

Prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde

Plan du cours :

- I. Introduction
- II. Objectifs Thérapeutique
- III. Moyens de Traitements
 - 1. Information du patient
 - 2. Traitements médicamenteux
 - Traitements symptomatiques
 - Traitements de Fond synthétiques conventionnel (csDMARD)
 - Traitement de fond biologique référant (boDMARD)
 - Inhibiteurs du TNF alpha
 - Inhibiteurs de IL6
 - Inhibiteurs de cellule immunité
 - Traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARD)
 - 3. Traitements médicamenteux locaux
 - 4. Réadaptation Fonctionnelles
 - 5. Traitement chirurgicale
 - 6. Prise en charge des comorbidites et des risques iatrogènes :
- IV. Stratégie Thérapeutique

Polyarthrite Rhumatoïde : Traitement

I. Introduction :

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours des dernières années.

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont :

- Contrôler la douleur + l'inflammation articulaire,
- Prévenir ou limiter les lésions structurales articulaires,
- Prévenir les complications générales : cardiovasculaires, ostéoporose, etc.
- Le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle

II. Objectifs :

L'objectif principal est l'obtention d'une rémission, ou à défaut d'un faible niveau d'activité. Les critères ACR/EULAR sont encore plus restrictifs et de ce fait inapplicables : rémission si chaque critère (NAD, NAG, EVA patient, EVA médecin, CRP) est ≤ 1 .

Ce qui permettra :

- Contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire afin de diminuer l'évolutivité
- Prévention ou limitation des lésions structurales articulaires,
- Maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle.

	Rémission	Faible niveau d'activité
DAS28	$\leq 2,6$	Entre 2,6-3,2

III. Moyens de Traitements :

1. Information du patient :

- Elle doit être complète, honnête et équilibrée.
- Elle doit être précoce et susceptible de rassurer le patient.
- Elle doit être technique : expliquer les aspects de la maladie, les moyens thérapeutiques, les effets secondaires des traitements, leur surveillance, l'intérêt de l'utilisation des appareillages de repos.
- Conseils pratiques : prévention du flessum du genou et de la hanche.
- Associations de malades : jouant un rôle important.

2. Traitements médicamenteux :

*Traitements symptomatique :

a- Les antalgiques.

*PARACETAMOL : Le plus utilisé à la posologie de 2 à 3 g /j .

Effets secondaires:

- Accidents allergiques : rares (rash , érythème ou urticaire)

- Thrombopénie
- Toxicité hépatique : un surdosage, à partir de 10 g en une seule prise: cytolyse hépatique,
- Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance inférieure à 10 ml/min) la posologie est de moitié et l'intervalle entre 2 prises est de 8 heures.

Il est possible de le prescrire chez une femme enceinte.

Les Antalgiques de niveau II :

Paracétamol + antalgique central : opioïde faible : tramadol ou codéine.

Paracétamol + codéine : L'Effergal Codéine, Paracétamol + Tramadol: xalgesic

Effets secondaires :

Somnolence, nausées, vomissements, plus ou moins constipation et peut induire des hypoglycémies et des hépatites mixtes.

En cas d'intoxication aiguë, il existe un risque de dépression respiratoire et de cardiotoxicité.

Contre-indications :

sont l'hypersensibilité au principe actif, l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement .

Le recours aux antalgiques morphiniques est exceptionnel au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

b- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

En première intention au cours des premières semaines d'évolution, avant l'établissement du diagnostic.

Efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale.

Utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale.

On peut proposer soit :

- des dérivés propioniques:kétoprofène,: Profenid : 100 à200 mg/j
- des indoliques :indométacine, 100 à 150 mg/j
- des arylacétiques :diclofénac, 50 à 150 mg/j
- des oxicams :piroxicam, 10 à 20 mg/j
- Les coxibs : Celebrex 100 à200 mg/j

On utilise volontiers des formes retard, les formes injectables prescrites en cures courtes sont peu utiles.

Effets indésirables :

- Gastro-intestinales (ulcère gastroduodéal, hémorragies, perforations)
- Rénales : rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë .
- L'augmentation de la pression artérielle est également classique.
- Les AINS peuvent également induire des effets indésirables variables selon le produit utilisé tels que : éruptions cutanées,
- Troubles neurologiques à type de somnolence, de vertiges ou de céphalées (indométacine)
- Troubles hépatiques (diclofénac).

c- Les glucocorticoïdes :

La corticothérapie à faible dose prolongée pourrait freiner la destruction ostéo-cartilagineuse.

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prédnisone et de la prednisolone.

La posologie qui est préconisée se situe généralement et initialement de l'ordre de 10 à 15 mg (0.15 mg/kg/j) d'équivalent prednisone par jour, cette dose étant progressivement réduite jusqu'à l'arrêt ou obtention de la dose dite minimale efficace et 6 mois de traitement avec mesure associées.

Cette corticothérapie même à faible dose nécessite un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/jour de prednisone, une prévention de l'ostéoporose cortico-induite après densitométrie osseuse par un bisphosphonate et une supplémentation vitamino-calcique.

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 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite.

***Traitement de fond synthétique conventionnel (csDMARD) :**

a- Règles de prescription :

La prescription d'un traitement immunomodulateur (corticoïdes, méthotrexate, ciclosporine,...) impose, de réaliser un bilan pré thérapeutique pour limiter les risques infectieux. Certaines particularités devront s'appliquer en fonction de l'immunosuppresseur choisi.

✓ L'interrogatoire, recherché :

Antécédents d'infections :

* bactériennes (spécialement urinaires)

* fongiques

*virales : VHB, VHC, varicelle-zona, herpes simplex

Séjour ou voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques

Antécédent de lupus

Grossesse évolutive

Néoplasie récente

✓ A l'examen physique :

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés :

- signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo, ...)
- foyers infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL

✓ Un bilan biologique : prescrit

De façon systématique :

* NFS avec numération des neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles

* CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques

* Créatinine et ionogramme sanguin

* Sérologies VZV, EBV y sérologies VHB (Ag HBs, Ac HBs et HBc, ADN viral si AgHBs+), VHC et HIV

* bêta-HCG, si femme

Cas particuliers :

AC Antinucléaires et anti-DNAse (risque de maladie auto-immune, lupus)

Coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire (voyage)

La Sérologie si retour de zone endémique

ECBU si ATCD d'infection urinaire à répétition

L'association de traitements immunosuppresseurs entre eux augmente les risques infectieux surtout en présence de corticoïde

b- Méthotrexate : le traitement de référence de la PR (Gold Standard).

Le méthotrexate (MTX) est un anti métabolite. 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 anti-inflammatoire (production d'adénosine) et modifie la synthèse de certaines cytokines.

Le taux de maintenance thérapeutique était de 76% à un an, 63% à 2 ans, et de 45% à 5 ans.

Forme et posologie :

La voie orale en comprimé à 2,5 mg. Il existe la voie injectable

Dose thérapeutique : 10 à 25 mg/semaine

Contre-indications :

- Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit.
- Insuffisance rénale sévère
- Atteinte hépatique sévère
- Insuffisance respiratoire chronique
- Grossesse, allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable.
- Phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique risque de convulsion, vaccin contre la fièvre jaune (vaccin vivant), salicylé si dose MTX supérieure à 15 mg.
- Phénylbutazone. Probénécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole) augmentation du risque d'anomalie de la FNS.
- En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.
- Hypoplasie médullaire actuelle ou passée
- Infection aiguë ou chronique (VIH)
- Alcoolisme chronique sévère

Effets secondaires :

☐ **Digestifs :** Ce sont les effets secondaires les plus fréquents: 17,8 à 62 % des cas.

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 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, (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

❑ **Hépatique :**

L'incidence des maladies hépatiques sévères observées chez des patients atteints de PR et traités par MTX reste faible.

Le MTX induit essentiellement des cytolyses hépatiques. On ne retient son caractère pathologique que si les transaminases sont supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale.

❑ **Hématologique :** Ils sont observés dans 3 à 5 % des cas : il s'agit d'une **leucopénie** ou d'une **thrombocytopénie**, plus rarement d'une **pancytopénie**. 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.

❑ **Pulmonaire :** Les réactions pulmonaires sont de deux types : Il s'agit le plus souvent d'une **pneumopathie de surinfection** à germe banal ou à germe opportuniste. Le lavage broncho-alvéolaire est parfois indiqué pour rechercher une infection opportuniste, notamment à *Pneumocystiscarinii*.

Les pneumopathies d'hypersensibilité se manifestent par des symptômes non spécifiques à type de toux non productive, de fièvre et de dyspnée. La radiographie montre un syndrome interstitiel. Le lavage broncho alvéolaire est impératif; il montre un liquide à prédominance lymphocytaire et permet de rechercher une infection opportuniste. L'existence d'une atteinte pulmonaire sous-jacente incite à la prudence, mais ne constitue pas une réelle contre-indication au MTX.

❑ **Effet secondaire infectieux :**

Dans 4,6 à 11,6 %. Certaines **infections virales** (zonas, **des infections banales** mais également à germes opportunistes comme pneumocystis carinii, aspergillus, cryptococcus ou nocardia, éventuellement cytomégalovirus).

❑ **le MTX est tératogène :** Toute grossesse doit strictement être évitée pendant le traitement. Une contraception efficace est donc indispensable, 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.

Le MTX ne provoque pas de stérilité.

❑ **Effet oncogènes :** Le MTX n'induit pas de néoplasie solide.

Surveillance : Surveillance hépatique chez les malades traités par MTX

Recommandations de l'ACR :

- Recherche des facteurs de risque hépatique chez les malades. Intérêt d'une biopsie hépatique si les patients ont des facteurs de risque.
- La surveillance biologique est indispensable : hémogramme avec numération des plaquettes, transaminases, créatininémie toutes les semaines pendant les premiers mois, puis tous les mois ; surveillance régulière de l'albuminémie.

- Risques d'hépatotoxicité accrus en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité et de diabète
- Ne doit pas être utilisé en association avec le Bactrim®
- Toxicité accrue en cas d'insuffisance rénale

c- Leflunomid (ARAVA) :

Ce médicament est un inhibiteur de la dihydro-orotate déshydrogénase, agent antiprolifératif (cellules en division rapide comme les lymphocytes activés) et immunosuppresseur.

Forme et posologie : Cp 10, 20. La posologie habituelle de 20 mg/j.

Contre-indication :

- Insuffisance hépatique.
- État d'immunodéficience grave, par exemple patients atteints du sida.
- Dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une Neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la Polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.
- Infections graves.
- Insuffisance rénale modérée à sévère, hypo protéinémie sévère.
- Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l.
- Grossesse, femmes en cas d'allaitement.
- Hypersensibilité au léflunomide (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients.

Effets secondaires :

L'hypertension artérielle, les troubles gastro-intestinaux, la perte pondérale, les céphalées, les étourdissements, la paresthésie, l'asthénie, les troubles de l'appareil locomoteur et les affections cutanées comptent parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la prise d'ARAVA.

Il peut se produire des cas de **leucopénie** et des **réactions d'hypersensibilité** et on a rapporté des cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS.

Des effets **toxiques** d'ordre **hépatique** ont été signalés chez des patients traités par ARAVA. Bien que ces effets étaient habituellement bénins et réversibles, on a observé des cas graves et potentiellement mortels d'hépatopathie, notamment de **nécrose hépatique aiguë**. Des cas de **pancréatite**, de **pneumopathie interstitielle** et d'**infection**, notamment une septicémie mortelle, ont également été signalés

Surveillance :

La tension artérielle doit être surveillée régulièrement ;

La surveillance biologique repose sur l'hémogramme avec numération des plaquettes et les transaminases, toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines. En cas d'effet secondaire sévère ou de désir de grossesse, il existe une procédure d'élimination accélérée du produit qui repose sur la colestyramine (8 g 3 fois par jour) ou sur le charbon activé en poudre (50 g 4 fois par jour) pendant 11 jours consécutifs.

d-Salazopyrine (Sulfasalazine) :

Elle est composée de l'association d'un dérivé salicylé (acide 5- aminosalicylique ou 5- ASA) et d'un sulfamide (sulfapyridine). Ces composants sont clivés dans le côlon ; le 5-A SA est éliminé principalement dans les fèces ; la sulfapyridine est absorbée, métabolisée dans le foie et éliminée dans les urines. Le mécanisme d'action est mal connu ; des effets anti- inflammatoires (inhibition des prostaglandines et leucotriènes), antimicrobiens et peut-être immuno-modulateurs ont été avancés. Le nombre de patients répondeurs semble de l'ordre de 50-60 %, avec une efficacité obtenue au 3e mois. Le taux de maintenance thérapeutique est d'environ 20 % à 5 ans.

Forme et posologie :

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2ème semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) 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.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse.
- Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.
- Porphyrisme intermittent aiguë et porphyrie variegata.

Effets secondaires :

- Digestifs (les plus fréquents) : **douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées**
- Cutanés ou muqueux : **éruptions, prurit**, syndrome de Lyell (rare), syndrome DRESS et autres toxidermies, aphtes, glossite
- Hématologiques : **leucopénie**, voire agranulocytose (rare), macrocytose, **anémie hémolytique, méthémoglobinémie (déficit en G-6 -P D)**
- Hépatiques : **cholestase, cytolyse**, exceptionnelles hépatites fulminantes
- Neurosensoriels : **céphalées, vertiges**, méningite aseptique (rare)
- Oligospermie réversible
- Induction d'auto-anticorps lupus induit (rare).

Surveillance :

La surveillance biologique repose sur une évaluation bimensuelle de l'hémogramme avec numération des plaquettes, des transaminases, de la créatininémie pendant le premier trimestre, puis mensuelle.

e-Plaquenil (Hydrochloroquine) : (Sulfate d'hydroxychloroquine) appartient à la classe des amino-4 quinoléines

Forme et posologie : Cp 200 mg 2 à 3 Cp/jour en traitement d'attaque en 2 ou 3 prises puis 1 à 2 Cp/jour en tt d'entretien en 1 ou 2 prises. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 6,5 mg.

Contre-indication :

- Rétinopathies.
- Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'Hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament.
- Allaitement.
- Enfant de moins de 6 ans (atteinte rétinienne irréversible)

Effets secondaires:

- Troubles du sang et du système lymphatique : Dépression de la moelle osseuse, anémie, anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie.
- Troubles cardiaques : Myocardiopathie pouvant entraîner une insuffisance cardiaque et dans certains cas le décès du patient.

Il convient d'envisager une toxicité chronique en cas de trouble de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou d'hypertrophie bi ventriculaire. L'arrêt du médicament peut se traduire par un rétablissement.

- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Vertiges, acouphènes.
- Trouble des yeux : Vision floue due à une perturbation de l'accommodation réversible et dépendant de la dose reçue.
- Troubles gastro-intestinaux
 - o **Très fréquent** : Douleur abdominale, nausées.
 - o **Fréquent** : Diarrhée, vomissements. En général, ces symptômes disparaissent immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.
 - o Troubles hépatobiliaires : Anomalie des tests d'exploration de la fonction hépatique, Insuffisance hépatique fulminante.
- Troubles du système immunitaire Fréquence inconnue : Urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme.
- Troubles métaboliques et nutritionnels : Anorexie (en général, ce symptôme disparaît immédiatement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement), Hypoglycémie.
- Troubles des muscles squelettiques et du tissu conjonctif
- **Peu fréquent** : Troubles moteurs sensoriels

Fréquence inconnue : Paralysie des muscles squelettique, myopathie squelettique ou neuromyopathie aboutissant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes musculaires proximaux, dépression des réflexes tendineux, résultats anormaux aux tests de conduction nerveuse. La myopathie peut être réversible après l'arrêt du médicament, mais le rétablissement peut demander de nombreux mois.

- Troubles psychiatriques : Labilité de l'affect, Nervosité. Psychose, comportements suicidaires.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : Éruptions cutanées, prurit

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/jour d'hydroxychloroquine, cette surveillance semble pouvoir être espacée.

f- d'autres traitement de fonds peuvent être utilisés :

- **D-penicillamine :**
- **Ciclosporine :**
- **Azathioprine (imurel) :**
- **Cyclophosphamide :**

i- Associations de traitement de fond :

Les associations de traitements de fond ont été proposées pour améliorer l'efficacité des mono thérapies notamment en cas de réponse partielle.

MTX-léflunomide,

MTX-sulfasalazine-hydroxychloroquine dans les PR établies.

Traitement de fond biologique référant (boDMARD)*a- Inhibiteurs du TNF alpha :****Mécanismes d'action :**

- Réduisent l'infiltration cellulaire et l'angiogenèse.
- Inhibent la dégradation du cartilage et de l'os par les ostéoclastes et favorisent sa réparation.
- Effet accentué par l'administration d'ostéoprotégérine bloquant l'interaction RANK-RANKL
- Plusieurs produits selon leur mode d'action :
 - AC chimérique anti-TNF α : Infliximab (Rémicade^R)
 - AC humain anti-TNF α : Adalimumabe (Humira^R)
 - Récepteur soluble P75 du TNF α : Etanercept (Enbrel^R)

Présentation et mode d'administration :**☒ Infliximab (Rémicade^R) :**

Anticorps monoclonal chimérique produit par la technique de l'ADN recombinant, constitué d'une fraction variable d'Anticorps anti-TNF α murine + fraction constante d'IgG humaine qui a une forte affinité pour le TNF α (formes solubles et transmembranaires)

Présentation: flacon en verre contenant 100mg de poudre en granulés blanc lyophilisé pour solution à diluer en perfusion.

☐ **Pharmacocinétique** : $\frac{1}{2}$ vie de 8-10j

☐ **Posologie** : 3mg/kg dans 250cc de SSI à faire passer en 2 heures à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines. Associé au MTX à 7,5mg/semaine (éviter l'apparition d'Ac anti-infliximab, et la survenue d'hypersensibilité retardée)

☐ **Adalimumab :Humira**

☐ IgG Humaine recombinante constitué d'une séquence peptidique 100% humaine qui se lie au TNF α et bloque son interaction avec ses récepteurs membranaires.

☐ $\frac{1}{2}$ vie moyenne de 2 semaines

☐ **Présentation** : seringue de 0,8 ml pré-remplie prête à l'emploi, contenant 40 mg d'adalimumab

☐ **Posologie en rhumatologie** : une injection en sous-cutanée toutes les 2 semaines, +/- méthotrexate.

☐ **Etanercept (Enbrel)**

Produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois, dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée obtenu en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2p75 et le domaine Fc de l'IgG1 humaine dont la $\frac{1}{2}$ vie est de 70 heures.

Posologie : 50 mg/semaine.

☐ **Autres anti-TNF α :**

- **Golimumab (Simponi)**
- **Certolizumab pégol (Cimzia)**

Contre-indications :

- **Absolues :**

1. Infections actives aiguës ou chroniques (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires), en particulier tuberculose, VIH, infection chronique par VHB.
2. Néoplasie ou hémopathie de moins de 5 ans à potentiel évolutif
3. Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA)
4. Maladie démyélinisante et névrite optique
5. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants
6. Grossesse ou allaitement±

- **Relatives** : Situations comportant un risque infectieux :

1. Ulcère cutané
2. Infection chronique
3. Tuberculose latente non traitée
4. Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
5. Cathétérisme urinaire à demeure
6. Diabète non contrôlé, BPCO
7. Cancers de plus de 5 ans traités et considérés comme guéris
8. Lésions précancéreuses : polypes coliques ou vésicaux, dysplasies du col de l'utérus, myélodysplasie

Bilan pré thérapeutique :

Eléments cliniques et paracliniques permettant d'éliminer une contre-indication

1) Clinique :

- ATCDS de cancer : *personnels (KC solide, hémopathie, lymphome), *familiaux (KC sein, ovaire, polypose)
- Contage tuberculeux personnel ou familial
- ATCD personnel de SEP ou névrite optique
- Dyspnée d'effort
- ATCD personnel d'infection sévère chronique ou récidivante bactérienne ou virale
- Vaccination récente aux vaccins vivants (fièvre jaune, BCG)
- Infection herpétique génitale récidivante, Zona récent
- Grossesse ou désir de grossesse

2) Examen physique : Rechercher

- Hyperthermie, infection, ADP
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée
- Signes en faveur d'une affection auto-immune
- Signes en faveur d'une affection démyélinisante
- Signes orientant vers une néoplasie

3) Examens complémentaires systématiques :

- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- Transaminases
- Sérologies des hépatites B et C, HIV (accord du patient)
- FAN, anti-DNA natifs
- Radiographie du thorax
- IDR à la tuberculine (5u) qui doit être <5mm après 72 h, ou négativité du test au QuantiFERON ou T-SPOT-TB
- En fonction de la clinique : panoramique dentaire, radiographie des sinus, ECBU
- ECG et échocardiographie
- Vaccination anti-pneumococcique et antigrippale chez les sujets à risque

☐ Cas particulier de la tuberculose :**a) évaluer le risque de tuberculose latente ou active :**

- Interrogatoire détaillé : vaccination BCG, résultats des IDR antérieures, notion de contage ou d'exposition, ATCDS personnels de tuberculose latente ou active, traitement antituberculeux antérieurs.
- Recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.
- Examens complémentaires : *radiographies pulmonaires, *TDM thoracique si image tuberculeuse séquellaire.
- IDR à la tuberculine (5UI de tuberculine = 0,1ml). Si IDR phlycténulaire recherche de BK par crachats ou par tubages 3 jours de suite

b) Résultat du dépistage systématique :

- Contage formel avec un tuberculeux
- IDR>5mm après contact avec une personne atteinte (primo-infection)
- Tuberculose ancienne à priori mal traitée, IDR>5mm à distance du BCG ou phlycténulaire⇒ tuberculose latente⇒ instaurer une chimioprophylaxie durant 3 mois et l'antiTNF sera débuté après 3 semaines

Recommandations nationales

-IDR : 0-5 mm⇒débuter le traitement par anti-TNF

-IDR : 6-14 mm : selon statut vaccinal

- sujet vacciné : débuté l'anti-TNF, surveillance et contrôle après 3 mois
- non vacciné : traitement par INH

-IDR>14mm : traitement par INH

-En cas de signes cliniques : asthénie, toux, amaigrissement, fièvre⇒tuberculose active⇒ traitement curatif antituberculeux, l'anti-TNFα sera instauré à la fin du traitement anti-tuberculeux

Effets indésirables :

- 1) **Effets locaux** : douleur au point d'injection, prurit, rougeur, hématome (observés avec les produits en sous-cutanés)
- 2) **Effets généraux** : Des réactions généralisées ont été décrites avec l'infliximab durant la perfusion ou dans les 2 heures qui la suivent , après l'une des 3 premières perfusions, avec céphalées, fièvre, frissons, nausées, réactions vagales, prurit, urticaire, réaction cardio-pulmonaire. réaction d'hypersensibilité retardée (3 à 12 j) myalgies, arthralgies.
 - Infections : elles ont été décrites avec tous les anti-TNFα, infections bactériennes, virales et mycosiques, opportunistes.
 - Zona, plus fréquents avec les Ac que le récepteur soluble, associés avec corticoïdes et MTX. Rarement sepsis.
 - réactivation de tuberculose et des tuberculoses extra- pulmonaires
- 3) **lésions cutanées psoriasiformes** (plus avec adalimumab)
- 4) **vascularites cutanées avec purpura vasculaire** (++)Etanercept), parfois nécrosante ou lymphocytaire
- 5) **Néoplasies** : peu fréquentes (papillome cutané, tumeurs solides, mélanome malin, carcinome malpighien spino-cellulaire et syndromes myéloprolifératifs)
- 6) **anomalies hématologiques** : anémies, leucopénies, thrombopénie, pancytopénies, augmentation des transaminases, CPK
 - anomalies du système immunitaire : peu fréquents, LES, angioedème, hypersensibilité médicamenteuse, rarement maladie sérique, allergie saisonnière.
 - Ac dirigés contre le produit (l'infliximab++), pouvant entraîner une réaction pendant la perfusion
- 7) **troubles du système nerveux** : SEP, névrite optique, encéphalopathies

Suivi :

- 1) **Surveillance clinique** :

- Le DAS28, BASDAI, le BASFI, EVA globale, PsARC modifiés
- Evaluer la réponse thérapeutique : avant de conclure à une non réponse un délai minimum de 12 semaines de traitement est nécessaire (PR) et 6 à 12 semaines pour la SA et RP
- La recherche des effets indésirables du traitement

2) Surveillance biologique

- VS, CRP, hémogramme, Transaminases, + paramètres de surveillance du traitement conventionnel associé

3) Surveillance radiologique : évaluer l'efficacité structurale

- (PR) : radio des mains et des poignets, pieds de face et des articulations symptomatique (1x/an), score de Larsen, score de Sharp modifié
- Radio du thorax : pour dépister TP (1x/an)

4) Calendrier du bilan de surveillance clinique et biologique :

- Infliximab : à chaque perfusion
- Adalimumab et Etanercept : 1 mois, 3 mois puis tous les 2 à 3 mois

b- Inhibiteurs de cellule d'immunité :

▢ Biothérapies anti-lymphocytes B anti CD20 :

Rituximab (MabThera):

Présentation et mode d'administration:

Flacon de 50 ml contenant 500 mg de Rituximab à diluer pour perfusion

- 2 perfusions lentes de 1g de rituximab à 15j d'intervalles : J1 et J15
- prémédication obligatoire : antihistaminiques + corticoïdes + antipyrétiques

*Antihistaminiques : la veille et le jour même

*Antipyrétiques : paracétamol 1g en perfusion 60mn avant Rituximab

*Corticoïdes : perfusion de 100mg de méthylprednisolone en IV 30mn avant Rituximab

- perfusion de Rituximab de façon progressive : débiter par 8gouttes/mn et augmenter de 8gouttes toutes les 30mn

- durée : 1^{ère} ▢4h15', 2^{ème} ▢3h 15'

- surveillance : contrôle visuel de la préparation (particules), constantes vitales : FR, TA, FR, T° ▢ toutes les 30'

Contre-indications :

*absolues

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants
- Immunodéficience sévère
- Infections sévères chroniques et ou récidivantes bactériennes ou virales
- Insuffisance cardiaque sévère (stade IV NYHA) ou maladie cardio-vasculaire non contrôlée
- Grossesse et allaitement

*à prendre en compte :

- IgG < aux normes (6g /l)
- lymphopénie B ou T
- Neutropénie < 1500/mm³

Bilan pré thérapeutique :

- Hémogramme
- EPPS

- Dosage pondéral des ig
- Sérologies : hépatites b, c, hiv
- Radiographie du thorax
- Echographie cardiaque
- ECBU
- Si possible typage lymphocytaire

Effets indésirables :

-Les plus fréquents : Réactions lors de la 1^{ère} perfusion liées à la libération de cytokines (hypo/hypertension, nausées, rash, bronchospasme, fièvre), pouvant être réduites en ↓ la dose (500mg au lieu de 1 g) et le débit, et par un traitement préventif.

-Risque infectieux : moindre /anti-TNFα

-Risque théorique de survenue de tumeurs solides, non prouvé

Précautions d'emploi :

-chez les patients hypertendus, interrompre le traitement au moins 12 h avant la perfusions

- vaccination préventive, avec délai minimum de 4 semaines avant la 1^{ère} perfusion

- en cas de traitement antérieur par anti-TNFα, un délai minimum de 4 semaines doit être respecté pour étanercept, et de 8 semaines pour infliximab et adalimumab

-les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 12 mois après.

Suivi :

→ Evaluation des effets thérapeutiques [clinique, biologique et radiologique

1. clinique : DAS28,
2. biologie : VS, CRP
3. radiographie : mains, poignets, avants-pieds

Les effets thérapeutiques sont appréciés à la 16^{ème} semaine, mais on peut avoir une réponse clinique précoce dès 1 mois

→ Tolérance : clinique et biologique, Hémogramme tous les 3 mois

→ Retraitement par le rituximab : Le retraitement peut être envisagé chez les malades répondeurs,

La réponse clinique est représentée par une baisse du DAS28 d'au moins 1,2 ou activité faible c.-à-d. DAS28 ≤ 3,2

Le retraitement est indiqué si rechute : aggravation du DAS ≥ 0,6, ou chez un patient qui garde une (PR) active avec DAS ≥ 3,2, SDAI > 11, CDAI > 10.

Le retraitement est pratiqué à partir de 6 mois avec les mêmes modalités

Inhibiteurs de l'IL6 : Tocilizumab(Actemra)**Mécanisme d'action :**

Anticorps monoclonal murin humanisé de classe IgG1 dirigé contre le récepteur (membranaire ou soluble) de l'IL-6

Présentation et mode d'administration :

- 8mg/kg en perfusion lente toutes les 4 semaines, associé au MTX
- Dose minimale = 480mg, dose maximale = 1,2g

Contre-indications :

- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un de ses excipients.
- Infection sévère non contrôlée (sepsis ou infection opportuniste)
- Insuffisance rénale, hépatique
- Grossesse, allaitement

☑ Précautions d'emploi :

- Maladie hépatique active
- Neutropénie, thrombopénie
- Dyslipidémies
- ATCDs de maladie cardio-vasculaire
- Maladie démyélinisante
- Néoplasie survenue dans les 5 dernières années, autre qu'une tumeur cutanée ayant subi une exérèse

Bilan pré-thérapeutique :

- Interrogatoire : notion de néoplasie, infection sévère chronique et /ou récurrente, contact tuberculeux, diverticulite
- Examen clinique : fièvre, ADP, infection, signes évoquant une affection maligne, HTA, douleurs abdominales
- Paraclinique : hémogramme, transaminases, bilan lipidique détaillé, EPPS,IDR à la tuberculine, ou test au Quantiferon, serologies des hépatites B,C, HIV, dosage pondéral des Ig (patients traités par rituximab), radiographie thoracique

Effets indésirables :

Infections, anomalies hématologiques : neutropénie, thrombopénie,
Augmentation des transaminases, augmentation du cholestérol total, troubles gastro-intestinaux, troubles cutanés, réaction aux points d'injection

Suivi :

- **Evaluer l'efficacité :**
 - biologie : VS, CRP tous les 3 mois
 - radiographie : mains, poignets, avant-pieds (1 /an)
- **Surveillance de la fonction hépatique :** Dosage toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 1^{ers} mois puis /12 semaines.
Précaution si taux entre 1,5 et 5 x LSN, non recommandé si taux > 5 x LSN.
Adaptations posologique selon la valeur des transaminases :
 - si entre 1-3 x LSN: modifier la dose du MTX, si l'anomalie persiste=>réduire la dose de tocilizumab à 4mg /kg ou le suspendre jusqu'à normalisation, puis reprendre à 4mg ou 8 mg selon l'état clinique.
 - Si entre 3-5 x LSN: interrompre le tocilizumab jusqu'à ce que ASAT ou ALAT <3x LSN, arrêt si ↑persistante.
 - Transaminases >5 x LSN => arrêt
- **Anomalies hématologiques :** A l'instauration du traitement
 - Neutrophiles <2000/ml ou plaquettes<100000/ml☐ instauration avec précaution
 - Si neutrophiles <1000 /ml☐reinstaurer tocilizumab à 4 mg/kg

- Neutrophiles < 500 /ml ou plaquettes < 50000 /ml : traitement non recommandé
- Le risque de thrombopénie peut être plus élevé chez les patients déjà traités par anti-TNF α
- Diverticulites : prescrit avec précaution chez les patients aux ATCDs d'ulcération intestinale ou de diverticulite, en cas de douleur abdominale avec fièvre : rechercher une diverticulite qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.
- Bilan lipidique : 4 à 8 semaines après le début.
- Infections : en cas de survenue d'une infection grave durant le traitement interrompre jusqu'à contrôle de l'infection. En cas de tuberculose latente, traiter par antituberculeux avant d'instaurer le tocilizumab.
- Vaccins : ne pas administrer les vaccins vivants atténués simultanément avec le traitement.
- Effets thérapeutiques : estimés entre 3 mois et 6 mois,
- But du traitement : obtenir une rémission (DAS28 < 2,6), ou activité faible (DAS28 < 3,2)
- Si la différence du DAS28 < 0,6 après 12 semaines → arrêt du traitement
- Réponse thérapeutique (étude multicentrique en association au MTX) à 24 semaines de traitement :
 - * amélioration significative : ACR20, ACR50, ACR70 /placebo
 - * Taux de rémissions (DAS28 < 2,5) significativement plus élevé /placebo
 - * diminution rapide de la CRP dès la 1^{ère} perfusion
 - * ↑Hb à 2 semaines de traitement

a- Inhibiteurs des JAK (Janus Kinas)

-Le Tofacitinib considère comme pan-JAK, tandis que le Baricitinib possède une action préférentielle essentiellement sur JAK1 et JAK2.

-Absorption digestive et l'élimination sont rapides avec des demi-vies courtes

-Élimination de Tofacitinib liée au métabolisme hépatique, Insuffisance hépatique modère impose une réduction de dose alors qu'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication

-Pour le Baricitinib, l'élimination est principalement rénale, justifiant la diminution de dose pour une insuffisance rénale modérée et la contre indication pour une clairance inférieure 30ml/min.

-Les effets indésirables sont principalement liés à l'**immunodépression**, avec un risque infection sévère ; Une mention particulière doit être faite sur la fréquence **de zona plus élevée** avec cette classe de médicaments ; risque **de perforation colique** et **hyperlipidémie** lors d'inhibition IL6

-Les 2 molécules sont indiquées en association avec le méthotrexate dans le traitement de la PR active modérée à sévère , ils peuvent être aussi administrés en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le méthotrexate est inadapté .

-Les interactions médicamenteuses les plus importantes à connaître sont avec la **rifampicine**, qui inhibe l'action de Tofacitinib, et avec le **probénécide** qui inhibe l'élimination rénale du Baricitinib.

3-Traitements locaux :

Indispensables, en complément du traitement général.

a- Ponction évacuatrice : effectuée chaque fois que nécessaire car elle apporte soulagement et confort.

b- Infiltration de dérivés cortisoniques : Par des corticoïdes retard.

- Traitement de choix : hécacétonide de triamcinolone (hécatrione®) : C'est le corticoïde le Plus puissant. Action atrophiante sur le tissu synovial → synovectomie chimique.
- Les corticoïdes semi-retard de type cortivazol (Altim®), bétaméthasone (Diprostène®), méthylprednisolone (DépoMédrol®) ou acétonide de triamcinolone (Kénacort®) sont d'efficacité moindre.

- Si récurrence : synoviorthèse.

c- Synoviorthèse :

- Principe : injecter dans l'articulation un produit chimique ou radioactif++ dans le but de détruire les synovites prolifératives voire le pannus.

d-Synovectomie sous arthroscopie : au genou, si échec de la synoviorthèse.

4- Rééducation fonctionnelle :

- Elle fait partie intégrante du traitement de la PR.
- Indiquée à tous les stades de la maladie.
- Objectifs : limiter les déformations, entretenir la trophicité musculaire et la mobilité articulaire, maintenir une vie aussi normale que possible.

a- Education et information du malade :

- Doivent être personnalisées.
- Education gestuelle (apprendre les gestes à éviter)
- La mise en situation du patient dans un appartement thérapeutique est utile.
- Aides techniques ++.

b- appareillages :

- Prévention des déformations.
 - Appareillage de repos amovible (genoux, chevilles, mains, poignets) porté la nuit surtout au moment des poussées, mais pas en permanence (risque d'enraidissement articulaire)
- Orthèses plantaires ou de chaussage.
- Canes.

c- rééducation fonctionnelle proprement dite :

- Précoce prévention des enraidissements et déformations.
- Tardive correction.
 - Elle doit être personnalisée et constamment modulée en fonction de l'état articulaire et de l'évolution.
 - Elle doit être douce, indolore, globale, passive ou active.
- Fangothérapie, balnéothérapie, paraffinothérapie.
- Drainages lymphatiques, massages, relaxation : utiles.

5- Traitement chirurgical :

- Objectif : supprimer la douleur, correction des désaxations, restauration de la fonction.
- Doit être suivi de rééducation fonctionnelle.

a - Chirurgie de la main et de l'avant-pied : pour corriger les déformations (ex : réalignement des orteils).

b-Prothèse totale : hanche, genou, épaule. Si ankylose.

c- Intervention sur le rachis cervical: si douleurs importantes ou signes neurologiques de compression. Cerclage ou autogreffe osseuse avec minerve jusqu'à consolidation.

6-Prise en charge de comorbidites et des risques iatrogènes :

a-Prévention du risque cardio-vasculaire : il faut la dose minimale efficace, arrêt du tabac, contrôle d'un diabète, d'une HTA ou d'une hyperlipémie

Mesure d'hygiène de vie pour lutter contre l'obésité et la sédentarité.

b-Prévention des risques infectieux : Surveillance étroite des traitements de fond et des biothérapies, traitements des portes d'entrée infectieuse, mise à jour des vaccinations.

c-Prévention du risque ostéoporotique : supplémentation vitamino-calcique et/ou traitement anti-ostéoporotique.

IV/Stratégie thérapeutique :

Les nouvelles recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

***Principes généraux :**

-La prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient

-Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important dans la détection de la maladie et le suivi du patient, en coordination avec le rhumatologue

- Le coût important de la polyarthrite rhumatoïde, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques

***Recommandations :**

1-Le diagnostic de PR doit être :

a. Évoqué devant certains signes cliniques, tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 mn, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds ;

b. Confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, anticorps anti-protéines citrullinées [ACPA], facteurs rhumatoïdes [FR]) et d'imagerie (radiographies, échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

2-Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être instauré

3-L'objectif du traitement est la rémission clinique ou, au minimum, la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap

4-La rémission clinique est définie par l'absence de signes et de symptômes d'activité inflammatoire significative. L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires.

5-Le suivi de la maladie doit être fréquent (évaluation tous les 1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

6-Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active ; la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines

7-Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique.

8- Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée, en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

9- Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, et :

a. En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament (anti-TNF, tocilizumab et dans certaines circonstances, rituximab1) .

b. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

10-Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le méthotrexate.

11- Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

12- En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance jusqu'à une dose inférieure ou égale à 5 mg/j), on peut envisager une décroissance du biomédicament.

13- En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée, dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin.

14- Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie, comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements et l'avis du patient.

15- Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant, outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et, selon les cas, un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie.

Critères de réponse EULAR

DAS à Jn	DAS 28 à Jn	Amélioration du DAS par rapport à J0		
		>1.2	>0.6 & <1.2	≤0.6
≤2.4	≤3.2	Bon Répondeur		
>2.4 & ≤3.7	>3.2 & ≤5.1		Répondeur Moderé	
>3.7	>5.1			Non répondeur