



Vascularite rhumatoïde et autres complications systémiques : aspects diagnostique et thérapeutique



Rev Med Suisse 2008; 4: 712-7

S. Revaz
J. Dudler

Drs Sylvie Revaz et Jean Dudler
Service de rhumatologie,
médecine physique et réhabilitation
Département de l'appareil locomoteur
Hôpital orthopédique
CHUV, 1011 Lausanne
Sylvie.Revaz@chuv.ch
Jean.Dudler@chuv.ch

Diagnosis and treatment of rheumatoid vasculitis and other systemic complications of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is a systemic disease that can potentially affect any organ. If the articular manifestations are central to the disease; skin, ophthalmic, neurological, cardiac, pulmonary as well as renal manifestations are well recognized, the latter particularly in the context of a secondary amyloidosis. Although incidence of extraarticular manifestations appears to decrease, likely a result from our more aggressive and early management of rheumatoid arthritis, their consequences remain severe in terms of morbidity and mortality, and their treatments complicated.

The new biological therapies seem to be a promising alternative to current therapies, such as cyclophosphamide and high dose prednisone, even if evidences are still limited.

La polyarthrite rhumatoïde est une affection systémique qui peut toucher potentiellement tous les organes. Si l'atteinte articulaire est cardinale, on peut aussi assister à des manifestations cutanées, ophtalmiques, neurologiques, cardiaques, pulmonaires et rénales, ces dernières tout particulièrement dans le cadre d'une amylose secondaire. Même si l'on semble assister à une diminution du nombre de ces atteintes extra-articulaires, résultat probable d'une prise en charge plus précoce et agressive de la polyarthrite rhumatoïde, leurs conséquences restent sévères en termes de morbidité et mortalité et leurs traitements compliqués.

Les nouveaux traitements biologiques apparaissent comme une alternative prometteuse aux traitements en vigueur, comme le cyclophosphamide et la prednisone à haute dose, même si les preuves sont encore limitées.

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquemment rencontré en pratique courante, touchant près de 1% de la population générale. Si l'atteinte articulaire demeure la manifestation cardinale, les manifestations et complications systémiques sont loin d'être négligeables. Ce type d'atteinte est souvent grevé d'une morbidité et d'une mortalité importantes, toutefois le spectre d'atteinte et la sévérité varient énormément, comme par exemple pour l'atteinte vasculaire qui va de la vascularite cutanée isolée à l'atteinte multisystémique catastrophique. Cette hétérogénéité rend évidemment la prise en charge thérapeutique et le diagnostic problématiques. Heureusement, le développement de nouveaux traitements biologiques et la prise en charge plus agressive des manifestations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde tendent à diminuer l'incidence de ces manifestations systémiques.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique et virtuellement tous les organes peuvent être touchés (tableau 1). Nous avons choisi de ne traiter que les nodules rhumatoïdes et la vascularite rhumatoïde, afin d'éviter un catalogage par trop fastidieux et de nous centrer sur des manifestations utiles au praticien non spécialiste.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique et virtuellement tous les organes peuvent être touchés (tableau 1). Nous avons choisi de ne traiter que les nodules rhumatoïdes et la vascularite rhumatoïde, afin d'éviter un catalogage par trop fastidieux et de nous centrer sur des manifestations utiles au praticien non spécialiste.

NODULES RHUMATOÏDES

Les nodules rhumatoïdes sont la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la polyarthrite rhumatoïde, présents chez environ un quart des patients facteur rhumatoïde positif, voire 75% chez les patients porteurs d'un syndrome de Felty. Inversement, on estime que 90% des patients porteurs des nodules rhumatoïdes sont séropositifs.

Les nodules rhumatoïdes qui, rappelons-le, font partie intégrante des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde, touchent principalement les hommes et plus particulièrement les patients tabagiques. Ils sont présents initialement chez 11% des patients et sont en relation directe avec le taux de facteur



Tableau I. Atteintes extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

- Cutané : érythème palmaire, nodules rhumatoïdes
- Pulmonaire : nodules, pleurite, atteinte interstitielle (fibrose)
- Cardiaque : péricardite, myocardite, maladie coronarienne
- Œil : sclérite, épisclérite
- Syndrome de Sjögren
- Syndrome de Felty
- Amyloïdose
- Vasculite rhumatoïde

rhumatoïde et l'agressivité de la maladie. Cela se traduit par une plus grande incidence de nodules rhumatoïdes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde destructrice.

L'étiologie des nodules rhumatoïdes reste largement inconnue. L'histologie démontre un centre nécrotique bordé de cellules géantes et d'histiocytes mononucléés en palissade, avec des structures vasculaires et un infiltrat inflammatoire en périphérie. L'observation de localisations privilégiées sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension et les zones juxta-articulaires parlent en faveur de facteurs locaux probablement microtraumatiques. Toutefois, d'autres facteurs sont importants, la présence d'un facteur rhumatoïde et certains médicaments comme le méthotrexate, souvent incriminé dans une nodulose accélérée.

Le traitement de la nodulose rhumatoïde reste un vrai challenge. Il n'y a en effet aucun traitement efficace reconnu et démontré. Les corticoïdes et les traitements de fond conventionnels sont inefficaces et certains comme le méthotrexate peuvent même accélérer la maladie. Les nouveaux traitements biologiques dont les anti-TNF alpha n'ont pas démontré d'effet plus bénéfique, et on a observé aussi bien quelques améliorations qu'une péjoration des nodules sous ce type de traitement. Le MabThera (rituximab) et l'Orencia (abatacept) n'ont fait l'objet d'aucune publication dans cette optique, mais la première impression est qu'ils ne semblent pas influencer de manière majeure la maladie nodulaire. De fait, le seul traitement des nodules rhumatoïdes reste local et chirurgical dans les cas très gênants, tout en étant bien conscient du risque important de récidive.

VASCULARITE RHUMATOÏDE

La vascularite rhumatoïde se caractérise par son grand polymorphisme avec un spectre allant de l'atteinte cutanée isolée à une vasculite systémique sévère de type panartérite noueuse. Il s'agit d'une complication heureusement rare de la polyarthrite, survenant typiquement après de nombreuses années d'évolution. Le pronostic est très réservé dans les formes systémiques avec une morbidité et une mortalité non négligeables.

Facteurs de risque et prédictifs

Le sexe masculin, le tabagisme et la durée d'évolution sont des facteurs de risque de présenter une vascularite

rhumatoïde indépendants de la maladie. D'autres facteurs, comme un fort taux de facteur rhumatoïde, le nombre de traitements de fond préalables ou la dose de corticoïdes sont également des facteurs prédictifs qui traduisent une maladie agressive. Une polyarthrite rhumatoïde destructrice est plus susceptible de développer une vascularite qu'une polyarthrite modérée. Finalement, la présence d'autres atteintes extra-articulaires ou d'ulcérations périunguérales est fortement prédictive de la survenue d'une vascularite rhumatoïde.

Incidence

Si la vascularite touche moins de 1% des polyarthrites rhumatoïdes, on la retrouve par contre chez 8 à 15% des polyarthrites hospitalisées. Les études épidémiologiques récentes tendent à démontrer une nette diminution de l'incidence de la vascularite rhumatoïde, avec une diminution d'un facteur trois de l'incidence sur une durée de suivi d'un peu plus de dix ans dans la même population et une diminution d'un tiers du risque d'hospitalisation pour vascularite dans une autre étude.^{1,2} L'explication en serait l'utilisation précoce des traitements de fond, un suivi spécialisé plus précoce avec une meilleure prise en charge de l'inflammation, l'introduction des anti-TNF alpha et également la diminution du tabagisme.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont directement liées au type de vaisseau concerné. Si les mécanismes pathogéniques impliqués dans la vascularite rhumatoïde ne sont pas encore complètement résolus, on est certain que les complexes immuns jouent un rôle déterminant comme démontré par l'importance des taux de facteurs rhumatoïdes élevés, en particulier de type IgM, la présence d'une hypocomplémentémie et d'une cryoglobuline occasionnelle. Ces dépôts d'immunoglobulines se retrouvent typiquement dans les *vasa nervorum* et sont responsables d'une symptomatologie de type neuropathie périphérique.³

On trouve également une atteinte directe des parois des vaisseaux et la vascularite rhumatoïde touche potentiellement toutes les structures vasculaires et recouvre donc le spectre entier des vasculites systémiques. En cas d'atteinte des vaisseaux de très petite taille, veinules et capillaires, la clinique sera celle d'un rash érythémateux et d'un purpura avec une atteinte à prédominance cutanée. L'atteinte des artérioles et des artères de moyen calibre entraîne des manifestations beaucoup plus graves, similaires à la polyartérite noueuse, avec des ulcérations cutanées, des gangrènes, des neuropathies de type mononevrite multiplex et des perforations ou ulcérations intestinales. De manière plus exceptionnelle, les artères de gros calibre peuvent aussi être affectées avec un tableau clinique d'artérite giganto-cellulaire.

Hormis les manifestations systémiques de type fièvre et amaigrissement, les manifestations cutanées et neurologiques sont les plus fréquentes. Le spectre des manifestations cutanées est large et de nombreuses lésions doivent faire évoquer une vascularite chez le polyarthritique : hémorragie en flammèche périunguérale, purpura, *livedo*, ulcères à l'emporte-pièce sus-malléolaire, etc. D'un



point de vue neurologique, les atteintes du SNC sont exceptionnelles et il s'agit presque toujours d'atteinte périphérique avec en premier lieu des mononévrites sévères ou des polynevrites périphériques. Les autres manifestations d'organes sont plus rares. On peut mentionner la péricardite, la claudication vasculaire, les perforations intestinales, les pleurites, les atteintes pulmonaires interstitielles et les hémorragies alvéolaires dans les cas sévères. Au plan oculaire, l'épisclérite avec parfois scléromalacie perforante est un analogue d'une vasculite.

Diagnostic

Le diagnostic de la vascularite rhumatoïde repose bien sûr sur la clinique, les examens paracliniques, et surtout sur la confirmation anatomopathologique. Les résultats positifs des biopsies dépendent toutefois de leur localisation. Une biopsie nerf-muscle ou musculaire semble plus rentable qu'une biopsie cutanée. Une biopsie musculaire sera même positive dans 27% des cas lors d'une vascularite avec atteinte cutanée isolée.

Si l'on doit théoriquement toujours essayer de confirmer la suspicion clinique par une biopsie, celle-ci n'est pas toujours possible et les critères diagnostiques de Scott et Bacon (tableau 2) nous rappellent que la présence de certaines manifestations cliniques dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde a presque valeur diagnostique.⁴

Tableau 2. Critères diagnostiques de la vascularite rhumatoïde selon Scott et Bacon

Un diagnostic de vasculite rhumatoïde peut être retenu avec ≥ 1 critère chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde

1. Mononévrite multiplex ou neuropathie périphérique non compressive
2. Gangrène périphérique
3. Biopsie tissulaire d'artérite nécrosante aiguë et signes généraux (fièvre, amaigrissement)
4. Ulcères cutanés profonds ou signes extra-articulaires actifs, si associés à des infarctus digitaux typiques ou vascularite prouvée histologiquement

Traitement

En raison de la rareté de cette affection, il n'existe aucune étude randomisée du traitement de la vascularite rhumatoïde et il n'y a pas non plus de consensus concernant la prise en charge des formes graves. Les traitements généralement utilisés peuvent paraître relativement lourds, mais il faut être conscient que, selon les séries, le taux de mortalité à cinq ans peut atteindre 28 à 44%.⁵

La corticothérapie à haute dose reste de nos jours le traitement de base de la vascularite rhumatoïde, et une corticorésistance est un facteur de mauvais pronostic. Par analogie aux autres vasculites, le cyclophosphamide (Endoxan) est largement utilisé en première intention dans les formes sévères, même si son efficacité n'a été démon-

trée que dans des études ouvertes. Le cyclophosphamide, en association aux corticostéroïdes, amène une réponse précoce, diminue le nombre de récurrences et semble supérieur à une monothérapie de méthylprednisolone.⁶ Si une association corticoïdes et azathioprine (Imurek) semble également supérieure à un traitement de fond conventionnel en termes de rémission et de risque de récurrence, il est surtout utilisé de nos jours comme traitement d'entretien une fois la rémission acquise par un traitement d'Endoxan et prednisone, encore une fois schéma similaire à ce qui se fait dans les autres vasculites.⁷ Les autres traitements de fond immunomodulateurs (méthotrexate, chlorambucil, D-pénicillamine) n'ont pas fait l'objet d'études mais ne semblent pas apporter de bénéfice clair dans la prise en charge des vascularites rhumatoïdes.

Les échanges plasmatiques peuvent par contre être utiles dans le traitement des vascularites rhumatoïdes très sévères. Ils restent un traitement d'appoint quand la maladie n'est pas contrôlée par les traitements usuels, en particulier le cyclophosphamide. Il faut toutefois noter la morbidité importante associée à ce type de traitement, la fréquence des rechutes à son arrêt, et l'absence de toutes études contrôlées.

Les biothérapies pourraient constituer une alternative intéressante au cyclophosphamide, en particulier en raison de la toxicité de ce dernier. L'utilisation des anti-TNF alpha dans la vascularite rhumatoïde a fait l'objet de nombreuses descriptions de cas de rémission sous ce type de traitement, même après échec du cyclophosphamide.⁸ Toutefois, il faut également faire mention de déclenchement de vascularite sous ces mêmes traitements. Une fois encore, il manque des études contrôlées. Le rituximab (MabThera) est un autre traitement biologique qui semble prometteur dans cette indication. Le nombre de cas rapportés est faible, mais ce traitement a déjà démontré son efficacité dans la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes séropositives et surtout d'autres vasculites, les vasculites nécrosantes à anticorps anticytoplasme (ANCA). Les désavantages sont peut-être un certain délai d'efficacité par rapport aux anti-TNF et l'absence de schéma posologique clair.

CONCLUSION

Si l'on assiste actuellement à une diminution de l'incidence de la vascularite rhumatoïde et des autres complications systémiques de la polyarthrite rhumatoïde, probablement en lien avec une prise en charge plus précoce et agressive de nos patients, la vascularite rhumatoïde reste une affection grave touchant potentiellement toutes les structures vasculaires. Si le cyclophosphamide en association avec des corticoïdes systémiques demeure de nos jours le traitement de choix dans les atteintes graves, les biothérapies offrent des alternatives prometteuses et certainement moins toxiques. Toutefois, leur efficacité ou supériorité reste à démontrer, d'où la nécessité d'études contrôlées. ■



Implications pratiques

- > La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique, et virtuellement tous les organes peuvent être touchés
- > L'incidence des manifestations systémiques extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde tend à diminuer, probablement en raison de notre prise en charge plus précoce et agressive de la maladie
- > La vascularite rhumatoïde couvre le spectre complet des vasculites, de l'atteinte cutanée isolée à une vasculite systémique sévère de type panartérite noueuse
- > Les biothérapies semblent être une alternative prometteuse et certainement moins toxique dans le traitement de la vascularite rhumatoïde. Leurs efficacité ou supériorité réelles restent toutefois à démontrer

Bibliographie

- 1 * Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DG. Rheumatoid vasculites: Becoming extinct? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:920-3.
- 2 Ward MM. Decreases in rates of hospitalizations for manifestations of severe rheumatoid arthritis, 1983-2001. *Arthritis Rheum* 2004;50:1122-31.
- 3 Guillevin L, Dorner T. Vasculitis: Mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(Suppl. 2):S9.
- 4 * Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculites: A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:288-97.
- 5 Puechal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1618-29.
- 6 Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-84.
- 7 Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991;151:2249-54.
- 8 Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument