

# Quid du traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2011.

Pr. R. Niamane. Hôpital Militaire Avicenne. Marrakech.

## **Introduction :**

Avec le développement des biothérapies ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont devenus plus ambitieux. Au tout début de l'évolution d'une polyarthrite encore indéterminée, il est indispensable de confirmer le diagnostic de PR et instaurer, si possible dans les trois premiers mois, un traitement de fond de la maladie. A court et à moyen terme, il faut obtenir une rémission précoce et prévenir les érosions et des déformations articulaires. A plus long terme, il faut prévenir le handicap locomoteur et de réduire la mortalité en l'occurrence d'origine infectieuse et cardiovasculaire.

En 2010, l'EULAR a formulé des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde afin d'établir un consensus européen pour traiter les malades, en se basant sur les preuves et sur les opinions d'experts (**encadré**) [1].

A la lumière de ces recommandations, cet article offre un résumé et une conduite à tenir pratique pour le clinicien.

## **1- Etablir un diagnostic précoce de PR**

Les anciens critères de l'ACR ne sont plus adaptés pour le diagnostic précoce d'une PR. Devant une polyarthrite récente, de nouveaux critères ont été établis [2 ,3]. Ils comportent 4 items (Tableau I): l'atteinte articulaire cotée de 0 à 5, le statut immunologique, les paramètres de l'inflammation et la durée des symptômes. Le diagnostic de PR est retenu si le score  $\geq 6$  points.

**Tableau I : Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR de la PR**

<b>Atteinte articulaire (0-5)</b>	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
<b>Sérologie (0-3)</b>	
FR négatif <b>ET</b> ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) <b>OU</b> ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) <b>OU</b> ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3

<b>Durée des symptômes (0-1)</b>	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
<b>Biologie inflammatoire (0-1)</b>	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

## 2- Instaurer un traitement précoce

L'EULAR insiste sur l'importance d'une intervention thérapeutique précoce dans la PR. Il existe, en effet, une étroite fenêtre critique pendant laquelle les cliniciens peuvent intervenir pour prévenir les érosions radiologiques. On estime que 70 % des patients sont porteurs de lésions radiologiques dans les trois années qui suivent le début de la PR [4, 5].

## 3- Evaluer l'activité de la PR

Dans les recommandations de l'EULAR, le traitement doit être adapté en fonction d'indices de mesure de l'activité de la maladie mesurés et documentés au moins tous les 1 à 3 mois jusqu'à l'atteinte de l'objectif (grade A, niveau 1b). Cette évaluation de l'activité comporter l'un des ces indices : le DAS28, le SDAI (Simplified Disease Activity Index) ou le CDAI (Clinical Disease Activity Index). Ces scores apprécient le degré d'activité de la maladie au début et tout au long du suivi pour surveiller l'évolution de la maladie et la réponse au traitement.

Le DAS28 est une version abrégée du DAS. Il compte quatre variables : le nombre d'articulations douloureuses sur 28; le nombre d'articulations tuméfiées sur 28; la vitesse de sédimentation et l'évaluation de l'état de santé général par le patient à l'aide d'une EVA de 100 mm. Lorsqu'on applique le DAS28, on conclut que l'activité de la maladie est forte si le score DAS28 est supérieur à 5,1; à l'opposé, l'activité de la maladie est légère si le DAS28 est inférieur à 3,2. Le patient est jugé en rémission lorsque le score DAS28 chute sous le seuil de 2,6 [6].

Le score SDAI correspond à la somme numérique de cinq variables des résultats : décomptes d'articulations douloureuses et tuméfiées (d'après l'évaluation de 28 articulations), évaluation globale par le patient et par le médecin de l'activité de la maladie [échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 cm] et concentration de la CRP (mg/dL, normal : <1 mg/dL). On parle de rémission quand le SDAI < 3,3 points [7].

L'indice CDAI est semblable à l'indice SDAI. Ca consiste à additionner les valeurs obtenues pour 4 paramètres : nombre d'articulations douloureuses (sur 28 articulations), nombre d'articulations tuméfiées (sur 28 articulations), évaluation globale du patient et évaluation globale du médecin. Cet indice a été envisagé dans un souci de simplicité en ôtant le dosage de la CRP et encourager les cliniciens à évaluer leurs patients. On parle de rémission quand le CDAI < 2,8 [8].

#### 4- Réunir les éléments pronostiques

Au moment du diagnostic d'une polyarthrite récente, la présence d'un certain nombre de paramètres cliniques ou para-cliniques laisse présager une évolution sévère de la PR avec une probabilité élevée d'apparition précoce d'érosions. Ces facteurs pronostiques doivent être recherchés systématiquement pour instaurer le cas échéant un traitement agressif (Tableau II).

**Tableau II : facteurs pronostiques de la PR**

<b>Nombre d'articulations douloureuses</b>
<b>Nombre d'articulations tuméfiées</b>
<b>Intensité du syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)</b>
<b>Présence du facteur rhumatoïde</b>
<b>Présence des anticorps anti-peptides citrulinés (ACPA)</b>
<b>Présence d'érosions échographiques ou radiologiques</b>
<b>DAS 28 &gt; 3,2</b>
<b>HAQ ≥ 0,5</b>

#### 5- La rémission doit être le but principal du traitement

La rémission doit être le but principal du traitement dans les PR précoces, mais on peut se contenter d'une activité faible (Low Disease Activity) dans les PR anciennes (grade A, niveau 1b). Pour cela, il faut réévaluer le traitement au début tous les mois ou **tous les 3 mois afin d'atteindre le but en 3 à 6 mois maximum.**

Les anciennes définitions de la rémission de la PR selon les critères de Pinals sont : raideur matinale < 15 minutes, absence de fatigue, absence de douleur articulaire, absence de synovite et VS < 30 mm. Ces critères mettent la barre très haute et sont difficiles à obtenir en pratique [9].

Les critères de rémission de l'EULAR sont actuellement le plus utilisés et sont définis par un DAS44 < 1,6 ou un DAS28 < 2,6 ou un SDAI < 3,3 ou un CDAI < 2,8.

#### 6- Les traitements de fond de la PR

Les traitements de fond de la PR sont appelés des DMARD (*disease modifying anti-rheumatic drugs*). Ils comprennent les traitements de fond conventionnels (*synthetic DMARD*) et les biothérapies (*biologic DMARD*).

##### A- *Synthetic DMARD* :

Les traitements de fond conventionnels (*synthetic DMARD*) ayant apporté la preuve de leur efficacité structurale dans la PR sont le méthotrexate, la salazopyrine, le leflunomide, les sels d'or et en fin les anti-paludéens de synthèse. Ces derniers gardent une petite place dans les PR séro négatives sans lésion structurale et peu actives.

La D-penicillamine, l'auranofin, le tacrolimus et le chlorambucil ne sont plus utilisés dans le traitement de la PR.

##### B- *Biologic DMARD* ou biothérapies :

Sur le tableau (III) figure les différentes classes de molécules ayant l'indication dans le traitement de la PR.

**Tableau III : biothérapies ayant l'AMM dans la PR**

Médicaments	Classe	Modalité
Etanercept Enbrel®	Anticorps anti récepteur soluble du TNF	ambulatoire
Adalimumab Humira®	Anticorps monoclonal humanisé anti-TNF	ambulatoire
Infliximab Rémicade®	Anticorps monoclonal chimérique anti-TNF	hospitalier
Golimumab Simponi®	Anticorps monoclonal anti-TNF	ambulatoire
Certolizumab Cimzia®	Anticorps monoclonal anti-TNF pégylé	ambulatoire
Tocilizumab Actemra®	Anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-6	hospitalier
Rituximab Mabthera®	Anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 des lymphocytes B	hospitalier
Abatacept Orencia®	Modulateur soluble du signal de co-stimulation des lymphocytes T.	hospitalier

## 7- Stratégies thérapeutiques

Dans ses recommandations, l'EULAR a précisé la prise en charge de la PR en trois phases.

### A- Phase I:

- 1- Devant une polyarthrite rhumatoïde, le methotrexate doit être proposé en première intention. Il doit être démarré le plus tôt possible dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est fait (grade A, niveau 1a).

L'initiative 3 E (pour Evidence, Expertise and Exchange) est un travail de recommandations fondées sur les preuves qui a pour but l'optimisation de l'utilisation du methotrexate [10]. Dix recommandations ont été établies, parmi lesquelles :

- La dose initiale doit être prescrite à partir de 10 mg/semaine (adaptée en fonction de l'IMC et de la fonction rénale)
  - En cas d'insuffisance de réponse thérapeutique appréciée par le DAS28, il faut augmenter la dose par paliers (de 2.5 à 5 mg) toutes les 4 à 8 semaines sans dépasser la dose de 25 mg/semaine.
  - La prescription de l'acide folique 24 à 48h après la prise du methotrexate est souhaitable pour en améliorer la tolérance (Grade A, niveau 1a).
  - Le methotrexate par voie parentérale (IM ou SC) est possible, en cas d'intolérance ou d'insuffisance de réponse.
- 2- Si le methotrexate est contre-indiqué ou non supporté (intolérance), on pourra avoir recours à l'une des molécules suivantes : sulfasalazine, leflunomide ou sels d'or (grade A, niveau 1a). Les antimalariques n'ont pas d'effet structural mais peuvent être utilisés dans des formes très modérées et en cas de contre-indication aux autres traitements de fond.

**Si la rémission n'est pas obtenue en 3 à 6 mois, on passe à la phase II.**

## **B- Phase II: Traitement biologique ou autre traitement de fond synthétique**

A ce stade, il faut introduire les facteurs pronostiques suscités.

### **1- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic :**

Les patients non mis en rémission lors de la première phase thérapeutique mais sans facteurs de risques peuvent bénéficier d'un autre traitement de fond synthétique pour 3 à 6 mois. L'attitude est de changer le methotrexate par un autre traitement de fond classique. En cas d'échec des monothérapies, des associations de traitement de fond peuvent être proposées. Les associations qui marchent sont Methotrexate + Sulfasalazine ou Methotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine ou Methotrexate + Leflunomide (possible mais sous réserve d'une surveillance hépatique rigoureuse).

### **2- En présence de facteurs de mauvais pronostic :**

En cas de présence des facteurs de risque, un traitement biologique doit être proposé en association avec le traitement de fond.

Le choix de la biothérapie sera discuté en fonction des caractéristiques du patient et de la maladie (terrain, contre-indications, couverture sociale, éloignement géographique...) entre les anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab), le rituximab, le tocilizumab. Cependant, l'habitude actuellement dans les plupart des pays, est de commencer par les anti-TNF comme le précisent les recommandations de l'EULAR (grade C, niveau 4). Il faut préciser encore une

fois que les traitements biologiques doivent être associés au traitement de fond classique et en l'occurrence le methotrexate.

**Tableau IV : Biothérapies disponibles au Maroc**

Médicaments	Laboratoire	Classe	Modalité	Estimation du coût annuel par malade
Enbrel ®	Pfizer	Anti-TNF	ambulatoire	155225 DH
Humira ®	Abbott	Anti-TNF	ambulatoire	158535 DH
Remicade ®	MSD	Anti-TNF	hospitalier	188619 DH
Actemra ®	Roche	Anti-IL6	hospitalier	156000 DH
Mabthera ®	Roche	Anti-CD20	hospitalier	61776 DH

En pratique, les patients éligibles au traitement par biothérapies doivent répondre aux critères suivants :

- PR confirmée
- Un niveau d'activité de la maladie élevé
- L'échec ou l'intolérance aux traitements de fond (dont obligatoirement le Methotrexate) prescrits en monothérapie ou en association à des doses optimales pendant une durée minimale de 3 mois.
- Absence de contre-indications

**Il existe par contre un cas particulier. C'est celui d'une PR ayant des facteurs de mauvais pronostic (PR séropositive et érosive), où il est possible d'utiliser D'EMBLEE des traitements biologiques en association avec le methotrexate.**

**Si la rémission n'est pas obtenue en 3 à 6 mois, on passe à la phase III.**

### **C- Phase III:**

Si la rémission n'est pas obtenue en 3 à 6 mois, on peut proposer :

- En cas d'échec des anti- TNF :

- soit augmenter la dose (infliximab),
  - soit rapprocher les prises (infliximab, etanercept ou adalimumab).
  - Le switch entre les anti-TNF est possible et efficace, sans qu'aucune préférence ne se dégage entre les produits.
- Le switch vers le rituximab, l'abatacept ou le tocilizumab en cas d'échec des anti TNF ou l'une des ces 3 biothérapies est efficace.

**Cas particuliers : en cas de polyarthrite rhumatoïde sévère ou de contre-indications aux différents traitements classiques ou biothérapies suscitées, l'utilisation des produits suivants peut être envisagée : cyclosporine A, azathioprine, cyclophosphamide (grade B, niveau 1a).**

### **8- Comment arrêter les traitements?**

En cas de mise en rémission complète, l'arrêt d'un traitement de fond ne s'accompagne d'une rémission persistante que dans un tiers des cas. Les 2/3 des patients rechutent et la remise en rémission est plus difficile. Au-delà de 12 mois, la rémission peut être qualifiée de persistante.

La première mesure à faire est de stopper les corticoïdes, ensuite les traitements biologiques peuvent être diminués progressivement, en espaçant les injections ou en réduisant les doses, tout en poursuivant les traitements de fond synthétiques (grade B, niveau 3b).

Après arrêt des corticoïdes, puis des traitements biologiques, on peut discuter une baisse des traitements de fond synthétiques (grade C, niveau 4). Aucun consensus n'a été établi, mais il faut être très prudent et surveiller de très près les patients en raison des risques de rechute.

## Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

### 1 - Traitement de fond très tôt

Dans la grande majorité des cas, les traitements de fond synthétiques doivent être utilisés tôt, dès le diagnostic.

### 2 – Le traitement doit viser la rémission ou une activité faible

La rémission doit être le but principal du traitement dans les PR précoces, mais on peut se contenter d'une activité faible dans les PR anciennes. Pour cela, il faut réévaluer le traitement au début tous les mois ou tous les 3 mois afin d'atteindre le but en 3 à 6 mois maximum. L'évaluation comporte le DAS28, le SDAI (Simplified Disease Activity Index) et le CDAI (Clinical Disease Activity Index)

### 3 – Le methotrexate en première intention

Le methotrexate doit être prescrit le plus rapidement possible. Les fortes doses (20 à 30 mg par semaine) sont plus efficaces que les faibles doses (10 à 15 mg par semaine).

### 4 – Leflunomide, salazopyrine, sels d'or

Ces 3 produits sont efficaces et doivent être utilisés en cas de contre-indication ou d'intolérance au methotrexate. Les antimalariques n'ont pas d'effet structural mais peuvent être utilisés dans des formes très modérées et en cas de contre-indication aux autres traitements de fond.

### 5 – Monothérapie ou associations

Aucune étude n'a conclu formellement à une supériorité d'une association de traitements de fond par rapport au methotrexate seul. L'adjonction de corticoïdes améliore les résultats que ce soit en monothérapie ou en cas d'association.

### 6 – Corticoïdes

Les corticoïdes sont efficaces dans la PR et ils ont une action de traitement de fond. En raison de leurs effets à long terme, il faut les utiliser avec précaution, aux doses les plus faibles et si possible sur une courte durée.

### 7 – Traitement biologique ou autre traitement de fond synthétique

Les patients non mis en rémission par la première phase thérapeutique mais sans les facteurs de risques ci-dessus peuvent bénéficier d'un autre traitement de fond synthétique pour 3 à 6 mois.

En cas de présence des facteurs de risque, un traitement biologique, en général un anti TNF, doit être proposé en association avec le traitement de fond.

### 8 – Initiation des anti TNF

Les traitements biologiques, anti TNF, rituximab et tocilizumab, doivent être associés au methotrexate. Les traitements biologiques autres que les anti TNF ne peuvent être utilisés en Europe qu'en cas d'échec des anti TNF. L'abatacept devrait pouvoir bientôt être utilisé en première intention.

L'anakinra n'est plus préconisé dans la PR.

### 9 – Abatacept, rituximab, tocilizumab

Le switch entre les anti TNF est possible et efficace, sans qu'aucune préférence ne se dégage entre les produits.

Le switch vers le rituximab l'abatacept ou le tocilizumab en cas d'échec des anti TNF est efficace.

### 10 – Azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide

Les traitements immunosuppresseurs ne doivent être prescrits que dans des situations exceptionnelles chez des patients multirésistants et avec une pathologie très active.

D'autres traitements ne sont plus utilisés : D-penicillamine, auranofin, tacrolimus, chlorambucil.

### 11 – Stratégies intensives

Les stratégies intensives concernent les PR actives avec facteurs de mauvais pronostic et comportent les associations des traitements de fond et des corticoïdes ou des traitements biologiques.

### 12 – Diminution ou arrêt des traitements biologiques

En cas de mise en rémission complète, l'arrêt d'un traitement de fond ne s'accompagne d'une rémission persistante que dans un tiers des cas. Les 2/3 des patients rechutent et la remise en rémission est plus difficile.

La première mesure à faire est de stopper les corticoïdes. Ensuite les traitements biologiques peuvent être diminués progressivement, en espaçant les injections ou en réduisant les doses, tout en poursuivant les traitements de fond synthétiques. Au-delà de 12 mois, la rémission peut être qualifiée de persistante.

### 13 – Arrêt des traitements de fond synthétiques

Après arrêt des corticoïdes, puis des traitements biologiques, on peut discuter une baisse des traitements de fond synthétiques, aucun consensus n'a été établi, mais il faut être très prudent et surveiller de très près les patients en raison des risques de rechute.

**14 – Traitements biologiques en première intention**

En cas de PR de mauvais pronostic, il est possible d'utiliser d'emblée des traitements biologiques en association au methotrexate, mais cette attitude n'a pas de preuve formelle et il semble préférable, pour l'instant, d'utiliser le methotrexate d'emblée quitte à ajouter un traitement biologique rapidement dans les 3 mois en cas de persistance de l'activité de la maladie.

**15 – Ajustement du traitement**

Il faut rester vigilant quant aux risques toxiques des traitements et des co-morbidités. Mais une escalade thérapeutique rapide est parfois nécessaire dans des formes cliniques particulièrement agressives.

**Bibliographie :**

1. Smolen JS. Ann Rheum Dis 2010 69: 964-975.
2. Funovits J. Ann Rheum Dis 2010;69:1589-95.
3. Aletaha D. Ann Rheum Dis 2010;69:1580-8.
4. ACR Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.
5. Van der Heijde DM. Br J Rheumatol 1995; 34: 74-8.
6. Prevoo ML. Arthritis Rheum 1995; 38:44-8.
7. Smolen JS. Rheumatology. 2003 ; 42: 244-57.
8. Aletaha D. Arthritis Res Ther 2005; 7: 796-806.
9. Pinals RS. Arthritis Rheum 1981; 24: 1308-15.
10. Visser K, Ann Rheum Dis 2009;68: 1086-1093.