Am 2012 ; 38 : 243-57
24. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K *et al.* : A new model for an etiology of rheumatoid arthritis : Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) - restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 38-46
25. Wegner N, Wait R, Sroka A *et al.* : Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase : Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 2662-72
26. Sparks JA, Chen CY, Jiang X *et al.* : Improved performance of epidemiologic and genetic risk models for rheumatoid arthritis serologic phenotypes using family history. Ann Rheum Dis 2014 Apr 30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205009.

**Correspondance et tirés à part :**

V. BADOT  
Hôpital Erasme  
Service de Rhumatologie et Médecine physique  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : valerie.badot@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 5 juin 2014 ; enregistré dans sa version définitive le 26 juin 2014.