

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement

B. Combe

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a considérablement évolué au cours des dernières années, du fait de l'utilisation d'une part, de nouveaux traitements (nouveaux traitements de fond, association de traitements de fond, inhibiteurs du tumor necrosis factor [TNF]) mais également d'autre part 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 fondé sur des indices objectifs et sur 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 PR sévère et, d'autre part, de contrôler très étroitement l'activité et l'évolution de la maladie. Ceci doit permettre d'appliquer aux patients dont l'état évolue le plus rapidement 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. La prise en charge multidisciplinaire reste néanmoins d'actualité et les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent des traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du patient, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médicopsychologique et la chirurgie.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde ; Polyarthrite débutante ; Traitement de fond ; Anti-tumor necrosis factor ; Associations de traitements

Plan

■ Introduction	1
Moyens du traitement	1
Traitements médicamenteux	1
Information du patient	16
Traitements médicamenteux locaux	16
Réadaptation fonctionnelle	16
Traitement chirurgical	17
Autres moyens thérapeutiques	18
■ Stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde	18
Polyarthrites débutantes	18
Polyarthrite établie	20

■ Introduction

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours des dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition d'outils médicamenteux plus performants et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux. Parmi les nouveaux outils, il faut citer des traitements de fond comme le léflunomide, la plus grande utilisation des associations thérapeutiques et surtout la mise à disposition de biothérapies au premier rang desquelles se situent les anti-tumor necrosis factor α (TNF α). Les nouveaux concepts ont comporté notamment la démonstration de la nécessité de

l'instauration d'un traitement efficace le plus précocement possible, la démonstration de la supériorité des traitements « intensifs » précoces ou encore l'apport de la surveillance étroite de l'activité de la maladie afin de réadapter régulièrement la stratégie thérapeutique. [1]

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socio-professionnelle. [2]

Moyens du traitement

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du patient, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médicopsychologique et la chirurgie.

La prise en charge est multidisciplinaire et fait appel, autour du rhumatologue et en fonction de chaque patient, du stade évolutif et de la sévérité de la maladie, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins généralistes, médecins de rééducation fonctionnelle, chirurgiens orthopédistes, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues, assistantes sociales. [3]

Traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la

maladie. Ces derniers agissent toujours de manière plus ou moins différée. Il est ainsi nécessaire de les associer à des thérapeutiques à visée symptomatique qui pourront être éventuellement arrêtées secondairement en fonction du résultat obtenu par les traitements de fond. Les malades atteints de PR reçoivent souvent plusieurs médicaments ; il faut donc être vigilant sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

Traitements symptomatiques

Antalgiques

Bien que l'on manque de données scientifiques, ils sont volontiers utilisés dans le traitement de la PR. Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g j⁻¹. S'il est insuffisant, on peut utiliser des antalgiques de palier 2 tels que le tramadol, ou des associations de paracétamol et de codéine, de paracétamol et de dextropropoxyphène, de paracétamol et de tramadol. Le paracétamol pose habituellement peu de problèmes de tolérance à condition de ne pas dépasser la dose préconisée. Les antalgiques de palier 2 sont fréquemment associés à des troubles digestifs ou neurosensoriels pouvant entraîner l'arrêt du médicament. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés dans la PR sauf dans les cas particuliers en cas de phénomène aigu. Ils sont utilisés en cure courte.

On évite les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) commercialisés à faible dose comme antalgique et en vente libre (ibuprofène, naproxène) car les antalgiques sont souvent associés aux AINS dans la PR et cela potentialiserait les effets secondaires notamment digestifs et rénaux des AINS.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'aspirine à forte dose a un effet antalgique et anti-inflammatoire mais elle est actuellement rarement utilisée dans la PR du fait de son efficacité souvent insuffisante et de son risque digestif important à ces posologies. L'aspirine à faible dose (70 à 100 mg j⁻¹) est prescrite chez un certain nombre de patients atteints de PR en cas d'augmentation du risque cardiovasculaire. Il convient d'être particulièrement vigilant en cas d'association aux AINS y compris les coxibs du fait de l'augmentation du risque digestif induit par l'aspirine. Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Cet effet est dû principalement à l'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 2. Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. On peut proposer soit des dérivés propioniques (kétoprofène, naproxène, flurbiprofène), des indoliques (indométacine), des arylacétiques (diclofénac), des oxicams (piroxicam, ténoxiam, méloxicam). On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes. En revanche, les formes injectables, musculaires ou intraveineuses qui se prescrivent en cures courtes sont peu utiles dans la PR, les AINS étant absorbés pratiquement à 100 % par le tube digestif. La toxicité des AINS est surtout digestive et se manifeste soit sous forme de troubles digestifs hauts, soit sous forme de troubles intestinaux. Ceux-ci peuvent être à l'origine de troubles fonctionnels tels que les dyspepsies ou, plus graves, de lésions muqueuses telles que les ulcères gastriques ou plus rarement duodénaux et leurs complications : hémorragies ou perforations digestives. Ces complications sont fréquentes puisque après 12 semaines de traitement, 15 à 30 % des patients recevant un AINS ont un ulcère gastrique endoscopique. Environ un tiers des complications digestives graves se manifestent sous forme d'hémorragies ou de perforations intestinales. L'iatrogénie liée aux AINS (et aussi aux corticoïdes) intervient de manière non négligeable dans l'augmentation de mortalité observée dans la PR.

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) de type 2 c'est-à-dire qu'ils ont l'effet antalgique et anti-inflammatoire des AINS mais pas l'effet inhibiteur sur la COX-1 qui est responsable de l'effet antiagrégant plaquettaire et de l'effet délétère sur la muqueuse digestive. Ainsi, certains coxibs (tels que le rofecoxib et le lumiracoxib) ont montré leur capacité à réduire de 50 à 80 % le risque de complications digestives graves. [4, 5] Tous les coxibs (rofecoxib, célécoxib, lumiracoxib, étoricoxib, valdécoxib) ont montré leur efficacité clinique dans la PR au cours d'études contrôlées contre placebo. Si la principale différence entre AINS et coxibs porte sur la

tolérance digestive, les autres événements indésirables semblent globalement comparables entre les différents produits, qu'il s'agisse d'un AINS « classique » ou d'un coxib, en particulier sur le plan rénal et cardiovasculaire. L'inhibition de la COX-2 rénale peut entraîner des œdèmes des membres inférieurs, des troubles ioniques, une insuffisance rénale fonctionnelle en particulier chez les sujets prédisposés tels que les sujets âgés. L'augmentation de la pression artérielle est également classique, elle est souvent peu importante mais justifie d'être dépistée chez les sujets prédisposés et chez ceux prenant des AINS « classiques » ou des coxibs au long cours. Une augmentation du risque cardiovasculaire a été notée dans les études au long cours avec certains coxibs [6, 7] mais elle semble s'appliquer à l'ensemble des AINS qu'il s'agisse d'AINS « classiques » ou de coxibs. [8] Il s'agit d'une augmentation faible mais indiscutable du risque thrombotique, notamment d'insuffisance coronarienne et d'accidents vasculaires cérébraux survenant essentiellement lors des traitements au long cours, et plutôt en dose élevée et chez les sujets à risque. Il est donc recommandé d'être particulièrement vigilant chez ces sujets, de limiter autant que possible la posologie et la durée des traitements. Les AINS « classiques » comme les coxibs peuvent également induire des effets indésirables variables selon le produit utilisé tels que des éruptions cutanées, des troubles neurologiques à type de somnolence, de vertiges ou de céphalées (indométacine) ou des troubles hépatiques (diclofénac). La différence essentielle entre les AINS « classiques » et les coxibs tient donc essentiellement à la diminution du risque digestif de ces derniers puisqu'en termes d'efficacité ou en termes d'effet indésirable rénal ou cardiovasculaire, il ne semble pas y avoir de différence notable. Dans la PR, il semble donc préférable d'utiliser un coxib puisqu'une utilisation au long cours est souvent nécessaire. Dans ce cas, on se heurte cependant au risque cardiovasculaire et il convient d'être particulièrement vigilant sur ce point et d'envisager éventuellement une prévention des risques cardiovasculaire et digestif.

Glucocorticoïdes

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années. L'action rapide et brillante des corticoïdes permet souvent de contrôler certaines situations difficiles. [9] Jusqu'alors il avait été considéré que la corticothérapie avait un effet suspensif sur les symptômes mais qu'elle était sans action sur la destruction articulaire. Des travaux récents ont montré qu'à faible dose, une corticothérapie prolongée pourrait freiner la destruction ostéocartilagineuse. [10-12] Cette notion qui semble surtout démontrée au début de la maladie reste discutée. [13] La corticothérapie générale peut être utilisée per os ou par voie intraveineuse. La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prednisone et de la prednisolone (Cortancyl®, Solupred®). Ces corticoïdes à durée de vie courte sont à administrer préférentiellement en une seule prise le matin pour respecter le cycle nyctéméral du cortisol et éviter l'inactivation de l'axe hypothalamo-surrénalien. Cette notion est également discutée et le fractionnement des prises de corticoïdes (matin et soir) permet parfois d'éviter d'augmenter la posologie quotidienne. Les autres corticoïdes per os sont à éviter en raison de leurs effets secondaires importants et du risque de corticodépendance qu'ils entraînent. La posologie que nous proposons généralement est initialement de l'ordre de 10 à 15 mg d'équivalent prednisone par jour, cette dose étant progressivement réduite au fur et à mesure que le traitement de fond manifeste son efficacité. Il faut essayer de baisser progressivement la posologie au-dessous de 0,1 mg kg⁻¹ j⁻¹ pour diminuer au minimum le risque d'effets secondaires. La corticothérapie, même à faible dose, nécessite un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg j⁻¹ de prednisone, une prévention de l'ostéoporose cortico-induite après densitométrie osseuse par un bisphosphonate et une supplémentation vitaminocalcique. Cette corticothérapie à faible dose semble particulièrement intéressante dans les PR débutantes et lors des poussées inflammatoires de la maladie. Il faut savoir la limiter dans le temps afin de diminuer le risque inhérent à toute corticothérapie prolongée, notamment sur la morbidité cardiovasculaire et osseuse.

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

Figure 1. Critères de réponse thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde selon l'European League Against Rheumatism (EULAR) fondé sur l'indice DAS (*Disease Activity Score*). [115]

La corticothérapie sous forme intraveineuse à fortes doses peut être utilisée dans des cas particuliers : poussée articulaire majeure de polyarthrite, complications viscérales et notamment vascularite. On utilise alors de la méthylprednisolone à une posologie variant de 100 mg à 1 g j⁻¹ pendant 1 à 3 jours de suite. Ce traitement doit être effectué en milieu hospitalier sous surveillance rigoureuse, après contrôle du bilan ionique et de l'électrocardiogramme. Il donne parfois des résultats cliniques intéressants mais souvent transitoires. De rares effets secondaires sévères ont été observés aux fortes doses : métaboliques, infectieux, psychiques, voire une mort subite par arrêt cardiaque liée à des perturbations ioniques brutales touchant le potassium. La corticothérapie retard par voie intramusculaire doit absolument être proscrite dans le traitement de la PR en raison du risque majeur d'effets secondaires.

Traitements de fond « classiques »

Généralités

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. L'effet symptomatique retardé (entre 15 jours et 4 mois selon le produit) explique qu'il serait nécessaire d'introduire pratiquement systématiquement à l'instauration d'un traitement de fond, un traitement symptomatique ayant un effet immédiat (AINS, corticoïde etc.). Les Anglo-Saxons utilisent le terme de DMARD pour « *disease modifying anti rheumatic drug* » pour qualifier un traitement de fond de la PR. Ce terme de DMARD est souvent également utilisé dans la littérature française.

Les principaux traitements de fond sur la PR sont actuellement le méthotrexate (MTX) (Méthotrexate[®], Novatrex[®]), le léflunomide (Arava[®]), la sulfasalazine (Salazopyrine[®]), les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine, Plaquenil[®]), les sels d'or (Allochrysine[®], Ridauran[®]), des dérivés thiolés comme la D-pénicillamine (Trolovo[®]) et la tiopronine (Acadione[®]), la ciclosporine (Néoral[®]) ou rarement des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine (Imurel[®]), le cyclophosphamide, (Endoxan[®]), le chlorambucil (Chloraminofène[®]). Les biothérapies telles que les anti-TNF α sont également des traitements de fond de la PR mais sont abordées dans un chapitre spécial.

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de 6 mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments. Pour les plus anciens de ces traitements, les méthodologies utilisées sont souvent discutables ce qui fait qu'il est difficile d'affirmer que les posologies utilisées sont les plus adaptées. Aucun critère clinique ou biologique ne permet actuellement de prévoir la réponse d'un patient donné à l'un de ces traitements de fond ni de prédire la survenue des effets indésirables. Actuellement, l'évaluation clinique des traitements de fond de la PR est parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20 % (ACR 20), ACR 50 % (ACR 50) ou ACR 70 % (ACR 70) en fonction de l'importance de cette réponse (voir encadré), [14] soit sur les critères européens de l'European League Against Rheumatism (EULAR) fondés sur le score d'activité DAS (*Disease Activity Score*) (Fig. 1). [15]

“ Mise au point

Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la polyarthrite rhumatoïde selon l'American College of Rheumatology (ACR). [14]

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 (échelle visuelle analogique [EVA]) ;
 - l'impact fonctionnel (*health assesment questionnaire* [HAQ]...) ;
 - l'appréciation globale du patient (EVA, échelle de Lickert...) ;
 - l'appréciation globale du médecin (EVA, échelle de Lickert...) ;
 - le syndrome inflammatoire biologique.

En pratique clinique, ces critères doivent également être utilisés pour juger, chez un patient donné, la réponse thérapeutique. Actuellement, pour plus de commodité, on recommande d'utiliser la réponse selon le score EULAR DAS 28 (score DAS évalué sur 28 articulations). 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, vont ensuite l'arrêter pour échappement thérapeutique plus ou moins rapide ou pour effet indésirable. Globalement, on juge de l'utilité à moyen ou à long terme d'un traitement de fond de la PR sur le taux de maintenance thérapeutique à 2 ans ou à 5 ans qui évalue le pourcentage de patients gardant une efficacité et une tolérance acceptables. Ce taux est de l'ordre de 50 % pour le MTX, il est du même ordre pour le léflunomide mais en revanche, il est de 20 %, voire moins pour les autres traitements de fond. [2, 16]

L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts. [17, 18] 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. Cependant, on a montré que, chez les patients en rémission sous traitement, l'arrêt du traitement de fond entraînait une rechute chez 50 % d'entre eux au cours de l'année qui suivait l'arrêt. [19, 20] En pratique, chez un patient en rémission de sa PR sous traitement de fond, il convient d'être extrêmement prudent lors de l'arrêt de cette thérapeutique surtout si la tolérance est bonne. On conseille généralement de n'arrêter un traitement de fond chez un patient en rémission que si la rémission est complète et ancienne (plus de 1 an) et si l'on a pu arrêter les traitements symptomatiques (corticoïdes, AINS). Il est également préférable de pouvoir réduire progressivement la posologie d'un traitement avant d'envisager son arrêt.

L'effet à long terme se juge surtout sur l'effet structural, c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la destruction ostéocartilagineuse. En dehors des traitements biologiques, seuls le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine ont montré de façon claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR par rapport à un placebo. [21-23] Moins utilisée, la ciclosporine a également un effet structural probable. [24] La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs. Les effets indésirables sont fréquents et imposent fréquemment l'arrêt du médicament. Ils sont heureusement rarement graves mais justifient une surveillance extrêmement précise à la fois clinique et biologique parfaitement codifiée (Tableau 1).

Tableau 1.

Principaux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde, effets secondaires, surveillance. [2]

Traitement de fond	Nom commercial	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
Méthotrexate	Méthotrexate®	Nausées, vomissements	Hémogramme avec plaquettes	30 jours ^a
	Ledertrexate®	Toux, dyspnée, fièvre	Transaminases	
	Novatrex®	Anomalies hépatiques Anomalies hématologiques	Créatininémie Albuminémie	
Léflunomide	Arava®	Diarrhée, anomalies hépatiques, hypertension artérielle	Pression artérielle Hémogramme avec plaquettes Transaminases	15 jours × 6 mois puis tous les 2 mois
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Digestifs, éruption, leucopénie	Hémogramme avec plaquettes Transaminases	30 jours
Antipaludéens	Plaquénil®	Oculaire	Contrôle ophtalmologique	2 fois par an
	Nivaquine®	Prurit Vertiges Troubles digestifs		
Sels d'or	Allochrysine®	Prurit, érythème	Recherche de protéinurie	30 jours
		Stomatite (aphtes buccaux)	Hémogramme avec plaquettes	
Thiolés	Ridauran®	Idem + diarrhée	Idem	Idem
	Trolovol®	Stomatite	Albumine urinaire	30 jours
	Acadione®	Troubles du goût Prurit, érythème Induction de maladies auto-immunes	Hémogramme avec plaquettes	
Ciclosporine	Sandimun®	Hypertension artérielle	Créatininémie	15 jours au début puis tous les 20 jours
	Néoral®	Toxicité rénale Hypertrichose Toxicité neurologique		

^a Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, un contrôle de l'hémogramme avec plaquettes est recommandé tous les 8 jours pendant les 3 premiers mois du traitement.

Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Il est utilisé en cancérologie depuis de nombreuses années à forte dose et a été employé plus récemment dans la PR à posologie beaucoup plus faible (7,5 à 25 mg par semaine). Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR (« *gold standard* ») à l'échelon mondial. [2, 25, 26] Le MTX a son autorisation de mise sur le marché dans l'indication PR en France, uniquement par voie orale, depuis 1992. Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable (Méthotrexate®, Ledertrexate®).

Mécanisme d'action. Le MTX a de multiples mécanismes d'action. [25] L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus anti-inflammatoire qu'immunosuppresseur. Le MTX agit sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et, par conséquent, en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Par ailleurs, en inhibant la 5-aminoimidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire. Le MTX agit également sur les cytokines en diminuant l'activité de l'interleukine 1, de l'interleukine 6, en augmentant la production d'IL2 dans des modèles in vitro et en réduisant les récepteurs solubles de l'interleukine 2 et le récepteur soluble du TNF α . Le MTX a aussi un effet anti-inflammatoire en agissant sur les leucotriènes B4. Il est sans effet sur la cyclo-oxygénase et la 5-lipo-oxygénase. Il réduit le chimiotactisme des polynucléaires, diminue l'activation des macrophages et a un effet antiangiogénique. Il a enfin un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse in vitro d'immunoglobuline M (IgM) et du facteur rhumatoïde de type IgM et sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T dans certaines conditions expérimentales. Cette immunosuppression, même si elle est peu importante, peut avoir des conséquences cliniques (infections).

Métabolisme. La biodisponibilité moyenne du MTX varie de 45 à 80 % ; elle n'est pas influencée par l'alimentation mais certains antibiotiques intestinaux comme par exemple la néomycine ou les folates diminuent l'absorption. En revanche, les variations intra-individuelles de la biodisponibilité restent modestes. Lorsque le produit est administré par voie intramusculaire, la biodisponibilité est de l'ordre de 97 %. L'absorption du produit est rapide, le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures et ne dépasse pas, en règle, 1 $\mu\text{mol l}^{-1}$. Au bout de 24 heures, il n'y a pratiquement plus de MTX décelable dans le sang. Le MTX est lié pour 35 à 50 % dans le sang à l'albumine ; cette liaison peut être déplacée par certains produits : salicylés, barbituriques, tranquillisants, sulfamides, mais ce phénomène ne semble pas avoir de conséquences cliniques néfastes. Cependant en cas d'hypoalbuminémie, ce qui est fréquent au cours des PR sévères, le taux de MTX libre peut être anormalement élevé. Le MTX s'accumule de façon plus importante dans le rein, le foie et les poumons, la peau et les cellules intestinales. Sa concentration dans le liquide synovial est la même que celle dans le sérum, elle est dix fois plus grande dans la synoviale rhumatoïde et l'os cortical ou spongieux que dans le plasma. [2, 25] Le métabolisme du MTX dépend de la dose. Dans le cas de la PR où les doses sont faibles, peu de métabolites du MTX sont retrouvés dans le plasma. La majeure partie de la dose est excrétée telle quelle dans les urines au cours des 24 premières heures après l'administration. [27] Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7-OH-MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps, notamment dans les hépatocytes et les cellules intestinales. Ceci peut expliquer des effets toxiques retardés survenant même après l'interruption du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. Le MTX est filtré par les glomérules et il a de plus une sécrétion active par le tubule proximal. Cela explique que la clairance rénale du MTX soit de 180 ml min⁻¹. Aussi, toute altération de la fonction rénale peut-elle retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques. [28] L'excrétion du MTX est également biliaire (10 à 30 %), avec un cycle entérohépatique et fécal (4 à 6 %). Le MTX est retrouvé dans la salive et dans le lait. Il ne

semble pas exister de corrélation entre la pharmacocinétique du MTX, son effet clinique et les éventuels effets secondaires.

Efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité clinique du MTX a été démontrée au cours de nombreuses études contrôlées en double aveugle contre placebo et au cours d'études comparatives avec le léflunomide, l'azathioprine, les sels d'or, la ciclosporine ou la pénicillamine. [26] Ces travaux ont été menés au cours de PR établies évoluant depuis plusieurs années. Récemment, des études dans la PR débutante, ayant été menées comparativement à deux anti-TNF (etanercept, adalimumab), ont montré un effet clinique après 1 an et 2 ans du même ordre que celui obtenu avec les anti-TNF en monothérapie bien que d'obtention moins rapide. [29, 30] Les anti-TNF gardent néanmoins un avantage net sur le contrôle de la progression structurale.

La posologie recommandée en France est de 7,5 à 15 mg par semaine. Il est souvent utile d'augmenter cette posologie jusqu'à 20 mg par semaine, voire plus, en fonction du poids et de la tolérance, chez les sujets insuffisamment répondeurs. Les mêmes doses peuvent être proposées par voie intramusculaire avec parfois une meilleure efficacité surtout aux doses supérieures et des effets indésirables notamment digestifs différents. Le pourcentage de patients répondant au MTX varie de 50 à 60 %. L'efficacité du produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines, plus lente qu'avec les anti-TNF et même le léflunomide mais plus courte qu'avec les autres traitements de fond plus anciens. La réponse maximale survient en général dans les 6 premiers mois. Une rémission selon les critères de l'ACR est rapportée dans 6,8 à 14 % des cas. L'arrêt du MTX s'accompagne souvent d'un rebond précoce de la PR 4 semaines plus tard. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution favorable des indices fonctionnels et de qualité de vie. Parallèlement à l'efficacité clinique, on note habituellement une diminution significative de la vitesse de sédimentation globulaire et de la protéine C réactive (CRP). Le titre du facteur rhumatoïde est peu influencé. Plusieurs études ont démontré la possibilité de réduire les corticoïdes de 30,2 à 65 % de la dose initiale. Le pourcentage de patients pouvant interrompre la corticothérapie varie de 12,6 à 33,3 %. [2, 25]

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR a été démontrée au cours d'études récentes et principalement lors des études de développement du léflunomide et versus placebo. [21, 23] Il s'agit d'un ralentissement de la progression radiographique et non d'un arrêt comme cela peut être observé au cours des traitements anti-TNF.

Le maintien thérapeutique à long terme, qui est un bon reflet du rapport entre l'efficacité et la tolérance du médicament, est meilleur pour le MTX que pour les autres traitements de fond « classiques », ce qui en fait actuellement une référence dans le traitement de la PR. Comme on va le revoir ultérieurement, le MTX est également actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond « classique » ou avec une biothérapie. [31]

La fréquence des effets indésirables liés au MTX est élevée, variant de 37,1 à 96 %, certains patients pouvant avoir plusieurs effets secondaires cliniques ou biologiques survenant en majorité pendant la première année du traitement. Ils sont le plus souvent bénins, les seuls incidents potentiellement graves étant respiratoires ou hématologiques, plus rarement hépatiques. La toxicité constitue la première cause d'arrêt du traitement : 10,3 à 31 % des cas, tandis que les arrêts pour inefficacité (0 à 13 % des cas) ou pour échappement (5 à 6 % des cas) sont rares.

Effets secondaires (Tableau 2). Les effets secondaires sont rapportés dans les paragraphes suivants.

Effets indésirables digestifs. Ce sont les effets secondaires les plus fréquents : 17,8 à 62 % des cas. Particulièrement fréquente après administration orale du MTX, l'intolérance digestive peut disparaître après administration de la même dose par voie intramusculaire. Il s'agit de nausées, de vomissements, d'une dyspepsie, d'anorexie, parfois de diarrhée ou de douleurs abdominales. Ces troubles sont, dans l'ensemble, bénins et

Tableau 2.

Principaux effets secondaires du méthotrexate (chiffres moyens extraits de la littérature).

Effet secondaire	Fréquence (%)	Nécessitant l'arrêt du MTX (%)
Digestif	17,8–62	4,3
Stomatite	5–30	Rarement
Hépatique :		
- ↑ transaminases	12,7–48	5
- fibrose	?	
- cirrhose	?	
Hématologiques	3–25	7,4
Pulmonaires	2,2–7,7	12,4
Infections	4,6–11,6	8,8
Manifestations extra-articulaires :		
- nodulose	5,8–11	Rarement
Cutanées et phanères:		
- rash	1 à 10	?
- alopecie	1 à 2	?
Divers	10	

nécessitent rarement l'interruption du traitement. On les contrôle en réduisant la dose du MTX ou en passant par voie intramusculaire. L'adjonction d'acide folique à faible dose, (Speciafolidine® 5 mg) en évitant le jour de la prise, est le plus souvent efficace. Une stomatite est fréquente mais elle impose rarement l'arrêt du traitement.

Effets indésirables hépatiques. L'hépatotoxicité du MTX est démontrée en cancérologie où les posologies utilisées sont fortes. L'incidence des maladies hépatiques sévères observées chez des patients atteints de PR et traitées par MTX reste faible. Le MTX induit essentiellement des cytolyses hépatiques. [16] Les études histologiques ont montré une augmentation de la fréquence des fibroses hépatiques habituellement bénignes sous traitement prolongé par MTX. Une classification des anomalies histologiques sous MTX a été proposée par l'American College of Hepatology. L'étude de 719 PR traitées par MTX rapportées dans la littérature [32] objective une fibrose de type IIIa chez 14,3 % des patients, IIIb chez 0,85 % et une cirrhose dans deux cas, soit 0,21 % des observations. Ces anomalies sont notées pour une dose totale de MTX supérieure à 1,3 g, atteignant jusqu'à 10 g.

Quelques cas de maladies hépatiques symptomatiques et évolutives ou de cirrhoses ont été rapportés sous MTX. Walker et al. [32] ont rapporté 24 cas de cirrhose ou d'insuffisance hépatique sur 16 699 PR traitées pendant au moins 5 ans par MTX, ce qui représente une fréquence cumulative de la cirrhose sur 5 ans de 1/1 000. Plusieurs facteurs indépendants pourraient être prédictifs de l'évolution possible vers une cirrhose : l'âge avancé lors de la première utilisation du MTX (supérieur à 60 ans), la durée totale du traitement et l'existence d'une insuffisance rénale. Les modalités de prise du produit facilitent aussi l'hépatotoxicité, notamment les prises multiples comme cela était antérieurement conseillé pour le psoriasis. L'atteinte histologique du MTX au cours de la PR est donc indiscutable mais son incidence semble faible.

L'augmentation des transaminases est fréquente : 12,7 à 48 % des cas. Elle est dose-dépendante. On ne retient son caractère pathologique que si les transaminases sont supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Une élévation des transaminases est responsable de l'arrêt du traitement dans 5 % des cas. La corrélation entre l'élévation des transaminases et les anomalies histologiques hépatiques est discutée. En pratique, une augmentation des transaminases à plus de deux fois la normale nécessite l'interruption transitoire du traitement. Dans la majorité des cas le traitement peut être repris dès normalisation. Malgré l'hépatotoxicité potentielle du MTX, une biopsie hépatique systématique n'est pas conseillée.

Elle doit être réalisée chez des patients traités par MTX avec succès mais ayant de façon persistante une augmentation des transaminases ou une hypoalbuminémie. Des règles de conduite ont été proposées par l'American College of Rheumatology. [33] En cas de positivité des sérologies du virus de l'hépatite C (VHC) ou virus de l'hépatite B (VHB), un avis auprès d'un hépatologue est nécessaire pour apprécier l'activité et l'évolutivité de la maladie et le bénéfice/risque de l'introduction du MTX.

“ Conduite à tenir

Surveillance hépatique chez les patients traités par MTX.

Recommandations de l'ACR. [33]

Recherche des facteurs de risque hépatique chez les patients.

Intérêt d'une biopsie hépatique si les patients ont des facteurs de risque.

Cette biopsie n'est répétée que si :

- les transaminases *serum glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT) restent anormales six fois sur 12 contrôles mensuels ou trois fois sur cinq contrôles par an pendant 5 ans consécutifs ;
- l'albumine sérique est inférieure à 33 g l⁻¹ ;
- la biopsie montre un Roenigk de stade I, II ou IIIa, il faut refaire la biopsie ;
- les transaminases SGOT et l'albumine sérique restent anormales pendant 1 an ;
- la biopsie montre un Roenigk stade IIIb ou IV (cirrhose), il faut arrêter définitivement le MTX.

Effets secondaires hématologiques. Ils sont observés dans 3 à 5 % des cas : il s'agit d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie, plus rarement d'une pancytopenie, dont l'évolution peut être défavorable. Ces accidents hématologiques peuvent survenir à tout moment, y compris dès la première prise de MTX. Ils sont plus fréquents chez les sujets de plus de 65 ans ayant une insuffisance rénale ou si certains produits comme le triméthoprime sulfaméthoxazole sont associés. L'insuffisance rénale joue un rôle particulièrement important en augmentant le taux sérique du MTX [28] et en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire due à la prise de certains médicaments et notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Effets secondaires respiratoires. La toxicité pulmonaire constitue l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiant observée dans 2,2 à 7,7 % des cas. Cet effet secondaire est grave. Des décès ont même été rapportés. Cette pneumopathie se traduit par une toux sèche, une dyspnée et de la fièvre d'apparition rapide. Le bilan radiographique montre un syndrome interstitiel bilatéral qui est précisé par un scanner thoracique en coupes fines. Le lavage bronchoalvéolaire est indispensable. Il montre une alvéolite lymphocytaire avec prédominance de lymphocytes T CD4 et surtout il permet d'éliminer une surinfection bactérienne (liquide renfermant une majorité de polynucléaires). En effet, il est capital, avant d'affirmer qu'il s'agit bien d'une intolérance respiratoire au MTX, d'éliminer une pneumopathie infectieuse notamment induite par un germe opportuniste du type *Pneumocystis* par exemple. Le traitement de la pneumopathie induite par le MTX comporte une corticothérapie massive sous forme de bolus intraveineux. Le mécanisme de cette pneumopathie est mal connu. Il semble s'agir avant tout d'un phénomène d'hypersensibilité. En raison de la sévérité potentielle de cet accident, il est indispensable d'informer aussi complètement que possible le patient et le médecin car un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique rapide sont nécessaires. De plus, il faut, avant tout traitement par

MTX, faire une radiographie pulmonaire et ne pas retenir l'indication chez des patients à risque, notamment ceux qui ont une insuffisance respiratoire sévère.

Effets secondaires infectieux. La fréquence exacte des complications infectieuses liées au MTX est difficile à affirmer. Cependant, elle est augmentée, variant de 4,6 à 11,6 %. Certaines infections virales et notamment les zoonoses sont particulièrement fréquentes. On observe aussi des infections banales mais également à germes opportunistes comme *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ou *Nocardia*, éventuellement cytomégalo-virus. Des résultats contradictoires ont été publiés à propos du risque infectieux postopératoire éventuel induit par le MTX en chirurgie orthopédique. L'expérience montre qu'il ne semble pas nécessaire d'interrompre le produit lorsqu'un geste de chirurgie orthopédique est programmé. En revanche, s'il s'agit d'une chirurgie septique, le MTX doit être interrompu au moins une dizaine de jours avant.

Tératogénicité du méthotrexate. Toute grossesse doit strictement être évitée pendant le traitement. Une contraception efficace est donc indispensable. Le MTX ne provoque pas de stérilité. Une grossesse normale peut survenir 3 mois après l'arrêt du traitement. Le MTX passant dans le lait, l'allaitement ne doit pas être envisagé. Chez l'homme, à fortes doses, le MTX peut induire une oligospermie réversible.

Effets oncogènes. Le MTX n'induit pas de néoplasie solide. On sait que le risque d'apparition de lymphopathies malignes et notamment de lymphomes non hodgkiniens est accru chez les patients atteints de PR. Plus d'une centaine de cas de lymphomes non hodgkiniens apparus au cours de PR traitées par MTX ont été rapportés. Il s'agit essentiellement de lymphomes B semblant proches de ceux observés chez les immunodéprimés notamment au cours des traitements par ciclosporine, chez les sujets transplantés. Le virus d'Epstein-Barr pourrait jouer un rôle puisque la sérologie est positive environ une fois sur deux. Une étude rétrospective française sous l'égide du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) a permis d'étudier 25 lymphomes survenus chez des patients atteints de PR traitées par MTX [34] ; 18 fois, il s'agissait d'un lymphome non hodgkinien et sept fois d'une maladie de Hodgkin. En comparant par rapport à la PR non traitée par MTX, seule l'incidence des maladies de Hodgkin apparaît plus élevée. Certains de ces lymphomes régressent spontanément à l'arrêt du traitement.

Autres effets secondaires. D'autres effets indésirables ont été rapportés : rash cutané, alopecie partielle régressant généralement à l'arrêt du MTX ou à l'adjonction d'acide folique, manifestations osseuses à type de fractures, rares troubles neurosensoriels ou sexuels. Le MTX semble agir sur les ostéoblastes immatures et ses effets indésirables osseux décrits depuis peu ne sont pas encore bien connus. Le MTX peut déterminer des manifestations extra-articulaires et notamment une nodulose rhumatoïde dans 5,8 à 11 % des cas ou aggraver une nodulose préexistante. [35] Ce sont généralement des nodules de petite taille d'apparition rapide, siègeant de préférence sur les doigts, et parfois associés à des lésions de vascularite.

Mode d'emploi, surveillance. Certaines contre-indications absolues doivent être respectées : insuffisance rénale chronique ou aiguë, alcoolisme, hépatopathie chronique, état infectieux chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise, anomalie hématologique à type d'hypoplasie, de plaquettopénie ou d'anémie, grossesse. Certaines contre-indications sont relatives et sont laissées à l'appréciation du clinicien qui met en balance les risques possibles du traitement et l'efficacité attendue : il s'agit de l'obésité, du diabète sucré, d'un ulcère gastrique évolutif et de certaines maladies respiratoires à type de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire.

Il faut être prudent chez les sujets ayant passé 70 ans. Dans ces cas, le traitement peut être envisagé à condition que l'état rénal (clairance de la créatinine) soit satisfaisant. La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire. L'exploration fonctionnelle respiratoire peut être utile comme élément de référence en cas d'accident respiratoire secondaire. Le bilan biologique de départ comporte un hémogramme complet avec numération des plaquettes, une détermination des transaminases, des phosphatases alcalines, de la

Tableau 3.

Quelques interactions médicamenteuses du MTX à faible dose. [2, 3]

Absorption intestinale ↓	Liaison protéique ↓	Élimination rénale ↓	Transport intracellulaire	Autres mécanismes
Antibiotiques non absorbés	Salicylés	Salicylés	Corticoïdes	↓ Activité MTX
Pullulation microbienne	Phénylbutazone ?	Probénécide	Folates ↓	Allopurinol
Folates	Sulfonamide Diphénylhydantoïne	Pénicilline	Antimitotiques	Fluoro-uracile
Malabsorption	Probénécide	Aminoglycosides	Céphalotine	Triamtérene
Alcalinisants	Anxiolytiques Barbituriques	Amphotéricine Acidifiants Cisplatine Colchicine	Insuline Dipyridamole ↑ Antimitotiques	

créatininémie et de l'albuminémie. Lors du premier bilan, il est recommandé de faire une sérologie des hépatites B et C. La surveillance du traitement est clinique et biologique. Le patient doit être parfaitement informé oralement et, si possible, par écrit des risques potentiels du traitement et notamment de l'effet secondaire respiratoire. Un bilan biologique mensuel doit être réalisé. Il comporte numération-formule sanguine avec plaquettes (théoriquement tous les 8 jours pendant les trois premiers mois), créatininémie, transaminases, et théoriquement bilirubine, albuminémie, qui ne sont en fait jamais contributives.

Le MTX est utilisé dans le traitement de la PR par voie orale. Il peut aussi être administré par voie intramusculaire ou exceptionnellement intraveineuse ou sous-cutanée, bien que son administration parentérale ne bénéficie pas pour l'instant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France. Il existe de grandes variations interindividuelles dans l'absorption des faibles doses de MTX administrées per os.

Interactions médicamenteuses (Tableau 3). Certaines interactions médicamenteuses ont été rapportées chez les patients recevant du MTX.

L'association MTX-AINS était classiquement contre-indiquée. Cependant, des études pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre le MTX à faible dose utilisé dans la PR et différents AINS. [36] Il est donc possible d'utiliser un AINS ou un coxib en association MTX.

L'addition d'acide folique au MTX peut être utile pour lutter contre certains effets secondaires liés aux propriétés antifoliques de la substance, comme la stomatite, l'alopécie, l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases ou la cytopénie. Une diminution des paramètres pharmacocinétiques a cependant été notée lors de cette association [37] pouvant faire craindre une diminution d'efficacité. Il est le plus souvent recommandé d'utiliser systématiquement l'association acide folique-MTX. On propose l'acide folique (Speciafoline® 5 mg) en une prise par jour, 1 à 4 fois par semaine le plus souvent à posologie hebdomadaire équivalente à celle du MTX. Bien qu'il n'y ait pas d'argument scientifique, il est généralement recommandé d'éviter la prise d'acide folique le même jour que le MTX. L'acide folinique (Lederfoline®) est à réserver à certains effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques.

Léflunomide

Le léflunomide (Arava®) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Sa commercialisation dans le traitement de la PR date de 1998 aux États-Unis et de septembre 2000 en France. Sa mise sur le marché coïncide avec les débuts des biothérapies dans la PR, ce qui a probablement freiné le développement de cette molécule. Dans la PR, le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparables au MTX et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication.

Mécanismes d'action. Le léflunomide est une molécule immunomodulatrice originale. C'est un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, le A 77 1726. Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déshydrogénase, une enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à

multiplication rapide et, en particulier, des lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. Les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunosuppression induite par la molécule. [38]

Métabolisme. La demi-vie du métabolite actif est longue, de l'ordre de 15 et 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. Le léflunomide persiste pendant environ 2 ans dans l'organisme car la molécule est réabsorbée dans un cycle entérohépatique. La réabsorption peut être interrompue par l'utilisation de cholestyramine ou de charbon activé. L'activité de la molécule est proportionnelle à sa concentration sérique à l'équilibre. Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de léflunomide, cette concentration est atteinte en 2 à 3 mois. L'utilisation d'une dose de charge (100 mg j⁻¹ pendant 3 jours) permet d'obtenir plus rapidement la dose efficace.

Efficacité du léflunomide dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'efficacité du léflunomide dans la polyarthrite a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées, versus placebo. [39, 40] L'efficacité de la molécule apparaît globalement comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine. L'efficacité se traduit par une diminution significative des paramètres d'activité de la maladie et des indices fonctionnels. L'efficacité du traitement sur la progression des lésions radiologiques a également été bien démontrée dans des études contrôlées contre placebo de 6 à 12 mois. [22, 23] L'efficacité du léflunomide a été observée chez les polyarthrites d'apparition récente ou tardive. [40]

Le taux de maintenance thérapeutique reste encore, du fait de la commercialisation relativement récente de la molécule, mal connu. Le taux de maintenance du léflunomide dans la PR a été comparé au MTX et aucune différence significative entre les deux molécules n'a été rapportée à 2 ans, avec 85 % de patients sous léflunomide et 79 % sous MTX. [23] La comparaison à 2 ans de la maintenance thérapeutique du léflunomide avec la sulfasalazine montre une discrète supériorité du léflunomide sur la réponse ACR 20 et sur l'amélioration du HAQ. [41] Pendant plus de 4 ans (4,6 ans en moyenne), 214 polyarthrites rhumatoïdes traitées par léflunomide ont été suivies. Le léflunomide a été continué chez plus de 75 % des patients, avec une fréquence de répondeurs ACR 20, 50 et 70 à 4 ans de respectivement 69,2, 43 et 19,6 %. [42] Dans ce travail, 4,2 % des patients ont arrêté le traitement pour inefficacité et 9,3 % pour effets indésirables. La progression radiologique après 5 ans de traitement par léflunomide avait également diminué de façon significative par rapport à celle observée avant le traitement chez 128 patients. [43]

Effets secondaires. Dans les premières études cliniques qui ont conduit à la commercialisation de la molécule, la fréquence des arrêts pour inefficacité ou intolérance était globalement identique à celle des traitements comparateurs utilisés, la sulfasalazine et le MTX. [44] Les effets indésirables surviennent le plus souvent dans les 6 premiers mois et semblent favorisés par l'utilisation de la dose de charge. [45]

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs, avec en particulier, des *diarrhées*, qui apparaissent chez environ 17 % des patients, le plus souvent dans les 3 premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, ces diarrhées s'améliorent spontanément ou sous traitement symptomatique. Leur méca-

nisme reste mal connu, mais pourrait être secondaire à l'action de la molécule sur le cycle cellulaire de l'épithélium gastro-intestinal. [46]

Des pertes de poids peuvent survenir, associées ou non aux troubles digestifs. La cause de ces pertes de poids n'est pas connue.

Une hypertension artérielle (HTA) a été observée chez environ 10 % des patients. Il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une hypertension artérielle latente, ou plus rarement (2 à 5 % des cas) d'une HTA d'apparition récente, pouvant être favorisée par l'utilisation concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Une alopecie réversible ou des manifestations cutanées à type de rash sont fréquentes, observées chez environ 10 % des patients. Les atteintes cutanées sont le plus souvent modérées et réversibles.

La fréquence des infections sous léflunomide reste faible, identique à celle observée chez les patients sous placebo. Aucune augmentation du risque opératoire liée à des complications infectieuses n'a été rapportée avec le léflunomide.

Dans les études cliniques, 18 à 28 % des patients ont présenté une cytolysé hépatique, le plus souvent modérée. Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale était observée chez 4 % des patients. [15] À partir de 2001, des cytolyses hépatiques sévères ont été rapportées, avec quelques rares cas de nécroses hépatocellulaires, dont 15 cas mortels. [47] Bien que l'imputabilité n'ait pas été démontrée, ces observations ont jeté un trouble sur la tolérance du léflunomide et les observations des hépatites sous léflunomide ont été soigneusement analysées. [46, 48] La toxicité hépatique de la molécule est favorisée par les comédications et les pathologies hépatiques associées. Les hépatites sous léflunomide apparaissent chez environ 2 à 4 % des patients. L'élévation des transaminases est le plus souvent modérée, inférieure à trois fois la normale, et elle est réversible avec une diminution, voire un arrêt du traitement. La fréquence des hépatites cytolitiques graves est en fait faible, estimée à 14 pour 100 000 patients-année et celle des hospitalisations pour hépatite cytolitique sévère est estimée à 0,02 % des patients traités. La fréquence des hépatites cytolitiques semble diminuer avec une surveillance biologique adaptée.

Des pancytopenies, des neuropathies périphériques, des vascularites ont été décrites mais restent exceptionnelles. Des pneumopathies interstitielles et un lupus cutané induit ont également été observés.

La molécule est tératogène. L'utilisation du léflunomide oblige à l'utilisation d'une contraception efficace chez l'homme et chez la femme. Un désir de grossesse nécessite d'attendre 2 ans ou plus que la molécule soit éliminée ou, plus simplement, de réaliser une procédure de wash-out par la cholestyramine (3 g × 3 j⁻¹ pendant 11 jours). La molécule ne semble pas diminuer la fertilité.

Mode d'emploi, surveillance. La posologie habituelle comprend un traitement d'attaque de 100 mg j⁻¹ pendant 3 jours, suivi d'une dose d'entretien de 20 mg j⁻¹. En pratique courante, l'utilisation du léflunomide sans dose de charge est de plus en plus pratiquée, au prix de l'apparition un peu plus longue de son efficacité. [49] L'utilisation d'une dose de 10 mg j⁻¹ a montré une efficacité non différente de la dose de 20 mg. L'utilisation de doses supérieures à 20 mg j⁻¹ a été peu étudiée. Dans une étude en ouvert, 11 PR actives malgré un traitement de 3 mois par léflunomide 20 mg j⁻¹, ont reçu 40 mg j⁻¹ sur une période moyenne de 4,4 mois, la dose de 40 mg a été poursuivie chez cinq patients avec deux rémissions. Deux patients ont arrêté pour inefficacité et quatre pour des effets indésirables modérés, réversibles à l'arrêt ou à la diminution des doses. Une utilisation séquentielle de 100 mg par semaine a également fait l'objet d'une étude en ouvert de 24 semaines chez 50 PR et semble d'une efficacité et d'une tolérance identiques à la posologie de 20 mg j⁻¹. L'intérêt et la tolérance de ces modifications de posologie restent cependant à démontrer. [49]

Une surveillance clinique (pression artérielle) régulière et de l'hémogramme-plaquettes et des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois est recommandée (Tableau 1).

Si les recommandations d'utilisation du léflunomide ne conseillent pas l'association de la molécule avec d'autres traitements de fond, les travaux actuels montrent que le léflunomide peut être, en fait, associé à différentes molécules (MTX, sulfasalazine, anti-TNF, anakinra, abatacept), avec une surveillance clinique et biologique attentive. [49, 50]

En conclusion, dans la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine dans des polyarthrites évoluées ou débutantes. L'utilisation du léflunomide sans dose de charge permet d'obtenir une meilleure tolérance de la molécule. L'association du léflunomide aux biothérapies voire à d'autres traitements de fond, et en particulier le MTX, est possible, mais nécessite une surveillance attentive des transaminases et de la numération-formule sanguine. Le léflunomide a également fait la preuve de son efficacité dans le rhumatisme psoriasique et représente dans cette indication, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, une alternative au MTX ou un traitement de première intention.

Sulfasalazine

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. Cette molécule très ancienne, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® a surtout été utilisée dans le traitement des entérocopathies inflammatoires et a déjà été testée il y a de très nombreuses années avec succès dans la PR. Ce n'est que depuis le début des années 1980 que par analogie avec son effet dans les entérocopathies inflammatoires, la sulfasalazine a été évaluée avec succès dans la PR puis dans les spondylarthropathies.

Mécanisme d'action. Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu. C'est la sulfapyridine qui est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des immunoglobulines A (IgA) sécrétées. Cette dernière pourrait être secondaire à l'action antibactérienne de la sulfapyridine. De plus, cette molécule inhibe in vitro l'activité *natural-killer*. Ce produit pourrait avoir aussi une action sur la synthèse des immunoglobulines et des radicaux libres. Il a été montré in vitro que la sulfasalazine diminue le chimiotactisme des polynucléaires.

Métabolisme. Après administration orale, la sulfasalazine est absorbée par l'intestin grêle à raison de 10 à 30 %. Elle est scindée par les bactéries coliques en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et est éliminée dans les urines après avoir subi une acétylation hépatique. Chez les acétylateurs lents, la demi-vie de la molécule est allongée. L'acide 5-aminosalicylique a une action essentiellement digestive. Il est éliminé dans les selles.

Efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide. [41, 51] Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois. Si l'effet clinique à 1 an paraît globalement comparable à ce qui est constaté avec le MTX et le léflunomide, il y a fréquemment avec la sulfasalazine un échappement thérapeutique expliquant notamment le taux de maintien thérapeutique faible, de 51 % à 1 an et de moins de 20 % à 5 ans. En revanche, l'effet sur la progression radiographique a été démontré, notamment au cours d'une étude versus placebo et léflunomide. [22, 52]

Effets secondaires. Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Apparaissant le plus souvent pendant la première année, ils sont à l'origine d'un arrêt de la sulfasalazine dans 25 à 37 % des cas. Les plus fréquents sont des effets secondaires digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois de vertiges ou de céphalées. Ils régressent après une diminution de la posologie. Une intolérance cutanée est rapportée dans 5 %

des cas : prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement syndrome de Lyell. Une leucopénie est observée chez 5 % des cas. Une agranulocytose a été rapportée dans 0,4 % des cas ; les thrombocytopénies sont rares, de même que la macrocytose qui est liée à l'effet antifolique de ce produit. Une hémolyse peut être observée, surtout chez des patients ayant un déficit en glucose 6-phosphodihydrogénase. D'autres effets secondaires ont été rapportés : hépatite parfois sévère (en général il s'agit d'une cytolyse ou d'une cholestase modérée), pneumopathie grave à éosinophiles ou de type alvéolite fibrosante, apparition d'anticorps antinucléaires, anti-ADN, exceptionnellement lupus induits, oligospermie. Cette dernière est fréquente (70 % des cas) et régresse à l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité à type d'éruptions cutanées, de fièvre avec éosinophilie sont possibles.

Mode d'emploi, surveillance. La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500 mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2^e semaine, 3 comprimés par jour la 3^e semaine, 4 comprimés (2 g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémisants. La surveillance est clinique et biologique, comportant hémogramme avec plaquettes tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6^e mois puis de manière plus espacée par la suite. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il est utile.

Antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse (APS) ont été utilisés depuis longtemps dans la PR comme dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la maladie lupique ou d'autres connectivites. On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg kg⁻¹ j⁻¹ soit 2 comprimés (400 mg j⁻¹). Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg kg⁻¹ j⁻¹ soit 2 à 3 comprimés.

Mécanisme d'action. Le mode d'action des APS reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres. De plus, ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont aussi un effet immunosupresseur. En effet, la chloroquine peut inhiber in vitro les réponses lymphocytaires aux mitogènes. L'action des APS rejoint donc celle des sels d'or car elle semble intéresser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés. Par ailleurs, la chloroquine est capable d'inhiber sélectivement la libération d'interleukine 1 (IL1) par les monocytes, même à très faible concentration, et de freiner la synthèse des prostaglandines E2 par la synoviale.

Efficacité. L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées.^[53] Une méta-analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant, cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR, ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives.^[52]

Effets secondaires. Dans l'ensemble, les APS sont bien tolérés.^[2] Des effets indésirables mineurs nécessitant, rarement, l'interruption du traitement sont notés dans 10 à 20 % des cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash divers), nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles). Lorsque le traitement est prolongé, on peut observer des troubles cutanés : coloration brunâtre des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage et du lit des ongles. Une alopecie discrète est possible. Les effets indésirables neurologiques sont exceptionnels. Il s'agit de neuromyopathies lentement progressives, s'accompagnant d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéotendineux avec, à la biopsie musculaire, un aspect vacuolaire des

fibres musculaires évocateur. Cette neuromyopathie régresse à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables hématologiques sont rares : leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique.

Les complications oculaires des APS constituent le seul effet indésirable préoccupant. Les troubles de l'accommodation liés à la neurotoxicité du produit sur les corps ciliaires s'observent à fortes doses et sont complètement réversibles, de même que les dépôts cornéens. Ces effets indésirables ne constituent pas des contre-indications à la poursuite du traitement mais une simple adaptation. En revanche, la rétinopathie liée aux APS peut entraîner une baisse ou une perte définitive de la vision, en fait exceptionnelle, depuis l'instauration d'une surveillance ophtalmologique régulière et l'utilisation de plus faibles posologies. La rétinopathie liée aux APS est en effet dose-dépendante et est également liée à l'âge. L'atteinte de la rétine et de la macula peut être sévère et définitive. La rétinopathie peut apparaître sans manifestation fonctionnelle, ce qui explique la nécessité de bilans ophtalmologiques répétés. Cependant, certains signes subjectifs comme une difficulté à lire ou surtout une anomalie de la vision des couleurs notamment du rouge, peuvent être des symptômes révélateurs. Au fond d'œil, la macula est anormale : il s'agit de modifications pigmentaires sous forme de fines granulations, constituant parfois l'aspect en œil-de-bœuf évocateur.^[54]

Mode d'emploi, surveillance. Il faut prévoir un examen ophtalmologique avant de débiter le traitement par APS. Il est recommandé classiquement d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les 6 à 18 mois selon la présence ou non de facteurs de risque (champ visuel central automatisé et vision des couleurs, éventuellement électrorétinogramme). Si le sujet est jeune et la posologie inférieure ou égale à 6 mg kg⁻¹ j⁻¹ d'hydroxychloroquine, cette surveillance semble pouvoir être espacée.^[54]

Sels d'or

Jusqu'au milieu des années 1980 et l'avènement du MTX, les sels d'or injectables ont été le traitement de référence de la PR.^[2] C'est Forestier, en 1929, qui a découvert leur intérêt dans cette maladie. La mise à disposition de produits plus efficaces et mieux tolérés a relégué les sels d'or au second plan. Leur utilisation est devenue rare, réservée à certains cas particuliers par exemple lorsque les nouveaux traitements sont contre-indiqués. En France, le produit utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30 % d'or (Allochrysin®). L'aurothiomalate de sodium ou myocrysin (contenant 50 % d'or) est commercialisé en Grande-Bretagne, au Canada et aux États-Unis. Un sel d'or oral, l'auranofin a également été commercialisé (Ridauran®), la posologie conseillée était de 6 mg j⁻¹ soit 2 comprimés. L'efficacité clinique limitée et les effets secondaires supérieurs aux sels d'or injectables n'ont jamais justifié l'utilisation pratique de ce produit. D'utilisation empirique, la mécanique d'action des sels d'or n'a jamais été clairement montrée.

Efficacité. L'efficacité des sels d'or, essentiellement empirique au début, a ensuite été démontrée par des études contrôlées. La réponse thérapeutique est cependant tardive, rarement avant 3 à 4 mois de traitement. Le maintien thérapeutique est relativement faible surtout du fait de la fréquence des effets secondaires, et inférieur à 20 % à 2 et à 5 ans si des rémissions sous sels d'or ont été décrites. En revanche, les sels d'or, même si certaines études le suggèrent, n'ont jamais montré de manière claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR.

Effets secondaires. Les effets secondaires des sels d'or constituent un facteur limitant de leur utilisation. Ils sont fréquents (environ un tiers des cas) mais rarement graves.^[2, 3] Ils justifient l'arrêt du traitement plus d'une fois sur deux. Ils sont, aux faibles doses utilisées, plutôt de cause immunoallergique que toxique.

Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents (environ 60 %). Révélés par un prurit persistant, ce sont des éruptions maculeuses ou papuleuses diverses, parfois diffuses. Le lichen aurique est rare mais rebelle. L'érythrodermie aurique généralisée constitue un accident cutané grave. Certaines dermites sont exfoliatrices, bulleuses ou peuvent ressembler à un psoriasis.

Lorsque les traitements sont très prolongés, une coloration grise ardoisée de la peau (chrysiase ou chrysoxyanose) peut s'observer. Elle n'entraîne aucun trouble. Une stomatite est observée dans 7,5 à 13,4 % des cas. Elle peut être associée à une éruption cutanée. Elle est souvent très douloureuse, invalidante et persistante. Des effets secondaires rénaux sont notés dans 10 à 20 % des cas. Il s'agit d'une protéinurie, parfois importante, constituant un véritable syndrome néphrotique. La biopsie rénale montre qu'il s'agit d'une glomérulonéphrite extramembraneuse, plus rarement mésangiale ou à lésions glomérulaires minimes. Parfois, ce sont des tubulopathies isolées. Le pronostic est favorable, la guérison de l'atteinte rénale survenant sans séquelle après l'arrêt du traitement en quelques mois à 1 an. En pratique, l'apparition d'une protéinurie persistante sous sels d'or nécessite impérativement l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables hématologiques sont classiques sous sels d'or : l'éosinophilie n'est pas exceptionnelle (5 % des cas) et précède parfois les intolérances cutanéomuqueuses. L'agranulocytose et la thrombocytopenie sont rares. Quelques cas d'aplasie médullaire, parfois mortels, ont été publiés. D'autres effets secondaires plus rares mais parfois graves ont été décrits tels que l'atteinte pulmonaire. Celle-ci se traduit par des bronchiolites oblitérantes ou par une fibrose interstitielle diffuse d'apparition parfois très brutale. Elle se manifeste par une dyspnée, de la toux, parfois de la fièvre (20 % des cas). La radiographie pulmonaire objective un syndrome interstitiel bilatéral sans adénopathie hilare ; l'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome restrictif. Il existe un syndrome biologique inflammatoire avec hyperleucocytose et souvent hyperéosinophilie. L'évolution est favorable après interruption des sels d'or et corticothérapie massive mais quelques décès ont été rapportés. Les hépatites liées aux sels d'or sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cholestatique. Une entérocolite a été décrite. Elle peut être extrêmement grave, aboutissant à une véritable desquamation de l'ensemble du côlon. Exceptionnellement, des complications neurologiques à type de polynévrite ou de polyradiculonévrite avec dissociation albuminocytologique ou une chorée fibrillaire de Morvan ont été signalées. Ces incidents régressent à l'arrêt du traitement. Des dépôts auriques cornéens sont observés chez pratiquement tous les patients. Ils sont asymptomatiques. La tératogénicité des sels d'or a été démontrée chez l'animal. Chez l'homme, quelques cas de malformation fœtale ont été rapportés mais aussi de nombreuses grossesses normales. Cependant, les sels d'or, traversant la barrière fœtoplacentaire et étant retrouvés dans le lait maternel, sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Mode d'emploi, surveillance. Les modalités d'utilisation des sels d'or reposent sur l'empirisme. En pratique, aujourd'hui, l'Allochryrine[®] est utilisé chez l'adulte à raison d'une injection par semaine de 0,05 g, deux au total puis une injection hebdomadaire de 0,10 g, pour atteindre une dose totale de 2 à 3 cg kg⁻¹, soit, pour un adulte de 60 kg, environ 1,20 à 1,80 g. Certains préconisent de rester à la posologie de 0,05 g par injection et d'atteindre une dose totale plus faible de l'ordre de 1 g. Lorsque le résultat clinique est obtenu, une chrysothérapie d'entretien est réalisée par 0,05 ou 0,10 g d'Allochryrine[®] toutes les 3 à 4 semaines. Ce traitement est maintenu tant qu'il est toléré et efficace.

Certaines contre-indications de la chrysothérapie doivent être respectées : néphropathies, troubles de la crase sanguine, dermatose évolutive, maladie lupique, grossesse, allaitement. La surveillance du traitement par les sels d'or est clinique et biologique : recherche de protéinurie à la bandelette avant chaque injection, contrôle de l'hémogramme complet avec plaquettes au minimum une fois par mois.

D-pénicillamine et tiopronine

La D-pénicillamine (DP) (Trolovol[®]) et la tiopronine (Acadione[®]) sont des dérivés sulfhydrylés. Ils ont été utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990 et sont actuellement rarement prescrits dans la PR en raison notamment de la fréquence de leurs effets secondaires. [2, 3] La DP se prescrit habituellement à 600 mg j⁻¹ (2 comprimés) et la tiopronine à 1 g j⁻¹ (4 comprimés), voire 1,5 g (6 comprimés). L'efficacité clinique pour ces deux produits a été démontrée

dans des études contrôlées contre placebo. L'effet thérapeutique est retardé et n'apparaît qu'après 3 à 6 mois de traitement. La maintenance thérapeutique est relativement faible, de l'ordre de 50 % à 1 an et moins de 20 % à 5 ans. Ces médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité sur la progression radiologique de la PR.

Les effets secondaires sont fréquents. Ils apparaissent surtout dans les 18 premiers mois de traitement. Ils comportent des effets cutanés ou muqueux (prurit, rashes, toxidermie, alopecie), des effets digestifs (dyspepsie, nausée, agueusie, stomatite), des effets rénaux se manifestant par une protéinurie, voire un syndrome néphrotique en rapport histologiquement avec une glomérulonéphrite extramembraneuse. Plus rarement, il s'agit d'accidents hématologiques rares mais graves (leucopénie, thrombopénie, aplasie médullaire), de complications respiratoires à type surtout de bronchiolite oblitérante particulièrement grave ou encore d'effet secondaire hépatique (hépatite cholestatique). Ces dérivés sulfhydrylés peuvent induire certaines maladies auto-immunes pouvant être très sévères. Il peut s'agir d'une myasthénie, d'un pemphigus, d'un syndrome de Goodpasture, de polymyosite, de lupus induit ou plus simplement d'anticorps antinucléaires, voire d'une biologie lupique. Une surveillance clinique et biologique est indispensable (Tableau 1).

Ciclosporine

La ciclosporine (Néoral[®]) est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, interféron γ etc.).

La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg kg⁻¹ j⁻¹ en deux prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg kg⁻¹ j⁻¹ en fonction de la tolérance rénale.

La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo. [55] Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR. [24]

Les effets indésirables sont fréquents, notamment sur le plan rénal et justifient une surveillance stricte de la fonction rénale et de la pression artérielle (Tableau 2). En dehors de l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont : l'hypertrichose dose-dépendante, une neurotoxicité, une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. Le risque de lymphome pour les patients atteints de PR serait faible ou nul.

Autres médicaments immunosuppresseurs

L'azathioprine (Imurel[®]) est prescrite à la posologie de 2 à 3 mg kg⁻¹ j⁻¹. Des agents alkylants tels que le cyclophosphamide (Endoxan[®]) le sont à la posologie de 750 mg/m² en perfusion i.v. ou le chloraminophène (Chlorambucil[®]) à la posologie de 0,1 à 0,2 mg kg⁻¹ j⁻¹ par voie orale. [2, 56]

Ces médicaments sont essentiellement réservés actuellement aux manifestations extra-articulaires de la PR réfractaire aux autres traitements. L'azathioprine peut également être utilisée en association aux anti-TNF à la place du MTX.

Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique stricte en raison notamment des risques hématologiques infectieux sévères, voire du risque oncogène pour les agents alkylants.

Associations de traitements de fond

Les associations de traitements de fond ont été proposées pour améliorer l'efficacité des monothérapies, notamment en cas de réponse partielle. La tolérance de ces associations a paru satisfaisante, en revanche, les résultats ont paru initialement décevants quant à l'efficacité. [57]

Certaines études comparatives ont cependant rapporté l'intérêt des associations MTX-ciclosporine, MTX-Imurel[®] ou MTX-sulfasalazine-hydroxychloroquine dans les PR établies. [24, 58] Dans la PR débutante, alors que l'association MTX-sulfasalazine ne paraissait pas probante par rapport à une monothérapie, l'association MTX-sulfasalazine et corticoïdes (plus ou moins hydroxychloroquine) a montré, dans des études

prospectives contrôlées, une supériorité sur les données cliniques et surtout radiographiques par rapport à une monothérapie avec une tolérance satisfaisante. [12, 59-62] Enfin récemment, l'association MTX-léflunomide s'est avérée significativement supérieure à la monothérapie chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX ou insuffisamment répondeurs au léflunomide. [49, 63-65] De même, il est parfaitement démontré actuellement que l'addition d'un traitement de fond, notamment le MTX, à un traitement biologique est supérieure à la biothérapie utilisée en monothérapie sur l'efficacité clinique à 1 an ou 2 ans, sur l'induction de rémissions et peut-être aussi sur le contrôle de la progression radiographique. [30, 66] Le MTX apparaît comme le médicament d'ancrage pour toutes ces associations thérapeutiques qui sont actuellement considérées globalement d'efficacité supérieure aux monothérapies. [31] Le léflunomide ou l'azathioprine ont également été associés à l'infliximab, à l'adalimumab, à l'anakinra ou à l'abatacept [50]; la tolérance et l'efficacité paraissent similaires à l'association MTX-biothérapie.

Traitements biologiques

Au cours des vingt dernières années, les connaissances immunopathologiques ont fait des progrès considérables dans la PR ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées. [67] À partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique importante.

Anti-TNF α

TNF α et polyarthrite rhumatoïde. Le TNF α fait partie, au même titre que l'interleukine 1 (IL1), l'IL6, ou l'IL18, des cytokines à action pro-inflammatoire. Les cellules sécrétrices du TNF α sont surtout les macrophages, mais également les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, voire les lymphocytes B ou T. L'action biologique du TNF α et l'activation de la cellule cible nécessitent la liaison de la cytokine avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75. Ces récepteurs membranaires existent également à l'état soluble et sont actuellement considérés comme des inhibiteurs naturels du TNF α dont ils peuvent diminuer la biodisponibilité en se complexant avec lui. [68] Le TNF α joue un rôle important pour le développement du système immunitaire, l'organisation morphologique de la rate et des ganglions lymphatiques et la régulation lymphocytaire T et B. Il joue un rôle dans la prévention des infections et a de multiples propriétés immunomodulantes et pro-inflammatoires. C'est un médiateur précoce de l'inflammation avec des effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles. Ainsi, le TNF α augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, stimule l'angiogenèse et a une action procoagulante, en diminuant la thrombomoduline. Il active les lymphocytes T, les neutrophiles et les macrophages. Il induit la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes. À ce niveau, il favorise, dans l'articulation, la constitution du pannus synovial et la sécrétion par ces cellules d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. Il peut agir également sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. Le TNF α induit également la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL1, l'IL6, le *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), l'IL8. Il agit en synergie avec l'IL1 sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire. Le TNF α peut également induire la synthèse de chémokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique ou les ions superoxydes. À l'état physiologique, le TNF α est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNF α qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL4, l'IL10, l'IL13. Une rupture de la balance de cet équilibre peut induire des processus pathologiques. À travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans

Tableau 4.

Les différents traitements anti-tumor necrosis factor (TNF) actuels.

Anticorps monoclonaux	Récepteurs solubles
CA2 – infliximab*	TNF p 75 – IgG1 étanercept*
D2E7 adalimumab*	TNF p 55r – IgG1
CDP – 870° (antiFAB frag PEG)	PEGs TNR-RI° (p55)
CNT0148 – golimumab°	

* Médicament commercialisé. ° Molécule en développement.

de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et antitumorale, l'hématopoïèse, l'apoptose.

Les mécanismes physiopathologiques de la PR sont complexes. [67] On peut schématiquement distinguer trois phases, une phase d'initiation où interviennent notamment des facteurs d'environnement et l'activation du système immunitaire, une phase de recrutement et d'inflammation débutant par une néoangiogenèse, le recrutement et l'activation de lymphocytes T, de macrophages et probablement d'autres cellules présentatrices d'antigènes, conduisant notamment à un déséquilibre dans l'équilibre des cytokines et à un excès de cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF α , l'IL1, l'IL6, l'IL8, l'IL18. [1] Cela a pour conséquence le développement de l'inflammation et de la synovite rhumatoïde et peut induire une troisième phase qui est celle de la prolifération synoviale et de la destruction cartilagineuse et osseuse. Celle-ci fait toute la caractéristique de la PR et met en jeu d'autres processus tels qu'une diminution de l'apoptose synoviale, la production de métalloprotéases, l'activation de voies de signalisation intracellulaire, l'activation du système RANK-RANK-ligand conduisant à l'ostéolyse. Le rôle majeur du TNF α dans la PR a été d'abord démontré dans des modèles in vitro et dans des modèles animaux, [69] amenant l'équipe de Maini, à Londres, à utiliser en 1993, un anticorps monoclonal anti-TNF α chez l'homme. [70]

Différents inhibiteurs du « tumor necrosis factor » α . De nombreuses molécules sont capables de moduler de manière non spécifique le TNF α , telles que la thalidomide, la pentoxifyline, voire les corticoïdes ou le MTX. Les développements thérapeutiques actuels utilisent cependant des molécules spécifiques qui sont soit des anticorps monoclonaux anti-TNF α , soit des récepteurs solubles de la cytokine (Tableau 4).

Infliximab. L'infliximab (Remicade®) est un anticorps chimérique anti-TNF α , IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF α trimérique et dont la demi-vie est de 8-9,5 jours. L'infliximab est actuellement indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active, lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée et chez les patients ayant une PR active, sévère et évolutive de l'adulte, non précédemment traitée par le MTX ni les autres DMARD. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le MTX.

Dans la PR, les excellents résultats cliniques et biologiques de la première étude ouverte testée chez l'homme et réalisée chez 20 patients atteints de PR, suivis ensuite pendant 8 semaines, ont été confirmés par d'autres travaux effectués en double aveugle contre placebo. [71] Les posologies initiales étaient comprises entre 1 et 10 mg kg⁻¹ d'anticorps CA2. Les résultats cliniques ont été spectaculaires, avec un pourcentage de répondeurs compris entre 44 et 79 % selon la posologie, dans le groupe infliximab, alors qu'il y avait moins de 10 % de répondeurs dans le groupe placebo. Le délai d'amélioration clinique a varié selon la dose entre 2 et 8 semaines. Cependant, la durée de l'effet thérapeutique a diminué au fil du temps, en rapport avec l'apparition d'anticorps dirigés contre l'anticorps monoclonal (ACA). Cet inconvénient a pu être prévenu par l'association à l'infliximab de MTX à faible posologie (7,5 à 10 mg par semaine).

L'étude ATTRACT (*Anti-TNF-Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy*) a démontré l'efficacité clinique et radiographique de l'infliximab en association avec le MTX dans le traitement de la PR. [72, 73] Cette étude de phase III randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, a été effectuée chez des patients atteints de PR, insuffisamment améliorés par le

MTX. Quatre cent vingt-huit patients ont été inclus et ont été divisés en cinq groupes : un groupe a reçu du MTX associé à un placebo, les quatre autres groupes ont reçu l'association MTX-infliximab, à une dose de 3 ou de 10 mg kg⁻¹ ; après les trois premières perfusions d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, deux groupes ont reçu une des doses toutes les 4 semaines et les deux autres groupes toutes les 8 semaines. L'efficacité de l'association MTX-infliximab a été nettement démontrée par rapport au MTX seul, avec une réponse clinique très rapide, observée dès la 2^e semaine, augmentant jusqu'à la 6^e semaine et un peu moins par la suite. Au bout de 1 an de traitement, 42 à 59 % des patients recevant l'infliximab associé au MTX étaient considérés comme répondeurs aux critères ACR 20 versus 17 % des patients dans le groupe MTX seul. Des résultats aussi spectaculaires étaient obtenus si l'on adoptait les critères ACR 50 ou 70 avec, à 1 an, 33 % et 18 % respectivement de répondeurs dans le groupe infliximab versus 9 et 3 % dans le groupe MTX seul. Il n'a pas été observé de différences significatives en termes de réponse clinique entre les différents groupes infliximab, néanmoins, le groupe recevant 3 mg kg⁻¹ toutes les 8 semaines a semblé avoir des résultats légèrement inférieurs aux autres groupes. Parallèlement à l'amélioration des différents critères cliniques, il a été noté une amélioration biologique très rapide avec notamment une normalisation de la CRP dans les groupes infliximab dès la 2^e semaine, une amélioration fonctionnelle mesurée par le score HAQ et, enfin et surtout, une efficacité radiologique démontrée à 1 an. L'évaluation radiologique dans cette étude ATTRACT a été réalisée par le score de Sharp modifié par van der Heijde. Chez les patients traités par MTX seul, le score radiographique total augmentait en moyenne de 6,97 (médiane 4,0), alors que la variation dans les différents groupes infliximab était en moyenne de 0,55 (médiane 0,0). Ce ralentissement très significatif de la destruction articulaire a été identique dans les quatre groupes infliximab et intéressait aussi bien le score d'érosions que le score de pincements articulaires sur les mains et les pieds. Cette étude ATTRACT indique donc qu'un traitement par infliximab pendant 1 an pourrait stabiliser complètement la progression des lésions radiographiques sur les mains et les pieds.

L'étude ASPIRE a comparé l'infliximab à 3 ou 6 mg kg⁻¹ associé à du MTX avec du MTX seul. [74] Les patients n'avaient jamais reçu de MTX et avaient une PR active avec au moins un critère de sévérité (facteur rhumatoïde positif, érosion radiographique, CRP élevée). L'amélioration clinique a été significative, voire supérieure dans les groupes infliximab à 1 an que ce soit en termes d'ACR 20, d'ACR 50 ou d'ACR 70 par rapport au groupe recevant du MTX seul. Une amélioration similaire a été notée sur le score fonctionnel (HAQ) dans les groupes infliximab. Surtout, au cours de l'année de traitement, il n'y a pas eu de progression significative, dans les groupes infliximab, de la progression radiographique évaluée par le score de SHARP modifié alors que les patients du groupe MTX avaient une progression radiographique linéaire. La différence de progression radiographique dans tous les groupes infliximab et MTX était la plus nette chez ceux qui avaient les PR les plus actives (CRP élevée) ou les plus sévères (score radiographique élevé au début de l'étude).

Adalumimab. L'adalumimab ou anticorps monoclonal D2E7 (Humira®) est totalement humanisé. Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé en injection sous-cutanée (40 mg toutes les 2 semaines) en association au MTX ou en monothérapie. L'adalumimab est indiqué chez les patients ayant une PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate. L'adalumimab a fait l'objet d'un large développement clinique dans la PR comportant des études de phase 2 en monothérapie ou en association au MTX et quatre études pivots de phase 3 comportant une étude en monothérapie, deux études en association avec le MTX chez les répondeurs partiels au MTX et une étude d'association avec différents traitements de fond. Plus récemment a été réalisée une étude dans les PR récentes naïves de MTX et un observatoire, étude en pratique quotidienne sur 5 ans (étude ReACT et ReAlise).

L'étude ARMADA [75] a évalué le D2E7 chez 271 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX à une dose

de 12,5 à 25 mg par semaine. Cette étude en double aveugle sur 24 semaines a comporté quatre groupes : un groupe placebo et trois groupes avec D2E7 administré toutes les 2 semaines, à la posologie de 20, 40 ou 80 mg en sous-cutané. Au terme de l'étude, 47, 65 et 65 % des patients sont répondeurs ACR 20 aux posologies de 20, 40 et 80 mg de D2E7 respectivement, contre 14 % dans le groupe placebo. Dans le groupe 40 mg, 53 et 26 % des patients sont répondeurs ACR 50 ou 70 versus respectivement 8 et 4 % dans le groupe placebo. La réponse clinique dans le groupe anti-TNF a été rapide dès la deuxième injection. On observe également une amélioration du score HAQ à 24 semaines significativement meilleure que dans le groupe placebo. Une amélioration biologique parallèle aux critères cliniques a été constatée. L'étude STAR a confirmé l'efficacité de l'adalumimab 40 mg toutes les 2 semaines par rapport au placebo chez des patients recevant différents traitements de fond dont le MTX, le léflunomide mais également la sulfasalazine ou les antipaludéens de synthèse. [76] Il n'a pas été, dans cette étude, noté de différence en termes d'efficacité ou de tolérance lors de l'association avec le MTX ou avec un autre traitement de fond. L'inhibition de la progression radiographique a été clairement démontrée lors d'une étude de 1 an (étude DE 019) [77] comparant l'adalumimab 40 mg toutes les 2 semaines au placebo chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX et qui gardaient le MTX pendant la durée de l'étude. Les patients recevant l'association l'adalumimab-MTX n'avaient pas de progression significative pendant l'année de l'étude alors qu'il y avait une progression linéaire chez ceux recevant le MTX associé au placebo. Récemment, l'étude PREMIER, d'une durée de 2 ans, a été réalisée chez des patients atteints de PR récentes (ancienneté moyenne 0,7 ans) n'ayant jamais reçu de MTX et présentant au moins un facteur potentiel de sévérité (facteur rhumatoïde ou érosion radiographique). [30] Sept cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'adalumimab : 40 mg toutes les 2 semaines associé à du MTX, soit de l'adalumimab seul, soit du MTX seul. Au bout de 1 et 2 ans d'évaluation, il n'y a pas eu de différence significative sur la réponse clinique entre les deux groupes recevant un traitement en monothérapie, en revanche, l'association adalumimab-MTX a été significativement supérieure en termes de pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70. Il y a eu également significativement plus de rémissions à 1 an et à 2 ans (respectivement 43 et 49 %) dans le groupe association par rapport aux patients recevant une des deux monothérapies. L'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans les deux groupes adalumimab par rapport au MTX et significativement plus nette dans le groupe association.

CDP870 et golimumab. Le CDP 870 est un nouvel agent biologique anti-TNF α . Il s'agit d'un fragment Fab humanisé spécifique du TNF α et qui est lié à deux molécules de polyéthylène glycol (PEG). Une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo a évalué, sur 12 semaines, une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines de 50, 100, 200 ou 400 mg de CDP 870, chez 204 patients atteints de PR. Comme avec les autres anticorps anti-TNF, la réponse clinique a été spectaculaire avec, dans le groupe 400 mg, 60, 40 et 29 % de patients répondeurs ACR 20, 50 et 70 respectivement, ce qui était significativement supérieur au groupe placebo et autres doses thérapeutiques. La réponse clinique a été rapide dès la première semaine de traitement. [78]

Enfin, le golimumab (CNTO148) est un anticorps monoclonal humanisé administré à une injection sous-cutanée par mois. Ces deux anticorps sont en phase 3 de leur développement.

Etanercept et autres récepteurs solubles du TNF α . Les deux récepteurs solubles du TNF α , p55 et p75 ont été utilisés en thérapeutique. Le lenercept (récepteur soluble p55) a vu son développement arrêté précocement et le PEG sTNR-RI (onercept) (p55 également) est actuellement en cours d'évaluation et aucune donnée clinique n'est à ce jour disponible.

L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion comportant, d'une part, un fragment FC d'une IgG humaine et, d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF α ; sa demi-vie est de 70 heures. Il est utilisé en injection sous-cutanée à 25 mg 2 fois par semaine, en monothérapie ou en association au MTX. Il est indiqué chez les patients ayant une PR active de l'adulte

en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX et chez ceux ayant une PR sévère active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX. Plusieurs études contrôlées ont démontré l'efficacité clinique de l'éta-nercept dans la PR, globalement comparable à ce qui a été observé avec les autres anti-TNF. [29, 79, 80] Ainsi, dans une étude de doses versus placebo, sur 180 patients, Moreland et al. [79] ont obtenu, au bout de 3 mois de traitement, à la posologie maximale de 16 mg kg⁻¹, 75 % de patients répondeurs ACR 20 et 57 % de patients répondeurs ACR 50 versus respectivement 14 et 7 % dans le groupe placebo. Le résultat clinique est précoce et observé dès la fin de la 2^e semaine, il augmente jusqu'au 3^e mois et se maintient par la suite, puisque, dans un suivi en ouvert de cette même étude, a été observée, avec un recul de 2 ans, une maintenance thérapeutique de 79 %. Outre l'effet articulaire, l'éta-nercept aurait également, chez certains patients, un effet général avec diminution de l'asthénie, notamment. Dans une étude contrôlée versus MTX chez des PR récentes sur 1 an, l'éta-nercept s'est révélé plus rapidement efficace sur les critères de réponse classique de la PR que le MTX. [29] Dans la même étude, les auteurs ont montré une efficacité radiographique avec au bout de 1 an, une diminution du nombre d'érosions chez les patients traités par éta-nercept par rapport à ceux traités par MTX. [81] Chez les patients insuffisamment améliorés par le MTX pendant au moins 6 mois, une étude randomisée a été conduite versus placebo et a montré, au bout de 6 mois, que 71 % des patients recevant l'association éta-nercept-MTX, étaient répondeurs ACR 20 contre 27 % chez ceux recevant l'association MTX-placebo. [80] L'étude TEMPO est une étude de 1 an portant chez 682 patients atteints de PR active et ayant comparé l'effet de l'éta-nercept associé au MTX versus l'éta-nercept seul ou le MTX seul. [66] Si l'éta-nercept, utilisé en monothérapie, a été plus rapidement efficace que le MTX seul, après 6 mois et 1 an de traitement, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en monothérapie. En revanche, lorsque l'éta-nercept était associé au MTX, il y avait tout au long du suivi de 2 ans une différence d'efficacité significativement supérieure par rapport aux patients traités dans les deux groupes en monothérapie que ce soit en termes de pourcentage de patients répondeurs ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 ou sur le critère d'activité DAS. Dans cette étude, le pourcentage de patients en rémission à 1 an était de 35 % dans le groupe association soit plus du double de ce qui a été retrouvé dans les deux groupes en monothérapie. Enfin, l'effet sur la progression radiographique était spectaculaire sous éta-nercept puisqu'il n'y avait pas de progression significative lorsque l'éta-nercept était utilisé en monothérapie ou en association MTX et dans ce dernier groupe, il y avait même une tendance à une progression « négative » faisant actuellement parler d'une possibilité de réparation radiographique sous anti-TNF.

Effets indésirables des traitements anti-TNF.

Effets locaux. Les réactions locales concernent tous les anti-TNF administrés par voie sous-cutanée (éta-nercept, CDP870, anticorps D2E7). Elles sont fréquentes (10 à 50 %). Elles se traduisent par des douleurs, un prurit, une rougeur, voire un hématome au point d'injection. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament.

Effets généraux. Ces effets généraux se voient essentiellement avec l'infliximab, au moment ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion. Ces effets ont été observés chez 19 % des patients traités par infliximab au cours des études versus 8 % chez les patients traités par placebo. Il peut s'agir de céphalées, de fièvre, de frissons, de nausées, de réactions vagues, de prurit, d'urticaire, de réactions cardiopulmonaires. Ces manifestations surviennent le plus souvent lors de l'une des trois premières perfusions. Elles imposent rarement l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité retardées survenant 3 à 12 jours après la perfusion ont été observées dans une étude clinique chez des patients atteints d'une maladie de Crohn, après une période de 2 à 4 ans, sans traitement par infliximab.

Infections. Le TNFα joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux, les complications infectieuses représentent une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par traitement anti-TNF. L'évaluation de ce

risque infectieux doit faire partie des éléments du bilan préthérapeutique et de surveillance des anti-TNF et peut également représenter un facteur limitant de leur utilisation. Dans la plupart des études, il n'a pas été montré d'augmentation significative de la fréquence des infections ou de la fréquence des infections sévères dans les groupes traités par médicaments anti-TNF, que ce soit l'infliximab ou l'éta-nercept, par rapport aux groupes contrôles. [73, 75, 80] Cependant, il convient de rester très vigilant sur le risque de complications infectieuses car si leurs fréquences semblent relativement faibles, lorsqu'elles surviennent, elles peuvent être particulièrement sévères, pouvant même mettre en jeu le pronostic vital. Il faut craindre surtout le risque de complications bactériennes graves, il peut également s'agir d'infections virales ou mycosiques sévères ou encore d'infections opportunistes.

Ainsi, on a mis l'accent sur le risque de réactivation tuberculeuse chez les patients atteints de PR, traités par anti-TNF. [82] Cela a été initialement décrit chez les patients traités par infliximab mais a maintenant été rapporté avec tous les anti-TNF y compris avec l'éta-nercept, pour lequel la survenue de tuberculose pourrait être sensiblement moindre qu'avec les anticorps monoclonaux. Ces tuberculoses peuvent être particulièrement sévères et de diagnostic difficile avec notamment une plus grande fréquence des formes extrapulmonaires (plus de 50 % des cas). Ces tuberculoses seraient plus fréquentes en Europe et semblent apparaître précocement particulièrement avec infliximab (72 % des cas dans les trois premières perfusions, 94 % des cas dans les six premières). Cette rapidité d'apparition est moins nette avec l'éta-nercept. Cette différence associée à la fréquence moindre des tuberculoses sous ce dernier produit pourrait être le reflet d'un effet différent des deux médicaments sur les monocytes-macrophages, l'anticorps entraînant une lyse de ces cellules, complément-dépendante, après fixation sur le TNF et le récepteur soluble n'ayant pas cet effet. Des recommandations internationales [83] et en France des recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ont inclus le dépistage de la tuberculose dans le bilan préthérapeutique. [84] Des données récentes indiquent que, dans les essais thérapeutiques sur l'adalimumab, la fréquence de la tuberculose en Europe était de 1,3/100 patients/année avant le dépistage systématique et est passée à 0,27 depuis le dépistage. Une étude espagnole, également très récente, [85] montre, depuis le dépistage systématique, une réduction de 80 % de l'incidence des tuberculoses sous anti-TNF dans la PR avec un taux actuellement comparable à celui des PR non traitées par anti-TNF (0,09 cas pour 100 patients versus 0,564 avant le dépistage). Ce bilan comporte notamment la recherche par l'interrogatoire de tout antécédent susceptible de correspondre à une tuberculose ancienne pouvant avoir été non ou mal traitée, la réalisation systématique d'une radiographie de thorax et d'une intradermoréaction à la tuberculine. Si l'un de ces trois éléments est positif, le diagnostic de tuberculose latente est probable et il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux (en France, rifampicine-isoniazide pour une durée minimum de 3 mois ou isoniazide seul pendant 9 mois). Le traitement anti-TNF ne doit être débuté qu'au minimum 3 semaines après le début des antituberculeux.

Néoplasies. Le TNFα ayant un rôle dans la surveillance antitumorale, on pouvait craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes lymphoprolifératifs. Concernant les cancers solides, les données sont assez rassurantes puisque après quelques années d'utilisation, aucune étude n'a permis de démontrer formellement le risque d'induction ou de réactivation de cancer solide avec les différentes molécules anti-TNF sur le marché. [86] Concernant les lymphomes, différentes études indiquent que le risque de lymphome est plus élevé chez les patients atteints de PR traitée par anti-TNF que chez ceux ne recevant pas de biothérapie. [83] Cependant, le risque de lymphome étant augmenté dans la PR, notamment si celle-ci est sévère, il n'est actuellement pas possible de dire si le risque augmenté de lymphome observé sous anti-TNF est lié à l'utilisation de ces médicaments ou à une sévérité plus grande de la maladie ayant motivé la prescription d'un anti-TNF.

Immunogénicité et auto-immunité. Des anticorps dirigés contre l'infliximab ont été retrouvés chez 24 à 37 % des patients. Ces

patients sont plus susceptibles de développer des réactions au moment des perfusions. L'adjonction de MTX a permis de réduire de façon importante l'incidence de ces anticorps. Certains autoanticorps et notamment des anticorps anti-ADN natif ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Ces anticorps semblent plus fréquents sous infliximab que sous étanercept, mais ont très rarement des conséquences cliniques. De très rares cas de lupus induits ont été rapportés ; l'évolution clinique a été bénigne. On a mis également en évidence un risque de démyélinisation au cours des traitements anti-TNF α . Il s'agit de poussée de sclérose en plaques, de névrites d'optique ou de tableaux d'encéphalopathies. Les observations sont rares. Ces phénomènes paraissent contradictoires puisque le TNF α avait paru jusqu'à présent jouer un rôle physiopathologique possible dans la sclérose en plaques. Plusieurs mécanismes sont actuellement proposés.

Risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive parfois fatale ont été observés chez des patients ayant reçu de l'infliximab dans le cadre d'une étude de phase II. Il est donc proposé actuellement de ne pas initier de traitement anti-TNF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de stade III ou IV, d'arrêter le traitement chez des patients présentant une aggravation de l'insuffisance cardiaque préalable et de surveiller étroitement la fonction cardiaque chez les patients déjà traités par anti-TNF et présentant une insuffisance cardiaque stable.

Autres effets indésirables. Récemment, des cas d'augmentation des transaminases, de leucopénie ou de thrombopénie et de vascularites cutanées ont été rapportés.

Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF dans la PR.

Pourquoi des recommandations d'utilisation des anti-TNF dans la PR ? Si les traitements anti-TNF actuellement disponibles sont certainement les médicaments les plus efficaces dont on dispose dans le traitement de la PR, il existe actuellement un certain nombre d'inconnues ne permettant pas la généralisation de leur utilisation :

- il n'existe pas de données scientifiques suffisantes sur leur intérêt dans les PR débutantes (moins de 6 mois d'évolution) et en particulier il n'y a pas d'argument démontrant qu'ils sont supérieurs aux traitements conventionnels devant toute PR débutante ;
- il n'y a pas de donnée sur l'induction potentielle d'une rémission durable avec ces traitements. Ils apparaissent pour le moment essentiellement suspensifs, avec fréquente rechute lors de leur arrêt. La durée de traitement nécessaire et utile reste à définir ;
- la PR est une maladie très hétérogène avec des formes sévères mais également des formes tout à fait bénignes, [87] des formes actives inflammatoires et des formes « froides » érosives avec peu de synovite. Si les traitements anti-TNF sont certainement utiles dans les formes actives et sévères, il n'y a aucun argument pour actuellement indiquer ces médicaments dans les autres formes de la maladie ;
- les effets secondaires à long terme sont pour le moment inconnus, notamment sur le plan infectieux et néoplasique.

Enfin ces nouveaux médicaments ayant un coût direct très élevé, de 10 à 100 fois supérieur aux traitements conventionnels, le rapport coût/utilité du médicament doit être évalué pour chaque patient tant que ces médicaments n'ont pas montré que peut-être ils pouvaient être également un facteur de gain économique (diminution des actes chirurgicaux, diminution des hospitalisations, diminution des arrêts de maladie, diminution des incapacités au travail etc.). Des experts rhumatologues internationaux se sont réunis à plusieurs reprises pour proposer des recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF en sachant que ces propositions ne sont valables qu'en l'état des connaissances actuelles et sont amenées à être révisées périodiquement. [83, 88] En France, le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) et la Société française de rhumatologie ont proposé très récemment des recommandations d'utilisation des anti-TNF dans la PR et dans les spondylarthropathies qui sont en cours de publication et vont être prochainement sur le site Web de ces sociétés savantes.

Recommandations pour l'initiation d'un traitement anti-TNF. Les traitements anti-TNF doivent être prescrits en fonction du libellé d'autorisation de mise sur le marché (AMM) fourni pour chaque médicament par l'Agence Européenne et l'Afssaps. Conformément aux propositions des experts internationaux, ces médicaments doivent être proposés chez les patients ayant une PR certaine et ayant eu un échec à au moins un traitement de fond, dont le MTX utilisé suffisamment longtemps (3 mois) aux doses maximales tolérées (15 à 20 mg par semaine), cela en dehors de réactions d'intolérance et de contre-indications au MTX. [83, 88] Les anti-TNF ne doivent actuellement être proposés qu'en cas de PR active (et potentiellement sévère). Il a été proposé de définir une PR active en fonction du DAS, critère d'activité européen de la PR. [15] La notion de sévérité potentielle n'a pas pu être parfaitement définie car elle ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus mais elle peut être néanmoins appréciée à l'échelon individuel en fonction du degré de sévérité radiologique et du retentissement sur la qualité de vie. Tout traitement anti-TNF doit être initié et surveillé par un médecin ayant, d'une part, l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, y compris l'utilisation des substances immunomodulantes et ayant, d'autre part, l'expérience de l'évaluation des traitements de la PR en termes d'efficacité et de toxicité.

Même si l'adalimumab et l'étanercept peuvent être proposés en monothérapie, il est recommandé d'utiliser les trois anti-TNF actuellement disponibles en association avec le MTX. L'association avec d'autres traitements de fond de la PR est théoriquement possible mais non recommandée par les agences du fait de l'insuffisance de données scientifiques dans le domaine. Néanmoins, l'association infliximab ou adalimumab avec le léflunomide est actuellement bien documentée et fait de cette association une alternative à celle comportant du MTX. [50, 76]

En dépit des résultats intéressants d'études dans les PR récentes de moins de 3 ans d'évolution disponibles avec les trois anti-TNF, il n'est pas recommandé de proposer habituellement ces médicaments en première intention dans la PR débutante sauf cas particulier de grande sévérité. Néanmoins, une surveillance extrêmement étroite doit être proposée afin de justifier dès que possible une adaptation thérapeutique si la PR reste active ou témoigne de signes de sévérité particuliers. [1]

L'initiation d'un traitement anti-TNF nécessite, outre le respect de ces recommandations, un bilan préthérapeutique [89] comportant :

- un interrogatoire, un examen clinique et biologique, une radiographie du thorax et une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine afin de dépister les contre-indications et d'apprécier le risque infectieux ;
- le respect strict de ces contre-indications, qui sont détaillées dans les caractéristiques de chaque produit ;
- des radiographies des mains-poignets et des pieds au début et à intervalles réguliers (fonction de l'ancienneté de la PR) sont souhaitables pour évaluer l'effet structural articulaire à l'échelon individuel.

Recommandations pour la poursuite d'un traitement anti-TNF. La réponse thérapeutique aux agents anti-TNF doit être évaluée régulièrement. Ceci nécessite un « monitoring » régulier. La réponse thérapeutique doit être évaluée en fonction de critères validés comme ceux de l'EULAR. [15] Ceci nécessite une évaluation numérique du nombre d'articulations douloureuses à la pression, du nombre d'articulations gonflées, de la vitesse de sédimentation et/ou de la CRP et le plus souvent d'autres paramètres cliniques validés : l'évaluation globale de la maladie par le patient, l'évaluation globale par le médecin, la douleur (échelle visuelle analogique) et l'évaluation fonctionnelle (score HAQ). Il est inutile, coûteux et dangereux de poursuivre un traitement anti-TNF chez un patient non répondeur. En l'absence de réponse clinique (habituellement très rapide) après une période de 12 semaines, le patient doit être considéré comme non répondeur et le traitement arrêté. Si le patient est répondeur, une réévaluation est ensuite nécessaire toutes les 12 à 16 semaines. Les traitements anti-TNF doivent être également arrêtés en cas de survenue d'effets secondaires sévères. Bien que nous disposions d'un certain nombre d'études ouvertes, il n'y a

“ Conduite à tenir

Contre-indications à l'utilisation des traitements anti-TNF :

- infections évolutives ;
- infections chroniques ;
- antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée ;
- pathologie prédisposant aux infections (diabète non équilibré etc.) ;
- néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans) ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- maladies démyélinisantes – névrite optique ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- grossesse, allaitement.

pas actuellement de données suffisantes permettant de savoir si la non-réponse à un traitement anti-TNF implique l'absence de réponse à un autre anti-TNF. En conséquence, si l'état du patient le justifie, il paraît actuellement possible, en cas d'échec thérapeutique à un premier traitement anti-TNF, d'en envisager un deuxième, voire un troisième. Il est clair actuellement que les agents anti-TNF ne guérissent pas la PR et que leur arrêt est habituellement associé à une rechute de la maladie après une période variable. [90]

Utilisation pratique et surveillance des traitements anti-TNF. Ceci est abordé en détails dans les fiches du CRI (réf. : www.cri-net.com).

Infliximab. Dans la PR, l'infliximab est indiqué en perfusions intraveineuses d'une durée de 2 heures, à une dose de 3 mg kg⁻¹, suivies de perfusions supplémentaires de 3 mg kg⁻¹ aux semaines 2 et 6 après la première perfusion puis ensuite toutes les 8 semaines. En cas de réponse partielle à l'infliximab, une augmentation de la posologie à 5 mg kg⁻¹ par perfusion ou un rapprochement des perfusions toutes les 6 semaines sont souvent proposés avant de considérer le patient en échec thérapeutique. En cas de rémission, un espacement des perfusions peut être envisagé. Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 2 heures après chaque perfusion, en raison du risque d'effets indésirables. Des réactions aiguës d'hypersensibilité retardée peuvent en effet se développer au cours des 2 heures qui suivent la perfusion, particulièrement lors des premières cures thérapeutiques. Ces événements nécessitent, s'ils sont minimes, une diminution de la vitesse de perfusion et, s'ils sont plus importants, un arrêt temporaire ou définitif du traitement. Un équipement d'urgence doit être disponible pendant la perfusion et la période de surveillance. L'infliximab doit être administré associé au MTX à faible posologie. La réadministration de l'infliximab après un intervalle sans traitement de 15 semaines induit des réactions d'hypersensibilité retardée lors de l'utilisation dans la maladie de Crohn. L'effet de ce type de réadministration dans la PR est inconnu.

Étanercept. L'étanercept est indiqué à une posologie de 25 mg en injections sous-cutanées administrées deux fois par semaine. Les réactions allergiques sont rares et nécessitent généralement l'arrêt thérapeutique.

Adalumimab. L'adalumimab est indiqué à une posologie de 40 mg en injection sous-cutanée administrée toutes les 2 semaines. En cas de réponse partielle en monothérapie, il peut être proposé (rarement) d'effectuer des injections hebdomadaires.

Surveillance clinique et biologique des traitements anti-TNF. [89] La surveillance des traitements par anti-TNF doit être régulière, toutes les 4 à 8 semaines. Elle doit comporter une surveillance de l'efficacité clinique et radiographique, un dépistage clinique des effets secondaires et, pour certains, une surveillance de l'hémogramme plaquettes et des transaminases (de rares intolérances hématologiques ou hépatiques ont été récemment signalées). Les anticorps antinucléaires peuvent être induits par

les agents anti-TNF. En cas de positivité, la recherche d'une spécificité est nécessaire, notamment les anticorps anti-ADN natif. La positivité d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps antiphospholipides ne contre-indique pas l'initiation d'un traitement anti-TNF. En revanche, un traitement anti-TNF doit être interrompu en présence de signes cliniques de maladie auto-immune et notamment de maladie lupique. Une surveillance régulière des anticorps antinucléaires ne semble pas avoir de justification clinique.

Survenue d'infections au cours de traitements anti-TNF. En cas d'infection survenant au cours d'un traitement anti-TNF, il est recommandé d'arrêter celui-ci pendant toute la durée de l'infection et au moins 2 semaines après la guérison de celle-ci. La surveillance d'une infection grave peut nécessiter l'arrêt définitif du traitement.

Attitude pratique en cas d'intervention chirurgicale. En cas d'intervention chirurgicale programmée, il est conseillé d'arrêter le traitement anti-TNF 2 à 8 semaines avant la chirurgie et de le reprendre après cicatrisation.

Recommandations pratiques diverses. En fonction des données pharmacocinétiques, il n'y a pas d'ajustement posologique des anti-TNF nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients ayant des insuffisances rénales ou hépatiques modérées. Comme pour les autres agents immunomodulateurs, les vaccins vivants (bacille de Calmette et Guérin [BCG], varicelle, rougeole-oreillons-rubéole (ROR), fièvre jaune, typhoïde orale, poly-orale) ne doivent pas être administrés chez les sujets traités par anti-TNF. À noter qu'on ne dispose que de peu de données sur l'effet de la vaccination chez les patients traités par agent anti-TNF, en dehors de l'efficacité conservée de la vaccination antigrippale et antipneumococcique. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée jusqu'à présent avec les anti-TNF, en particulier pour les AINS, les corticoïdes, les antalgiques ou le MTX. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été à ce jour rapporté, chez l'animal ou chez l'homme au cours des traitements par infliximab, étanercept ou adalumimab, ces médicaments restent par principe contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement et une contraception efficace doit être simultanément proposée chez les femmes en période d'activité génitale.

Autres traitements biologiques

De nombreux autres traitements biologiques sont actuellement développés pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la prise en charge de la PR. Ces traitements biologiques ont des cibles variables qui peuvent être des cytokines (IL1, IL6, IL15...) ou d'autres médiateurs solubles ou des cellules comme le lymphocyte B ou le lymphocyte T. [91]

Anakinra. L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL1 (IL1 Ra). Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte. Il s'emploie sous forme d'injections sous-cutanées à 100 mg j⁻¹. Il a montré une efficacité satisfaisante mais moindre à la fois sur les signes cliniques et sur l'évolution radiographique que les anti-TNF. En revanche, sa tolérance, notamment sur le plan infectieux, est bonne. Il peut exister des réactions importantes aux points d'injection ou des réactions allergiques transitoires. Le risque oncogène paraît actuellement nul mais un nombre insuffisant de patients ont été traités de manière prolongée pour conclure. Du fait de son efficacité modérée, et de son coût proche des anti-TNF, ce médicament est actuellement peu utilisé et souvent réservé aux contre-indications aux anti-TNF. [92] D'autres médicaments inhibiteurs de l'IL1 sont actuellement en développement sans néanmoins de perspective de commercialisation à court terme.

Abatacept. L'abatacept ou CTLA4-Ig est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T. [93] Ce médicament, qui est actuellement proche de la commercialisation, a montré une efficacité clinique et radiographique très intéressante proche de celle des anti-TNF et, jusqu'à présent, une excellente tolérance y compris sur le plan infectieux. Il a même été montré que l'on pouvait obtenir une réponse clinique chez 50 % des patients ayant échoué aux anti-TNF. Enfin une association aux anti-TNF chez les patients insuffisamment répondeurs à ces médicaments semble également intéressante à

la fois sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. Ce médicament s'administre actuellement en perfusion intraveineuse mensuelle à 10 mg kg⁻¹. Une forme sous-cutanée est en développement.

Rituximab. Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il entraîne une cytotoxicité sur les lymphocytes B et est actuellement indiqué dans les lymphomes B. Des études récentes ont montré son intérêt dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie lupique et surtout la PR avec une efficacité importante chez les patients réfractaires en particulier aux anti-TNF. [94] Un effet suspensif pendant plusieurs mois a été noté chez les patients atteints de PR après seulement deux perfusions initiales. Il s'administre ainsi sous forme de deux perfusions à 1 g à 15 jours d'intervalle qui peuvent être éventuellement renouvelées en cas de rechute au bout de 1 an en moyenne. Le rituximab est systématiquement proposé en association à MTX, voire, en cas d'impossibilité, au cyclophosphamide (deux perfusions pendant le 1^{er} mois). Des réactions de type allergique au moment des perfusions sont possibles justifiant l'administration de 100 mg de méthylprednisolone avant chaque perfusion. Une indication dans la PR devrait être enregistrée prochainement.

Autres molécules en développement. Parmi les nombreuses autres molécules en développement, il faut signaler le tocilizumab (MRA) qui est un anticorps monoclonal inhibant le récepteur de l'IL6. Il a, à ce jour, montré une efficacité clinique dans la PR comparable à celle des anti-TNF mais au prix d'un certain nombre d'effets secondaires (effets généraux, réactions allergiques, augmentation du cholestérol et des triglycérides, et surtout infections) justifiant des études complémentaires actuellement en cours.

Parmi les autres molécules intéressantes en développement, il faut signaler un anticorps anti-IL15, des inhibiteurs d'autres voies de costimulation, des inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire, des inhibiteurs des récepteurs de chémokines etc.

Information du patient

L'information du patient est fondamentale dans les maladies chroniques et tout particulièrement dans la PR. L'information et l'éducation du patient atteint de PR ont fait récemment l'objet de recommandations françaises. [95] L'information doit être adaptée à chaque patient et varie en fonction du stade évolutif. Elle est en particulier très importante dès le début de la maladie et est adaptée ensuite en fonction de l'évolutivité et du vécu du patient de sa maladie.

Cette information est tout d'abord technique portant sur la maladie et son traitement. Concernant la maladie, il faut être prêt à répondre aux questions des patients qui ont actuellement de nombreux moyens d'information. Il faut également pouvoir expliquer ce que l'on sait de l'origine et de l'évolution potentielle. Il est très important d'expliquer les différentes possibilités thérapeutiques disponibles, les effets secondaires et la surveillance des médicaments, l'intérêt de la rééducation, des appareillages, des possibilités chirurgicales. L'information est également d'ordre psychologique, visant à dédramatiser la maladie et à aider le patient et son entourage à gérer la PR. Il faut limiter les interdits et maintenir autant que possible les activités de loisirs, l'activité professionnelle, l'insertion sociale en général, ce qui constituera souvent un appoint psychologique fondamental. Des informations sociales sont également très utiles. Elles sont au mieux données par l'assistante sociale et, là aussi, adaptées à chaque patient (affection de longue durée, travail à mi-temps thérapeutique, reclassement professionnel, invalidité partielle ou totale, allocation adulte handicapé etc.). Enfin, on informe le patient de l'existence d'associations de malades (Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde [ANDAR], l'Association française des polyarthritiques [AFP]). Ces associations jouent un rôle important dans l'information qu'elles peuvent diffuser mais le passage par ces associations se fait sur un mode volontaire de la part des patients et souvent après plusieurs années de maladie.

Il est maintenant devenu évident que les patients atteints d'une maladie chronique jouent un rôle fondamental dans la gestion de leur maladie et plusieurs études ont montré que des

programmes d'information et d'éducation visant à partager la gestion de la maladie entre soignant et soigné pouvaient avoir un impact sur le vécu d'une maladie et parfois sur le retentissement de celle-ci. [96, 97]

Traitements médicamenteux locaux

Des ponctions articulaires évacuatrices en particulier sur les grosses articulations doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations périarticulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfie du risque de rupture tendineuse.

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Il est préféré des produits retard, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrine®).

Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une *synoviorthèse*. [2, 3] Les synoviorthèses peuvent être soit isotopiques (yttrium 90, rhénium 196, erbium 169), soit très rarement chimiques car l'acide osmique est actuellement exceptionnellement disponible. Les synoviorthèses doivent être proposées précocement à un stade où les lésions radiographiques sont absentes ou peu évoluées. Ce traitement donne souvent d'excellents résultats volontiers prolongés. Ces derniers peuvent être améliorés en mettant l'articulation au repos strict pendant 2 à 3 jours. Le choix du produit radioactif dépend de l'articulation à traiter : l'yttrium est beaucoup plus pénétrant que les autres isotopes. Il est utilisé pour les grosses articulations tandis que le rhénium est employé pour le poignet et l'erbium pour les articulations digitales. La période de ces produits varie de 2,7 (yttrium) à 3,7 (rhénium) et 9,5 (erbium) jours. Les posologies sont de 5 millicuries d'yttrium pour les genoux et les hanches, 2 à 3 millicuries pour la cheville, l'épaule et le coude, 1 millicurie d'erbium pour les métacarpophalangiennes, 0,5 millicurie d'erbium pour les interphalangiennes proximales et 1 à 2 millicuries de rhénium pour le poignet. Il est possible, chez l'adulte jeune, d'utiliser les isotopes radioactifs car l'irradiation gonadique est faible. Néanmoins, les synoviorthèses de hanche sont évitées avant la quarantaine. L'acide osmique, qui était très utilisé chez le sujet jeune, l'est maintenant rarement car la disponibilité du produit est extrêmement difficile. Les injections doivent être faites sous contrôle radioscopique avec arthrographie simultanée pour garantir l'administration strictement intra-articulaire. La tolérance est généralement satisfaisante. Un corticoïde est généralement associé pour réduire les réactions douloureuses qui sont rares après synoviorthèse isotopique, mais plus fréquentes avec l'acide osmique (environ 20 à 25 % des cas).

Réadaptation fonctionnelle

La réadaptation fonctionnelle fait partie du traitement de la PR et elle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie. [98] Il est exceptionnel qu'elle soit contre-indiquée mais elle doit être modulée en fonction de l'évolution. Elle permet de limiter ou de prévenir les déformations, d'entretenir ou d'améliorer la trophicité musculaire, la mobilité articulaire et de lutter contre l'enraidissement. Elle agit sur l'équilibre psychologique du patient et facilite son insertion sociale. Elle est réalisée par des équipes de kinésithérapeutes et d'ergothérapeutes spécialisés. Elle comporte divers aspects : éducation du patient, appareillage, rééducation proprement dite.

Éducation du patient

L'éducation et l'information du patient doivent être personnalisées. Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits. Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique. [99] Il a été montré, dans une étude randomisée comparant deux programmes thérapeutiques, que les patients conservant une activité pratiquement normale avaient de meilleures fonctions articulaires et une meilleure force de préhension, un enraidissement plus limité et moins d'articulations inflammatoires. L'éducation gestuelle est importante : le patient doit connaître les gestes à éviter ou les modifications qu'il doit apporter dans ses prises

afin de protéger les articulations. Dans cet esprit, la mise en situation de certains patients dans un appartement thérapeutique peut être intéressante. Dans les formes évoluées de PR, lorsqu'il y a d'importantes atteintes articulaires, des aides techniques peuvent être proposées mais leur utilisation doit être très parcimonieuse. En aucun cas, il ne faut proposer précocement des aides techniques car cela favorise la non-fonction et l'enraidissement articulaire. Certaines aides techniques compensent un manque de force et peuvent être utiles : c'est le cas de l'ouvre-robinet ou de l'ouvre-cocotte-minute par exemple. D'autres aides techniques qui compensent totalement une fonction articulaire peuvent être nuisibles si cette dernière peut être récupérée soit médicalement, soit chirurgicalement. Dans ce type de situation, l'aide à domicile peut être nécessaire.

Appareillages

Les appareillages de repos jouent un rôle intéressant pour l'antalgie et la prévention de certaines attitudes vicieuses et des déformations. Confectionnés dès le début de la maladie, ils sont toujours utiles sauf si les déformations sont majeures et irréductibles. On conseille au patient de les utiliser durant la nuit et, si possible, quelques heures dans la journée, surtout au moment des poussées. Il s'agit d'appareillages amovibles confectionnés sur mesure par les kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes pour les mains, les genoux et les chevilles et réalisés selon des normes techniques rigoureuses. On peut également confectionner des orthèses de correction et des appareillages de travail dans certains cas (attelles de Sterling-Bunnel pour réduire les déformations des doigts en boutonnière, attelles de rééducation du col-de-cygne, C-barre pour le pouce adductus).

Des orthèses plantaires sont réalisées, mais, malheureusement, elles n'évitent pas les déformations de l'avant- ou de l'arrière-pied. Il peut être nécessaire de confectionner des semelles moulées qui bénéficient actuellement des progrès techniques des nouveaux matériaux. En cas de lésions importantes et non opérables des pieds, un chaussage spécialisé peut être proposé. Des consultations de chaussage spécialisé pour la PR sont organisées. Elles réunissent un rhumatologue et un podorthésiste. Il est possible de concilier efficacité et esthétique. Les aides de marche sont à limiter au minimum car elles peuvent décompenser la fonction des membres supérieurs.

Rééducation

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Cette rééducation doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du patient. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos. La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Elle est facilitée par des agents physiques comme la fangothérapie, le froid, la paraffinothérapie pour les mains et la balnéothérapie. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages peu appuyés à visée antalgique ou décontractante. L'ergothérapie peut utiliser les activités artisanales mais les techniques plus directes permettant de rééduquer par exemple la préhension telles que plateau canadien (Fig. 2 et 3). Il est clair qu'avec l'avènement de nouveaux médicaments, très efficaces, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais elle reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie.

Traitement chirurgical

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées.^[2] C'est lors de consultations médicochirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutées, avec le patient, les indications chirurgicales. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu

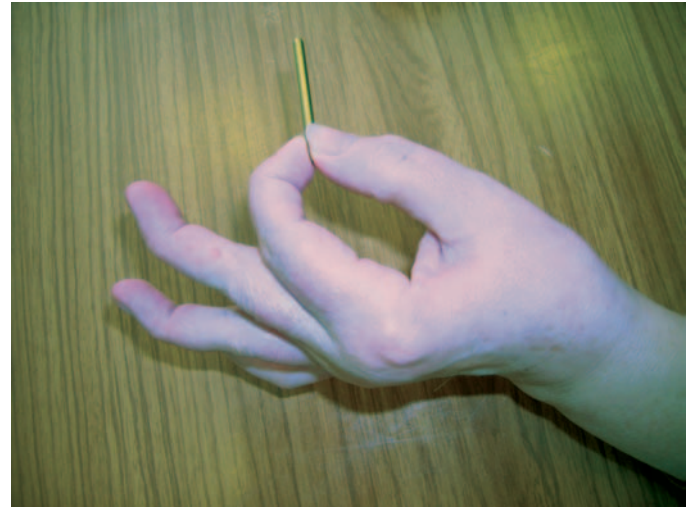


Figure 2. Travail des pinces digitales en ergothérapie.



Figure 3. Rééducation des mains sur plateaux canadiens.

hospitalier et en centre de rééducation. La chirurgie de la PR obéit à certaines règles : il vaut mieux donner la priorité aux membres inférieurs, commencer les gestes chirurgicaux pour les membres inférieurs de l'extrémité vers la racine et, pour les membres supérieurs, au contraire, de la racine vers l'extrémité. Il faut commencer par une intervention dite « gagnante », c'est-à-dire donnant un résultat favorable chez un patient qui risque d'être opéré à plusieurs reprises. Les synovectomies, les arthroplasties prothétiques, voire les arthrodèses sont les interventions les plus utilisées.

La chirurgie des membres supérieurs comporte surtout les ténosynovectomies en cas de ténosynovite chronique risquant d'induire ultérieurement une rupture tendineuse, des synovectomies du poignet avec résection de la tête cubitale, ce qui améliore la prosupination, une synovectomie intra-articulaire et, éventuellement, un geste de stabilisation à type d'arthrodèse partielle radiolunaire. Les articulations de l'épaule et du coude bénéficient depuis plusieurs années de l'apport de la chirurgie prothétique. Éventuellement, on peut proposer des interventions de synovectomie métacarpophalangienne ou interphalangienne proximale pour éviter les déformations en col-de-cygne ou en boutonnière. En cas de lésions articulaires très évoluées, on peut envisager la mise en place d'implants de Swanson sur les métacarpophalangiennes. Le résultat est bon sur la douleur et l'esthétique parfois un peu moins bon sur la fonction et est conditionné par la bonne qualité des chaînes digitales. Des arthrodèses donnent de bons résultats sur la fonction globale de la main parce qu'elles sont réalisées sur le pouce ou sur le poignet. L'arthrodèse de la métacarpophalangienne du pouce est une intervention simple qui donne d'excellents résultats en

améliorant les pinces pollicidigitales. Plus rarement, des arthrodèses des interphalangiennes proximales des doigts peuvent être réalisées.

La chirurgie des membres inférieurs est dominée par les arthroplasties des hanches et des genoux et par le réalignement métatarsophalangien. La chirurgie de l'arrière-pied comporte surtout des arthrodèses talonaviculaires ou sous-taliennes. La cheville peut être traitée en fonction de l'activité du patient et de la qualité de l'arrière-pied soit par arthroplastie, soit par arthrodèse. Des synovectomies arthroscopiques peuvent être réalisées au genou en cas de synovite chronique persistante après échec des synoviorthèses et en cas de lésions articulaires minimales. [100]

La chirurgie du rachis cervical concerne surtout les luxations instables C1-C2 qu'il faut stabiliser par arthrodèse avec laçage occipito-C2 ou plaque.

Tous ces gestes chirurgicaux nécessitent des équipes spécialisées dans la chirurgie des rhumatismes inflammatoires et une réadaptation fonctionnelle postopératoire en milieu spécialisé.

Autres moyens thérapeutiques

Prise en charge psychologique

L'approche médicamenteuse du malade atteint de PR est un temps très important dans la compréhension de la maladie et la prise en charge thérapeutique. [101]

Le début de la maladie est souvent précédé de certains éléments de vie (traumatisme affectif etc.). Par ailleurs, la PR peut entraîner des remaniements de la dynamique de la personnalité avec des périodes de déstabilisation. Une prise en charge psychologique est donc proposée au patient mais adaptée à chaque cas particulier. Elle est au mieux assurée par des médecins psychiatres ou des psychologues spécialisés dans la prise en charge de ces patients et intégrés dans l'équipe multidisciplinaire.

Diététique

Les patients sont très sollicités sur l'utilisation de manipulations diététiques supposées améliorer, voire traiter leur PR. Malheureusement, ces propositions diététiques ne reposent sur aucune base scientifique et sont souvent dangereuses par les carences qu'elles peuvent entraîner. [102]

Les régimes restrictifs souvent proposés ne peuvent être appliqués systématiquement mais doivent être uniquement testés individuellement chez certains patients. En effet, 5 à 10 % des patients ont un effet symptomatique lors de l'exclusion de certains aliments qui sont le plus souvent des produits lactés ou de la viande rouge. [103] Chez ces patients, la réintroduction de l'aliment entraîne habituellement une augmentation des symptômes. Les études évaluant l'effet des régimes sur des cohortes de patients atteints de PR n'ont montré aucun résultat consistant et sont d'interprétation extrêmement difficile. Les régimes végétariens semblent néanmoins donner les résultats les plus reproductibles sur l'activité de la maladie. Si les régimes sont utilisés, ils ne viennent en aucune façon en remplacement d'un traitement médicamenteux actif.

Des régimes de supplémentation ont été proposés par notamment l'adjonction de dérivés d'acides gras polyinsaturés. Ces acides gras ont une action anti-inflammatoire, mais les essais thérapeutiques réalisés sont décevants car ils nécessitent des doses souvent élevées pour un effet clinique modéré. De ce fait, ces régimes ne sont pas utilisés en pratique courante. [2]

Stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde

Les stratégies thérapeutiques dans la PR, notamment dans la polyarthrite débutante, ont profondément changé au cours des dernières années. Ceci est dû à la mise à disposition des nouveaux outils thérapeutiques que nous avons vus et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts tels qu'une nouvelle orientation du diagnostic devant une polyarthrite débutante, la nécessité d'une prise en charge très précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie, un contrôle régulier de l'activité clinique fondé sur des indices objectifs, un contrôle

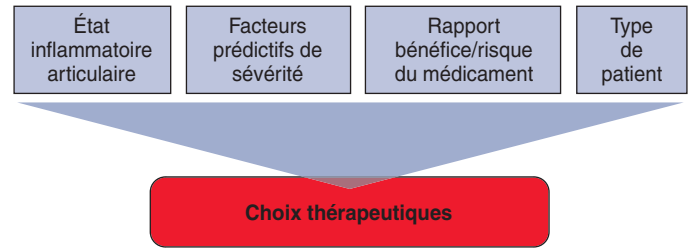


Figure 4. Principes des stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

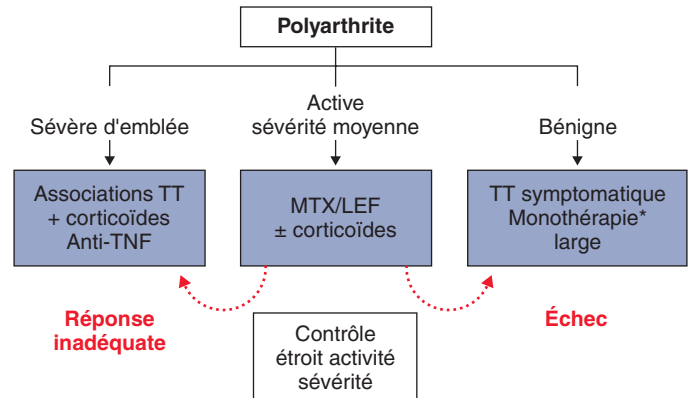


Figure 5. Stratégie thérapeutique à l'échelon individuel dans la polyarthrite rhumatoïde débutante. TT : traitement ; MTX : méthotrexate ; TNF : *tumor necrosis factor* ; LEF : leflunomide. * : traitement de fond.

régulier de la progression radiographique, la supériorité d'un traitement intensif par rapport à une monothérapie. Ces nouveaux outils thérapeutiques et ces nouveaux concepts ont permis d'être plus ambitieux sur les objectifs thérapeutiques. Il ne paraît plus suffisant actuellement d'améliorer simplement les patients atteints de PR, mais l'objectif doit être d'obtenir la rémission clinique et de prévenir la destruction articulaire authentifiée par des radiographies. [1, 104, 105]

La stratégie thérapeutique, quel que soit le stade de la PR, va se fonder sur l'activité de la maladie à un moment donné, la sévérité actuelle ou potentielle de la PR, ainsi que le patient, ses souhaits et ses comorbidités (Fig. 4).

Polyarthrites débutantes

La stratégie de prise en charge des polyarthrites débutantes a fait récemment l'objet de recommandations internationales (Fig. 5). [96]

Nécessité d'un traitement précoce

Lorsque l'on part des mécanismes immunopathologiques de la PR, on peut distinguer très schématiquement trois phases :

- une phase d'initiation non spécifique probablement commune à beaucoup de rhumatismes inflammatoires et qui est totalement réversible ;
- une deuxième phase qui est une phase d'inflammation et de recrutement cellulaires aboutissant à la synovite chronique et donc au rhumatisme chronique, elle est partiellement spécifique ;
- une troisième phase, caractéristique de la PR, qui est une phase où interviennent des facteurs angiogéniques, des contacts cellulaires, une prolifération synoviale aboutissant à la destruction articulaire. [67]

Dans la prise en charge d'une polyarthrite débutante, il est donc nécessaire d'intervenir et d'envisager le diagnostic dès la phase initiale encore réversible, donc très précocement et d'envisager à ce stade les facteurs pouvant laisser présager le passage à la chronicité et surtout à la destruction articulaire.

La nécessité d'une prise en charge précoce s'appuie sur de nombreuses données « fondamentales ». Au stade initial, la synovite inflammatoire est parfaitement réversible et très accessible aux traitements qui sont, notamment pour les traitements de « fond », plus efficaces que lorsqu'ils sont

appliqués tardivement. [106] À ce stade initial, les lésions ostéocartilagineuses irréversibles peuvent être encore absentes. Ces lésions articulaires peuvent être très précoces, parfois visibles dès les 6 premiers mois de la maladie. [1]

Les patients atteints d'une polyarthrite débutante qui bénéficient de l'introduction d'un traitement de fond précoce ont de meilleurs résultats en termes de progression articulaire, de fonction ou encore de capacités de travail que ceux qui ont une introduction du traitement de manière retardée de seulement quelques mois. [61, 107-110] Une étude hollandaise a comparé, dans une étude prospective, l'introduction d'un traitement de fond d'emblée, par rapport à un traitement de fond différé (retard de traitement moyen : 4,7 mois) chez 206 patients ayant une PR récente évoluant depuis moins de 6 mois. [107] L'évolution des érosions à 2 ans montrait une réduction significative de celles-ci dans le groupe ayant reçu le traitement de fond d'emblée. Des résultats similaires ont été observés à 4 ans. Cependant, après la première année, le taux de progression de la destruction articulaire était équivalent dans les deux groupes de traitements. [108] Bukhari et al. [109] ont suivi prospectivement pendant 5 ans 335 patients non randomisés, atteints de polyarthrite débutante. Il n'y avait pas d'attitude thérapeutique standardisée mais les auteurs ont comparé trois groupes de patients ayant reçu des traitements de fond soit dans les 6 premiers mois de la maladie, soit entre le 6^e et le 12^e mois, soit au-delà du 12^e mois et ce, par rapport à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de traitement de fond, en raison d'une PR bénigne. Les auteurs observent que, dans les groupes ayant un traitement retardé au-delà du 6^e mois, la progression radiographique à 5 ans est significativement supérieure (d'environ 50 %) par rapport au groupe contrôle (polyarthrite bénigne) et au groupe ayant reçu un traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie. Très récemment, Nell et al. [110] ont également apporté des éléments en faveur de l'introduction très précoce d'un traitement de fond. Ils ont montré qu'il y avait un retard de progression radiographique (évaluée avec le score de Larsen) statistiquement très significatif chez les patients traités avec une polyarthrite débutante (traitement de fond introduit avec une médiane de 3 mois après le début) par rapport à ceux ayant une prise en charge retardée (traitement de fond introduit après une médiane de 1 an d'évolution de la maladie). Un argument supplémentaire a été porté dans l'étude d'Anderson et al. [106] qui ont montré que le facteur prédictif principal de réponse à un traitement de fond dans la polyarthrite débutante était la durée d'évolution de la maladie au moment de l'introduction de ce traitement. Bien qu'il y ait certaines études discordantes, [111] la plupart de ces résultats suggèrent qu'il y a une « fenêtre d'opportunité » pour traiter efficacement une polyarthrite débutante. [112] Ceci signifie qu'introduire un traitement de fond efficace très précocement, à un moment où il existe peu de lésions irréversibles, permet de réduire le risque de dégâts radiographiques et de handicap importants à moyen et à long terme et que le retard à l'initiation d'un traitement de fond ne se rattrape jamais. L'introduction d'un traitement de fond très précoce dans une PR débutante ne se discute donc plus. Le problème est d'avoir la possibilité de mettre en place le traitement précocement, donc de voir le patient à ce stade et d'inciter, autant que possible, les médecins à référer aussi tôt que possible un patient ayant une probable polyarthrite débutante. [105]

Reconnaître une polyarthrite débutante

Le diagnostic de PR débutante est difficile car nous ne disposons d'aucun test spécifique permettant de l'identifier. Le diagnostic de présomption se fait généralement sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques mais la preuve n'est souvent apportée que par l'apparition d'érosions osseuses. La PR est également souvent définie à partir des critères de classification de l'ACR, [113] cependant, ces critères sont inadaptés au diagnostic en pratique courante et surtout au diagnostic des PR débutantes, puisqu'ils ont été mis au point essentiellement à partir de PR anciennes établies.

Pour contourner ce problème diagnostique, il est proposé actuellement d'effectuer une démarche en trois temps qui

consiste tout d'abord à identifier une arthrite ou une polyarthrite (ou un rhumatisme inflammatoire périphérique). Le diagnostic doit être évoqué dès qu'il existe deux articulations gonflées surtout, un dérouillage matinal d'au moins de 30 minutes ou une douleur à la pression transverse des métacarpophalangiennes ou des métatarsophalangiennes. [104, 105] Lorsque la polyarthrite ou le rhumatisme inflammatoire débutant ont été identifiés, le but de la deuxième étape est de rechercher les rhumatismes inflammatoires définis (lupus, spondylarthropathie etc.) et ainsi, par élimination, de retenir ce qui peut correspondre à un tableau clinique de polyarthrite rhumatoïde probable. [114] En fait, à ce stade, deux diagnostics sont généralement possibles, soit une polyarthrite rhumatoïde authentique s'il y a un faisceau d'arguments suffisants, soit une polyarthrite indifférenciée, présentation clinique la plus fréquente, qui peut être spontanément résolutive en quelques semaines mais qui peut également secondairement évoluer vers une PR. La troisième étape diagnostique consiste à identifier, en fonction de certains facteurs prédictifs, les patients ayant un risque d'évolution vers une polyarthrite chronique d'une part et vers une polyarthrite érosive ou destructrice, d'autre part. [115-117] Les facteurs prédictifs de l'évolution vers une polyarthrite chronique et érosive sont actuellement : une durée d'évolution (au-delà de 12 semaines, l'évolution spontanée vers la rémission est peu probable), l'importance de l'atteinte articulaire clinique, la vitesse de sédimentation (VS) et la CRP, la présence de facteur rhumatoïde et d'anti-CCP, la présence des gènes *HLA DRB1*04* et surtout la mise en évidence d'érosions précoces.

Effet d'un traitement « intensif » précoce

On a montré que l'introduction précoce d'un traitement de fond avait un effet positif sur l'évolution d'une polyarthrite par rapport à un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien. On sait également que les traitements de fond, comme le MTX et le léflunomide, ont montré de manière indiscutable leur capacité à réduire la progression des lésions radiographiques de la PR. Récemment, on a montré que l'introduction précoce de traitements « intensifs », tels que les associations de traitements de fond associés à des corticoïdes ou les biothérapies, avait un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie et en particulier sur la progression radiographique et le handicap à moyen terme. Ainsi, dans l'étude COBRA, Boers et al. [59] ont démontré, chez 155 patients atteints de PR débutantes avec une durée d'évolution moyenne de 4 mois au moment du diagnostic, qu'une association de sulfasalazine + MTX + prednisolone à 60 mg j⁻¹ puis diminuée progressivement était supérieure à la sulfasalazine seule sur les paramètres cliniques, jusqu'à plus de 6 mois, mais que lorsque la prednisone et le MTX étaient arrêtés, il n'y avait plus de différence significative d'efficacité entre le groupe association et le groupe sulfasalazine en monothérapie. Cependant, le bénéfice radiographique en faveur de l'association thérapeutique était retrouvé puisque le groupe de patients ayant été traité initialement par sulfasalazine/MTX/prednisolone avait significativement moins de progression radiographique à 5 ans que le groupe traité initialement en monothérapie. [12] Dans l'étude FIN-RACo, des résultats semblables ont été obtenus. [60, 118] Chez les patients atteints de PR débutante évoluant depuis moins de 2 ans, une association sulfasalazine + MTX + hydroxychloroquine + prednisolone (5 mg j⁻¹) a permis une amélioration clinique supérieure après 18 mois de traitement par rapport à un traitement de fond en monothérapie. Le suivi de cette étude à 5 ans montre que les patients ayant reçu le traitement en association initialement avaient moins d'incapacité de travail et moins de progression radiographique que ceux traités initialement en monothérapie. [118] Deux études récentes de stratégie thérapeutique sont venues confirmer ces données. [62, 119] Ainsi, l'étude BeSt concernait des patients atteints de PR débutante qui ont été randomisés en quatre groupes et suivis pour le moment jusqu'à 18 mois. [62] Le groupe 1 recevait des traitements de fond successifs mais uniquement en monothérapie et en commençant par le MTX. Le groupe 2 recevait un traitement initial de MTX en monothérapie puis des traitements associés en cas d'insuffisance d'efficacité. Le groupe 3 recevait une association thérapeutique comme dans l'étude COBRA et le groupe 4 une association de MTX et d'inflximab. Après 3 mois et 1 an de

traitement, les groupes 3 et 4 étaient significativement plus améliorés cliniquement que les groupes 1 et 2. La progression radiographique à 18 mois était également significativement inférieure dans les groupes 4 et 3 par rapport aux groupes « monothérapie » où plus de deux tiers des patients avaient une progression. Il n'y avait pas, à ce stade, de différence significative entre les groupes 3 et 4.

Des effets du même type ont été obtenus avec l'utilisation des anti-TNF dans la PR débutante avec les trois anti-TNF actuellement commercialisés. [30, 74, 81] Si l'efficacité clinique des anti-TNF a paru surtout supérieure par rapport au MTX dans les premiers mois de traitement (il n'y a pas de différence significative à 1 an ou 2 ans de traitement sur les données cliniques) les anti-TNF ont montré leur capacité à significativement bloquer de manière plus importante la progression radiographique par rapport au MTX qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association MTX. De plus, l'association anti-TNF-MTX dans la PR débutante est significativement supérieure sur les données cliniques comme sur les données radiographiques au MTX mais également à l'anti-TNF en monothérapie. Dans l'étude ASPIRE, les patients qui bénéficient le plus des anti-TNF, sont ceux qui ont une PR plus sévère et plus active initialement (indice de Sharp et CRP plus élevés). [74]

L'ensemble de ces données permet de retenir que des traitements « intensifs » comportant soit des associations thérapeutiques (avec corticoïdes), soit un anti-TNF permettent d'obtenir des résultats cliniques et des résultats sur la progression radiographique meilleurs que des monothérapies surtout sur les PR les plus actives et sévères. Des études sont actuellement en cours pour savoir si un traitement « intensif » très précoce, moins de 3 mois par anti-TNF pourrait avoir un effet suspensif sur l'évolution de la PR permettant de l'arrêter secondairement.

Quelle stratégie à l'échelon individuel ?

Il ne semble pas raisonnable d'envisager chez tout patient débutant une polyarthrite chronique de proposer un traitement par association thérapeutique ou par biothérapie, puisque l'on sait qu'un certain nombre de ces polyarthrites (indifférenciée ou PR) évoluent de façon bénigne, avec absence de progression radiographique dans environ la moitié des cas, à 2 ans et demi [120] et dans environ 25 % des cas à 5 ans. [121]

Il est nécessaire, compte tenu de la démarche diagnostique, d'essayer d'identifier précocement les patients ayant un risque d'évolution vers une PR sévère, en fonction des facteurs pronostiques vus. Cependant, il semble logique, encore aujourd'hui, de commencer le traitement, sauf dans le cas de PR très sévères qui peuvent justifier un traitement très agressif d'emblée, par une monothérapie comportant généralement du MTX ou comme alternative, du léflunomide, voire de la sulfasalazine. En revanche, d'une part, les corticoïdes sont justifiés dans les premiers mois de la maladie en association à ce traitement de fond si le niveau d'activité et le potentiel de sévérité le justifient et, d'autre part, un contrôle très étroit de l'activité clinique est indispensable sur les paramètres objectifs que sont le nombre d'articulations gonflées et le nombre d'articulations douloureuses, la VS, la CRP et l'indice DAS. Une réévaluation complète est nécessaire à 3 mois et, s'il n'y a pas de réponse clinique suffisante, proche de l'état de rémission ou s'il existe de nouveaux signes de gravité, un traitement plus agressif par association thérapeutique ou par biothérapie doit être envisagé. [122]

Ainsi l'étude TICORA a bien démontré l'utilité d'adapter le traitement par un « monitoring » très étroit de l'activité de la maladie dans la PR débutante. [119] Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement de fond de routine en fonction de l'avis du médecin traitant, soit un traitement intensif avec un contrôle étroit et mensuel de l'activité clinique. Si l'activité clinique n'était pas suffisamment réduite (DAS44 < 2,4), les traitements étaient augmentés et, notamment, les patients recevaient des associations thérapeutiques. Dans cette étude de stratégie, le traitement intensif comportant des associations thérapeutiques apportait une efficacité significativement meilleure à tous les contrôles et jusqu'à 18 mois. La progression radiographique était également inférieure dans le groupe traitement intensif à 18 mois.

De même, un contrôle de l'évolution radiographique dans une PR débutante à 6 mois et à 1 an est nécessaire et une progression radiographique doit, là aussi, faire réviser la stratégie thérapeutique, qui ne doit jamais être figée et qui doit toujours avoir comme objectifs la rémission clinique et la prévention de la dégradation articulaire. En conclusion, la stratégie thérapeutique actuelle dans la PR débutante est fondée sur une évaluation précise de l'activité et de la sévérité de la maladie, sur la nécessité d'une prise en charge extrêmement précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie, par un contrôle régulier de l'activité de la PR fondé sur des indices objectifs de l'activité clinique et de la progression radiographique permettant d'adapter rapidement la stratégie et de proposer des traitements « intensifs » si l'évolution n'est pas rapidement favorable. [95]

Polyarthrite établie

À ce stade, la stratégie thérapeutique doit être individuelle et peut associer les différents moyens thérapeutiques que nous avons vus. Cette stratégie est fondée sur le niveau d'activité clinique et biologique de la PR à un moment donné, sur la sévérité de la maladie évaluée sur les clichés radiographiques, les capacités fonctionnelles, les indices de la qualité de vie et les manifestations extra-articulaires, et sur le patient en fonction de son âge, de son état psychologique et de ses comorbidités (celles-ci peuvent, par exemple, contre-indiquer l'un ou l'autre des traitements que nous avons vus). Les objectifs sont, d'une part, de réduire rapidement l'activité clinique de la maladie et d'améliorer la qualité de vie en associant traitements symptomatiques, traitements de fond, traitements locaux et méthodes de rééducation et, d'autre part, de contrôler l'évolution de la maladie et notamment la progression radiographique qui doit être évaluée individuellement. D'une manière générale, une surveillance régulière clinique, biologique et radiographique en fonction de chaque potentiel évolutif est indispensable pour poser au mieux les indications thérapeutiques.

Les formes avec manifestations extra-articulaires viscérales ou avec vascularites justifient souvent l'emploi, comme dans les maladies systémiques, d'une corticothérapie générale à fortes doses et parfois d'immunosuppresseurs



Références

- [1] Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004;**71**:854-9.
- [2] Sany J. *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 171-272.
- [3] Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-20, 1997: 15p.
- [4] Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1520-8.
- [5] Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:665-74.
- [6] Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;**352**:1092-102.
- [7] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;**352**:1071-80.
- [8] Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:1709-11.
- [9] Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:1818-25.
- [10] Kirwan JR. The arthritis and rheumatism council low dose glucocorticoid study group. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;**333**:142-6.
- [11] van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheum* 2004;**51**:233-8.

- [12] Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:347-56.
- [13] Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:797-803.
- [14] 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.
- [15] van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:34-40.
- [16] Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004;**30**:237-55.
- [17] Pinals RS, Masia T, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;**24**:1308-15.
- [18] 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.
- [19] van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsman WJ, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Ven MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second line" antirheumatic drugs. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;**124**:699-706.
- [20] ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;**347**:347-52.
- [21] Jeurissen ME, Boerbooms AM, Van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1991;**114**:999-1004.
- [22] Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:495-505.
- [23] Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:1984-92.
- [24] Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;**333**:137-41.
- [25] Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994;**47**:25-50.
- [26] Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 2002;**69**(suppl2):34-43.
- [27] Edno L, Bressolle F, Gomeni R, Bologna C, Sany J, Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Ther Drug Monit* 1995;**18**:128-34.
- [28] Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;**57**:110-3.
- [29] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1586-93.
- [30] Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, Cohen S, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. A multicenter, randomised, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment: the PREMIER study. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:26-37.
- [31] Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21**(5suppl31):S179-S185.
- [32] Walker A, Funch P, Dreyer N, Tolman K, Kremer J, Alarcon G, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;**36**:329-39.
- [33] Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot Jr. RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:316-28.
- [34] Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;**99**:3909-15.
- [35] Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 2002;**22**:1157-62.
- [36] Combe B, Edno L, Lafforgue P, Bologna C, Bernard JC, Acquaviva P, et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1995;**34**:421-8.
- [37] Bressolle F, Kinowski JM, Morel J, Pouly B, Sany J, Combe B. Folic acid alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *J Rheumatol* 2000;**27**:2110-4.
- [38] Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000;**47**:273-89.
- [39] Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;**26**:447-59.
- [40] Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Van Riel PL, Dougados M, Strand CV, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2004;**71**(suppl):13-20.
- [41] Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow-up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:913-23.
- [42] Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1513-20.
- [43] van der Heijde D, Kalden J, Scott D, Smolen J, Strand V. Long-term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:737-9.
- [44] Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;**30**:1182-90.
- [45] Smolen J. Practical management of rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide. An international expert panel meeting. *J Rheumatol* 2004;**71**(suppl):1-2.
- [46] van Riel PL, Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Dougados M, Strand CV, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol* 2004;**71**(suppl):21-4.
- [47] Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;**30**:295-309.
- [48] van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004;**27**:345-52.
- [49] Perdriger A, Combe B. Le léflunomide : mise au point sur son utilisation actuelle. *La lettre du Rhumatologue* 2005;**31**:30-4.
- [50] Kalden J, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer J, et al. The use of combination of leflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;**32**:1620-31.
- [51] McConkey B, Amos RS, Butler EP, Crockson RA, Crockson AP, Walsh L. Salazopyrine in rheumatoid arthritis. *Agent Actions* 1978;**8**:438-41.
- [52] MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger; 1983. p. 623-45.
- [53] van der Heijde D, van Riel P, Noverzwart E, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;**1**:539-40.
- [54] Rigaudiere F, Ingster-Moati I, Andres C, Verdet R, Leid J, Haymann P, et al. Les antipaludéens de synthèse pris au long cours : rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. *Lett Rheumatol* 2004;**30**:19-23.
- [55] Dougados M, Amor B. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1986;**53**:283-7.
- [56] Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien de l'azathioprine dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 2002;**69**(suppl.2):84-8.
- [57] Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:1487-91.

- [58] O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;**334**:1287-91.
- [59] Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;**350**:309-18.
- [60] Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FinRACo trial group. Lancet* 1999;**353**:1568-73.
- [61] Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:894-8.
- [62] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3381-90.
- [63] Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;**31**:1521-31.
- [64] Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;**137**:726-33.
- [65] Cohen S, Schiff M, Weaver A, Tesser J, Baraf H, Maestrello S, et al. Leflunomide as initial therapy with methotrexate (MTX) added for rheumatoid arthritis patients with active disease. *Arthritis Rheum* 2002;**46**(suppl):S352.
- [66] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**363**:675-81.
- [67] Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-15, 2004: 8p.
- [68] Sibilia J, Wachsman D. Tumor necrosis factor- α : une cible thérapeutique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-013-A-40, 2002: 16p.
- [69] Dayer JM. Modulation de l'arthrite inflammatoire. *Rhumatol Eur* 1999;**28**:28-31.
- [70] Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000;**51**:207-29.
- [71] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;**344**:1105-10.
- [72] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;**354**:1932-9.
- [73] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1594-602.
- [74] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:3432-43.
- [75] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:35-45.
- [76] Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;**30**:2563-71.
- [77] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1400-11.
- [78] Keystone E, Choy E, Kalden J, Klareskog L, Sany J, Smolen J, et al. CDP-870 A novel, Pegylated, humanized TNF- α inhibitor is effective in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. [abstract LB3]. *LBACR annual meeting San Francisco* nov. 10-15 2001.
- [79] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt MD, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;**130**:478-86.
- [80] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;**340**:253-9.
- [81] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:1443-50.
- [82] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab. A tumor necrosis factor α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2000;**345**:1098-104.
- [83] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**(suppl2):II2-III2. <http://afssaps.santé.fr>.
- [84] Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1766-72.
- [85] Sibilia J. Anti-TNF et risque de néoplasie « solide ». *Lett Rhumatol* 2005;**31**(suppl):8-10.
- [86] 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.
- [87] Smolen J, Breedveld FC, Burmester GR, Combe B, Emery P, Kalden JR, et al. Consensus statement of the introduction and access to TNF-blocking therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:504-5.
- [88] Wendling D, Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *Lett Rhumatol* 2004;**299**:24-31.
- [89] Combe B. Switching between anti-TNF α agents. What is the evidence? *Joint Bone Spine* 2004;**71**:169-71.
- [90] Mariette X. Emerging biological therapies in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004;**71**:470-4.
- [91] Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2004;**4**:1333-44.
- [92] Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;**349**:1907-15.
- [93] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;**350**:2572-81.
- [94] Fautrel B, Pham T, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le loet X, et al. Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde : établissement de recommandations et d'opinion d'experts pour la pratique courante à partir des données de la littérature. *Rev Rhum Mal Ostéartic* 2004;**71**(suppl5):S146-S155.
- [95] Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, Dougados M, et al. Eular recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006 Jan 5 [Epub ahead of print].
- [96] Newman S, Steed L, Mulligan K. Self-management interventions for chronic illness. *Lancet* 2004;**364**:1523-37.

- [98] Combe B, Sany J. Réadaptation fonctionnelle et polyarthrite rhumatoïde. In: Sany J, éditeur. *Polyarthrite rhumatoïde. Aspects actuels et perspectives*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1987. p. 233-42.
- [99] Combe B, Wachter C, Sany J. Quelle éducation pour quelle polyarthrite rhumatoïde? In: Simon L, éditeur. *Polyarthrite rhumatoïde, traitements locaux et réadaptation*. Paris: Masson; 1986. p. 250-3.
- [100] Combe B, Krause E, Sany J. Treatment of chronic knee synovitis with arthroscopic synovectomy after failure of intra-articular injection of radionuclide. *Arthritis Rheum* 1989;**32**:10-4.
- [101] Sany J, Chiariny JF, Sany M, Combe B. Intérêt de l'approche psychologique dans la prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde. À propos de 351 cas. *Rhumatologie* 1989;**9**:287-90.
- [102] Panush RS, Carter RC, Katz P. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983;**26**:462-71.
- [103] Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:3804-12.
- [104] Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. Criteria for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;**40**:1155-9.
- [105] 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.
- [106] Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:22-9.
- [107] Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman 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.
- [108] 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.
- [109] Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at 5 years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:46-53.
- [110] 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. *Rheumatology* 2004;**43**:906-14.
- [111] Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, Borg EJ, et al. Five-year followup drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1797-807.
- [112] Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21**(5suppl31):S154-S157.
- [113] Arnett FC, Edworthy SM, Block 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.
- [114] Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. *Lett Rhumatol* 2001;**277**:3-5.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;**19**:137-46.
- [118] Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized follow-up trial. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:55-62.
- [119] Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (The TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:263-9.
- [120] Paulus HE, Oh M, Sharp JT, Gold RH, Wong WK, Park GS, et al. Classifying structural joint damage in rheumatoid arthritis as progressive or nonprogressive using a composite definition of joint radiographic change: a preliminary proposal. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1083-96.
- [121] 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.
- [122] Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21**(5suppl31):S209-S210.

B. Combe, Professeur de rhumatologie, praticien hospitalier (b-combe@chu-montpellier.fr).

Service d'immuno-rhumatologie, CHU de Montpellier, hôpital Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-20, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations