

# Les arthrites réactionnelles

Rev Med Suisse 2006 ; 2: 721-6

**S. Revaz  
J. Dudler**

Drs Sylvie Revaz et Jean Dudler  
Service de rhumatologie,  
médecine physique  
et réhabilitation  
CHUV, 1011 Lausanne  
Sylvie.Revaz@chuv.ch  
Jean.Dudler@chuv.ch

## Reactive arthritis

Reactive arthritis is a disease closely related to the presence of the HLA-B27 antigen and characterized by sterile joint inflammation secondary to infection. Arthritis is only one of the clinical manifestations of this systemic disease. Its diagnosis rests on history, clinical examination and various serologies. The prognosis is generally good, but recurrences are frequent, in particular in HLA-B27 positive patients. Treatment is mainly symptomatic, and antibiotics should be prescribed only in the event of an active infection. A 3 months course of antibiotics could be beneficial on the long-term evolution in HLA-B27 positive patients, but this practice deserves to be confirmed by additional randomized controlled studies.

L'arthrite réactionnelle est une affection étroitement liée à la présence de l'antigène HLA-B27. Caractérisée par une inflammation articulaire stérile qui se développe secondairement à une infection, elle n'est qu'une des manifestations cliniques de cette maladie systémique. Son diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et les diverses sérologies. Le pronostic est généralement bon, mais les récurrences sont fréquentes, en particulier chez les patients porteurs de l'antigène HLA-B27. Le traitement reste avant tout symptomatique et un traitement antibiotique ne devrait être prescrit qu'en cas d'infection active. Une antibiothérapie prolongée d'au moins trois mois pourrait être bénéfique sur l'évolution à long terme chez les patients HLA-B27 positifs, mais cette pratique mérite d'être confirmée par des études randomisées.

Il n'existe pas de critères diagnostiques établis d'arthrite réactionnelle. Par définition, une arthrite réactionnelle, ou arthrite réactive, est une inflammation stérile de l'articulation qui se développe à distance ou secondairement à une infection.

Toutefois, si de nombreuses infections virales ou parfois bactériennes ont le potentiel d'entraîner une arthrite secondaire par un mécanisme immun, on réserve le nom d'arthrite réactive à un tableau spécifique lié à une infection localisée en général au niveau des muqueuses digestives, respiratoires ou uro-génitales et associé à une prédisposition génétique via la présence de l'antigène HLA-B27.

## HISTORIQUE

Si la première description d'arthrite réactive est attribuée à Brodie, c'est durant la Première Guerre mondiale que le tableau clinique a été caractérisé. En 1916, Fissinger et Leroy rapportent quatre cas associant une urétrite, une arthrite et une conjonctivite qu'ils dénomment «syndrome oculo-urétrite-synovial» du côté allié, alors que Reiter décrit un syndrome identique chez un officier allemand. C'est finalement en 1942 qu'une publication consacra le terme «syndrome de Reiter», terme largement utilisé jusqu'à nos jours. Le terme «arthrite réactionnelle» est lui beaucoup plus récent et a été proposé après la mise en évidence de l'association avec l'antigène HLA-B27.

Pour la petite histoire, notons qu'il existe un débat dans la communauté rhumatologique quant à l'abandon de l'éponyme Reiter en raison du passé douteux de celui-ci. Reiter était un membre important de la hiérarchie nazie avec une responsabilité claire pour les «expériences médicales» pratiquées dans les camps de concentration.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les arthrites réactionnelles sont ubiquitaires et touchent autant les hommes que les femmes. Si l'incidence globale dans la population n'est que de 10 à 40 pour mille, une arthrite réactionnelle se développe chez 1 à 4% des patients présentant une infection des muqueuses. Ce chiffre augmente même jusqu'à 25% chez



les porteurs de l'antigène HLA-B27. Inversement, 50 à 80% des patients développant une arthrite réactionnelle sont HLA-B27 positifs.<sup>1</sup>

## PATHOGENÈSE

L'arthrite réactionnelle est une atteinte immune secondaire à une infection chez un sujet prédisposé. Toutefois, toutes les infections ne sont pas responsables d'arthrite réactionnelle, mais principalement celles d'origine digestive, uro-génitale et respiratoire. Certains germes sont clairement associés aux arthrites réactionnelles (tableau 1), et la prévalence géographique et selon les tranches d'âge des agents infectieux les plus fréquents explique bien les données épidémiologiques.

Si les mécanismes pathogéniques ne sont pas encore

<b>Tableau 1. Bactéries associées au développement d'une arthrite réactionnelle</b> (D'après Leirisalo-Repo <sup>1</sup> ) (? : relation douteuse).	
<b>Bactéries entériques</b>	<i>Salmonella</i> spp <i>Shigella</i> spp <i>Yersinia</i> spp <i>Campylobacter</i> spp <i>Clostridium difficile</i>
<b>Bactéries sources d'infections uro-génitales</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> (?) <i>Ureaplasma urealyticum</i> (?)
<b>Bactéries sources d'infections des voies respiratoires</b>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Streptococcus β-hémolytique</i> (?)

tout à fait établis, le rôle primordial du HLA-B27 comme facteur prédisposant majeur est certain. Différentes caractéristiques propres au HLA-B27 ont été évoquées pour expliquer ce rôle, par ailleurs non mutuellement exclusives. Par exemple, le HLA-B27 semble favoriser l'invasion pour les salmonelles avec une augmentation de la charge bactérienne tissulaire en raison d'une mauvaise élimination de cet agent infectieux. Il aurait également la particularité de pouvoir être exprimé en l'absence de sa chaîne légère et de former des homodimères.<sup>2,3</sup> Finalement, l'hypothèse du rôle du HLA-B27 dans la présentation d'un «peptide arthritogénique» reste une théorie prévalente.<sup>2,4</sup>

Les composants microbiens jouent probablement un rôle important. On a pu démontrer la présence d'ADN ou d'ARN bactériens au niveau des tissus synoviaux et du sang circulant de patients.<sup>5</sup> Ces études sont néanmoins difficiles à interpréter en raison de nombreux faux positifs et de la démonstration d'anomalies similaires chez des patients ne souffrant que d'arthrose.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique articulaire le plus fréquent est caractérisé par la survenue d'une atteinte périphérique aiguë, typiquement mono- ou oligo-articulaire, asymétrique et prédominante au niveau des grosses articulations des membres inférieurs. Néanmoins, toute articulation peut être potentiellement touchée. L'atteinte articulaire peut également

s'exprimer par une arthrite chronique ou récurrente, ou plus rarement par un aspect de doigts en saucisse. Finalement, certains tableaux sont encore plus évocateurs d'une spondylarthropathie avec une atteinte axiale, de type sacro-iliite ou spondylite, ou une atteinte de type enthésopathie et ténosynovite.<sup>6</sup>

Toutefois, l'arthrite n'est qu'une des manifestations cliniques de la maladie, et malgré son nom, l'arthrite réactive reste une maladie systémique. Les patients affectés souffrent fréquemment d'épisodes fébriles, de malaise et de fatigue. Tous les patients ne présentent pas la triade classique du syndrome de Reiter complet. On reconnaît bien de nos jours des atteintes incomplètes avec une seule ou deux manifestations cliniques du syndrome. De même, les atteintes extra-articulaires ne sont pas nécessairement spécifiques et limitées aux quelques descriptions livresques typiques. Une cystite, une prostatite, une cervicite ou une salpingo-oophorite a la même valeur sémiologique d'atteintes uro-génitales que la balanite circonscrite ou l'urétrite. On retrouve aussi fréquemment la présence de lésions muco-cutanées avec des manifestations de type *psoriasis-like*, plus rarement un *kératoderma blennorrhagicum*, une pustulose palmo-plantaire, des dystrophies unguéales ou des aphtes buccaux. Sur le plan oculaire, le patient peut présenter une conjonctivite, une épisclérite, une kératite, des ulcérations cornéennes, et une uvéite antérieure. Il n'est pas rare non plus d'assister à la survenue de signes inflammatoires au niveau du tube digestif mimant une entéropathie inflammatoire de type maladie de Crohn ou RCUH. L'atteinte cardiaque de type cardite et aortite est beaucoup plus rare, mais doit être recherchée chez un patient présentant des douleurs thoraciques, même si le diagnostic le plus probable est une enthésopathie. Finalement, il faut savoir que des atteintes néphrologiques (néphrite) ont été également décrites.

## BILAN DIAGNOSTIQUE EN CAS DE SUSPICION D'ARTHRITE RÉACTIONNELLE

L'anamnèse et l'examen clinique restent la pierre angulaire permettant de poser le diagnostic, mais d'autres tests sont généralement requis.<sup>7</sup> Il est toujours utile de mesurer les paramètres inflammatoires, la créatinine et les tests hépatiques. Dans les arthrites réactionnelles, il existe de façon quasi constante une élévation des paramètres inflammatoires, en particulier de la vitesse de sédimentation et de la CRP, avec une leucocytose marquée. Le sédiment urinaire sera bien sûr contrôlé à la recherche d'une origine infectieuse, mais aussi pour exclure un sédiment actif signifiant une atteinte rénale associée. L'ECG est utile en cas de doutes sur une atteinte cardiaque, se manifestant habituellement par des troubles de la conduction. Les radiographies standards sont souvent peu pertinentes en phase aiguë, mais peuvent permettre d'écarter un autre diagnostic et occasionnellement suggérer une spondylarthropathie. Finalement, d'autres examens comme une colonoscopie ou un examen ophtalmologique sont parfois requis. L'arthrite réactionnelle est une arthrite stérile et une ponction du liquide synovial est essentielle au diagnostic. Le liquide synovial est stérile, souvent fortement inflammatoire. Cette



analyse permettra aussi d'exclure dans un même temps une arthrite microcristalline.

Si les tests microbiologiques et sérologiques sont déterminants pour poser un diagnostic définitif d'arthrite réactionnelle, il est peu raisonnable d'ordonner une batterie complète d'examens à la moindre suspicion. Des hémocultures restent un examen nécessaire en cas de suspicion d'une atteinte infectieuse systémique. En cas d'anamnèse d'atteinte gastro-intestinale, les cultures de selles demeurent souvent négatives. Les sérologies sont plus sensibles, et elles peuvent démontrer une infection par une entérobactérie associée aux arthrites réactives, démonstration qui ne modifiera néanmoins pas l'attitude thérapeutique. Par contre, une recherche de *chlamydia* par PCR des urines semble raisonnable, puisqu'un résultat positif nous ferait proposer un traitement antibiotique au patient et à son partenaire. Finalement, il faut noter que l'infection déclenchante peut passer totalement inaperçue. Les symptômes infectieux peuvent également rester limités aux proches, et le développement d'une arthrite réactionnelle n'est pas forcément lié proportionnellement avec la sévérité de l'infection primaire.

Pour terminer, s'il est toujours tentant de demander quelques examens immunologiques en cas d'arthrite, cette demande doit être fonction du tableau clinique et des diagnostics évoqués. Le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires seront généralement négatifs en cas d'arthrite réactionnelle, toutefois il n'est simplement pas raisonnable de les demander en cas d'oligoarthrite aiguë des membres inférieurs. L'attitude est plus discutable pour le dosage de l'antigène HLA-B27. Celui-ci est présent dans 60 à 80% des cas d'arthrite réactionnelle et sa détermination peut être utile pour le diagnostic. Il apporte également des informations quant au risque de chronicisation. Toutefois, il faut souligner qu'un patient HLA-B27 négatif peut aussi développer une arthrite réactionnelle, et même évoluer vers la chronicité. Son dosage reste utile en cas de doute diagnostique, alors que son rôle potentiel dans l'indication à un traitement antibiotique reste discuté.

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le pronostic est généralement bon avec diminution ou disparition des symptômes souvent en quelques jours à quelques semaines, au plus à un an, et le traitement est avant tout symptomatique. Les AINS restent le traitement de premier choix, alors que les corticoïdes sont surtout utiles localement en infiltration dans les cas résistants. Les corticoïdes systémiques ont une efficacité très limitée, en particulier dans les formes axiales. Une perfusion de corticoïdes intraveineux peut néanmoins occasionnellement être nécessaire dans des cas très sévères.

Les récurrences sont cependant fréquentes, en particulier chez les patients porteurs de l'antigène HLA-B27. Une évolution vers une spondylarthrite ankylosante ou une autre arthropathie chronique n'est pas rare chez ces derniers. On retrouve d'ailleurs des signes radiologiques de spondylarthropathie chez près de 10 à 30% des patients avec une ancienne histoire d'atteinte réactionnelle. Dans les formes chroniques, on utilise volontiers des traitements

de fond de type méthotrexate ou azathioprine par analogie à la polyarthrite rhumatoïde, même si les évidences scientifiques sont limitées. La sulfasalazine a démontré quant à elle une certaine efficacité, certainement supérieure au placebo. Toutefois, dans les atteintes sévères et en particulier axiales, les agents biologiques de type anti-TNF- $\alpha$  sont en passe de devenir le traitement de choix, même si leur efficacité est avant tout démontrée dans la prise en charge des spondylarthrites ankylosantes et des rhumatismes psoriasiques.

Finalement, la place d'une antibiothérapie reste floue. En aigu, l'attitude est relativement claire et un traitement antibiotique est recommandé si l'agent bactérien est isolé, ou si l'infection semble encore active. Cela n'est toutefois que rarement le cas, sauf peut-être pour les atteintes à *chlamydia* qu'il vaut la peine de rechercher systématiquement.<sup>8</sup> En cas d'infection non active, les études tendent plutôt à démontrer l'absence d'une quelconque efficacité d'un tel traitement sur l'évolution de la maladie.<sup>8,9</sup> En cas d'infection digestive, il y a peu d'études cliniques, mais un traitement antibiotique semble définitivement sans aucune répercussion sur l'évolution et n'est pas indiqué. Pour les infections uro-génitales, les antibiotiques sont efficaces introduits précocement avant les signes d'arthrite, ce qui n'est possible vraiment que pour prévenir des récurrences.<sup>10</sup> La validité d'une antibiothérapie reste surtout indéfinie dans l'atteinte chronique. Il apparaît certainement rationnel de proposer un traitement antibiotique prolongé permettant d'éradiquer les résidus bactériens tissulaires, et d'interrompre ainsi le mécanisme immunitaire pathogénique. Malheureusement, de nombreuses études ont démenti nos espoirs. Aucun bénéfice d'un traitement antibiotique standard n'a pu être démontré sur l'évolution à long terme des arthrites réactionnelles, malgré de multiples essais thérapeutiques. Cette hypothèse n'est pas encore totalement abandonnée et, récemment, on note un regain d'intérêt pour ces traitements antibiotiques, toutefois prolongés de l'ordre de trois mois. Il semble que de tels traitements prolongés sont peut-être plus efficaces et réduisent la morbidité à long terme, en particulier chez les patients porteurs du HLA-B27.<sup>11</sup> Une démonstration formelle reste néanmoins nécessaire avant de pouvoir recommander cette pratique.

## CONCLUSION

Les arthrites réactionnelles sont fréquentes en pratique courante, et pas uniquement le fait du spécialiste en rhumatologie. L'infection primaire passe souvent inaperçue, et le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et les diverses sérologies. La détermination de l'antigène HLA-B27 n'est pas obligatoire, mais peut donner des indications quant au diagnostic, au traitement et au pronostic. Le traitement reste avant tout symptomatique, et un traitement antibiotique ne devrait être prescrit qu'en cas d'infection active. Une antibiothérapie prolongée d'au moins trois mois pourrait être bénéfique sur l'évolution à long terme chez les patients HLA-B27 positifs, mais cette pratique mérite d'être confirmée dans des études randomisées avant de pouvoir être recommandée. ■



### Implications pratiques

- Une arthrite réactionnelle se développe chez 1 à 4% des patients présentant une infection des muqueuses respiratoires, gastro-intestinales ou uro-génitales, et jusqu'à 25% pour les patients porteurs de l'antigène HLA-B27
- Toutes les infections ne sont pas responsables d'arthrites réactionnelles, mais certains germes y sont plus clairement associés
- Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et les diverses sérologies
- L'arthrite n'est qu'une des manifestations cliniques de la maladie qui est, malgré son nom, une atteinte systémique
- Le traitement est avant tout symptomatique, et le bénéfice d'une antibiothérapie prolongée sur l'évolution à long terme chez les patients HLA-B27 positifs doit encore être confirmé

### Bibliographie

- 1 Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:433-9.
- 2 Kim TH, Uhm VVS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:400-5.
- 3 Vahamiko S, Penttinen MA, Granfors K. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: Role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27. *Arthritis Res Ther* 2005;7:136-41.
- 4 Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: Pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:348-69.
- 5 Zeidler H, Kuipers J, Kohler L. Chlamydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:380-92.
- 6 \*\* Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:689-703.
- 7 Colmegna I, Espinoza LR. Recent advances in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:201-7.
- 8 Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:655-8.
- 9 Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: A EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1113-9.
- 10 Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol* 2004;31:1973-80.
- 11 \* Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:880-4.

\* à lire

\*\* à lire absolument