

Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde

Symptomatic and disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis

Aziza Mounach, Imad Ghozani, Asmaa Rezqi, Abdellah El Maghraoui

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V, Rabat - Maroc

Rev Mar Rhum 2012; 20: 4-7

Résumé

La prise en charge optimales des patients avec une polyarthrite rhumatoïde repose sur une approche combinant une thérapie pharmacologique et non pharmacologique. Le traitement médicamenteux symptomatique repose sur les anti inflammatoires non stéroïdiens et les glucocorticoïdes. Les traitements de fonds classiques, administrés le plus précocement possible, permettent non seulement de retarder la progression structurale de la maladie et de réduire la prise des corticoïdes, mais de pouvoir induire également des rémissions prolongées.

Mots clés : Traitement précoce, traitements de fonds classiques, épargne cortisonique.

Abstract

The optimal care of patients with rheumatoid arthritis consists of an integrated approach of pharmacologic and nonpharmacologic therapies. Medication-based therapies comprise several classes of drugs, including NSAIDs, corticosteroids and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Early therapy with DMARDs has become the standard of care, as it cannot only retard disease progression more efficiently than later treatment and steroid sparing, but it may also induce more prolonged remissions.

Key words : Early therapy, DMARDs, steroid sparing

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et le plus sévère sur le plan fonctionnel. Le traitement a pour buts de contrôler l'activité de la maladie et d'obtenir la rémission ; arrêter la destruction articulaire, et protéger ou restaurer la fonction articulaire, offrant ainsi aux patients une meilleure qualité de vie privée, sociale et professionnelle.

Les progrès thérapeutiques ont concerné non seulement la mise à disposition des biothérapies, mais aussi une meilleure connaissance des traitements de fond classiques, et donc une amélioration de leur utilisation.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Antalgiques

Ils ont une place importante dans le traitement de la PR. L'antalgique le plus utilisé, en dehors des contre indications, est le paracétamol, à la posologie de 3-4g/j. si l'intensité de la douleur est plus marquée, on recourra au tramadol ou à une association de paracétamol à la codéine, au dextropropoxyphène. Les morphiniques ont une place limitée, et seront utilisés pour une courte durée [1, 2].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont généralement administrés par voie orale, à une posologie

efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS classiques et les coxibs [3]. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire.

Glucocorticoïdes

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par l'étude COBRA ; celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prednisone à dose initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la sulfasalazine versus sulfasalazine seule [4]. Après l'arrêt de la prednisone, le bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement ; en revanche, sur le plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet bénéfique de la prednisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée.

Cela doit être tempéré par les effets indésirables majeurs et souvent subreptices de la corticothérapie. Les mesures adjuvantes ne doivent pas être négligées, notamment le régime hyposodé, hyperprotidique

et faible en graisses. Pour la prévention de l'ostéoporose, et selon les recommandations de l'AFSSAPS, en cas de corticothérapie à des doses supérieures à 7,5 mg/j prévue pour une durée de plus de trois mois, les bisphosphonates seront utilisés chez les femmes ménopausées ayant des antécédents de fractures par fragilité osseuse. Chez les femmes ménopausées sans antécédents de fractures, les femmes non ménopausées et les hommes, une ostéodensitométrie sera réalisée, et si le T-score est inférieur à -1,5, un traitement préventif par bisphosphonates sera instauré.

Les corticoïdes à demi-vie courte (prednisone et prednisolone) sont privilégiés, ils sont administrés en prise unique matinale ou fractionnée, à posologie faible [5]. Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite). La méthylprednisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire, notamment infectieux, l'ECG, la kaliémie et la glycémie.

TRAITEMENTS DE FOND CLASSIQUES

Ils constituent le pivot du traitement de toute PR. Ils ont, à des degrés divers, la capacité de freiner, voire stopper la progression de celle-ci, y compris la destruction ostéo-articulaire.

Contrairement aux anti-inflammatoires, leur effet est différé, en général de 2 à 4 mois. Dans la PR débutante, on sait désormais qu'un traitement de fond classique est d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement ; on considère qu'il existe une fenêtre de tir, à savoir les 3 premiers mois. Ces traitements classiques n'ont qu'un effet suspensif, le processus rhumatoïde reprenant à l'arrêt de ceux-ci. Le taux de maintenance dépend des effets secondaires et de l'échappement thérapeutique.

Les trois molécules ayant apporté la preuve d'efficacité sur l'activité, la fonction articulaire et la structure tout en ayant une toxicité acceptable au long cours, sont le méthotrexate, la sulfasalazine et le léflunomide [6].

Le méthotrexate

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR. Analogue de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale.

La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard [7].

Les effets indésirables surviennent le plus souvent lors de la première année du traitement, et sont le plus souvent bénins [7] :

- Effets digestifs : à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales. Ces effets peuvent être soulagés par l'adjonction d'acide folique à faible dose, (Speciafoldine® 5 mg) en évitant le jour de la prise.
- Effets hépatiques: leur incidence est faible. L'hépatite chronique ou la fibrose hépatique évoluant vers la cirrhose reste rare. La biopsie hépatique systématique n'est pas conseillée. Elle est réalisée chez des patients traités par MTX avec succès mais ayant de façon persistante une augmentation des transaminases ou une hypoalbuminémie. Si les sérologies VHC ou VHB sont positives, il faut discuter avec l'hépatologue pour apprécier l'activité et l'évolutivité de la maladie et le bénéfice /risque de l'introduction du MTX.
- Effets hématologiques (3 à 5 %) : à type de leucopénie ou thrombopénie modérée ou anémie macrocytaire rare. Devant ces manifestations, il faut diminuer les doses et/ou associer la spéciafoldine avec surveillance rapprochée. L'arrêt du traitement s'imposera si les troubles persistent.
- Effets respiratoires : ils constituent l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. La pneumopathie interstitielle hypoxémiante grave et mortelle est observée dans 2,2 à 7,7 % des cas. Elle est imprévisible, indépendante de la dose, de la voie d'administration ou de la durée du traitement. Le mécanisme est mal connu, il s'agirait d'une pneumopathie d'hypersensibilité aiguë. Le tableau est fait de toux sèche, dyspnée et une fièvre d'apparition rapide. Sur le plan biologique, il existe une élévation de la VS, une éosinophilie modérée et une désaturation sanguine. Les radiographies standard et la TDM thoracique objectivent un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome restrictif. Le lavage bronchoalvéolaire qui est indispensable au diagnostic, objective une alvéolite lymphocytaire avec prédominance de LTCD4 et permet d'éliminer une surinfection bactérienne ou à germes opportunistes (liquide renfermant une majorité de polynucléaires). Cette pneumopathie impose l'arrêt définitif du MTX, une corticothérapie massive sous forme de bolus IV et l'information du malade par le médecin car un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique rapide sont nécessaires. Le Méthotrexate expose aux infections notamment virales à type de zona, ou à germes banales, germes spécifiques (tuberculose) et germes opportunistes (pneumocystis carinii, aspergillus, cryptococcus ou nocardia, CMV).
- D'autres effets secondaires sont également observés lors du traitement par Méthotrexate à savoir une nodulose rhumatoïde, une alopecie, un rash cutané, une stomatite, des céphalées, des vertiges et un effet tératogène...

Le bilan nécessaire avant de démarrer le traitement par MTX comprend le dosage des transaminases, les sérologies des hépatites virales B, C et A, une numération et formule sanguine avec le taux des plaquettes, l'albuminémie et la créatinémie. Une radiographie pulmonaire est nécessaire. L'EFR et la mesure DLCO sont utiles comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires. Un bilan biologique

sera réalisé tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines. Il comprend une NFS avec le taux des plaquettes, les transaminases et la créatinémie [8]

Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) :

c'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immunomodulatrice originale, il s'agit d'un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, le A 77 1726. Il inhibe de manière compétitive la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule. Pour son métabolisme, la demi vie du métabolite actif est longue (15 à 18 jours) ; l'élimination est hépatique (50%) et rénale (50%). Le léflunomide persiste pendant environ 2 ans dans l'organisme car la molécule est absorbée dans un cycle entero-hépatique. La réabsorption peut être interrompue par l'utilisation de cholestyramine ou de charbon activé (wash out) [9].

Le léflunomide est utilisé d'emblée ou après l'échec d'un traitement de fond classique, ou lorsque le patient est intolérant au MTX ou à d'autres traitements de fond, ou lorsque l'utilisation du MTX ou d'autres traitements de fond est contre-indiquée; ou en tant que traitement complémentaire au MTX lorsqu'une progression de la maladie est décelée avec l'utilisation du MTX.

Les effets secondaires du léflunomide semblent être favorisés par l'utilisation de la dose de charge. Les plus fréquents sont digestifs à type de diarrhée qui, dans la majorité des cas, s'améliore spontanément ou sous traitement symptomatique. On peut observer une perte de poids, une hypertension artérielle, qui s'observe chez 10% des patients [10]. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation d'une HTA latente ou plus rarement d'une HTA d'apparition récente pouvant être favorisée par l'utilisation concomitante d'AINS. D'autres effets secondaires peuvent être observés notamment une alopecie réversible, un rash cutané, une cytolysé hépatique qui est souvent modérée (< à 3N) et réversible avec la diminution voire l'arrêt du traitement. Exceptionnellement, le léflunomide peut être à l'origine de pancytopenie, de neuropathies périphériques, de vascularite ou de pneumopathies interstitielles. De rares cas de lupus induit sont rapportés.

Le léflunomide ne semble pas diminuer la fertilité, mais une contraception efficace chez l'homme et chez la femme s'impose en raison de l'effet tératogène de la molécule. En cas de désir de grossesse, un wash-out par la cholestyramine 3g x 3/j pendant 11 jours est nécessaire, sinon il faut attendre au moins 2 ans après l'arrêt du léflunomide.

La mise en route du traitement commence par une dose d'attaque: 100 mg/j x3jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j. la surveillance du traitement repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS avec le taux des plaquettes, le dosage des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois.

La sulfasalazine (Salazopyrine®)

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des Ig A sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires.

L'absorption intestinale se fait au niveau du grêle à raison de 10 à 30%. Elle sera scindée par les bactéries coliques en sulfapyridine et en Ac 5 amino salicylique.

La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et est éliminée dans les urines après acétylation hépatique. Chez les acétyleurs lents, la demi-vie de la molécule est allongée. L'Ac 5 aminosalicilyque a une action essentiellement digestive et est éliminé dans les selles.

L'effet de la sulfasalazine apparaît à partir du 3^{ème} et 4^{ème} mois, mais si l'effet clinique à 1 an paraît comparable à celui du MTX et le léflunomide, il y a fréquemment avec la sulfasalazine un échappement thérapeutique expliquant le taux de maintien thérapeutique faible < à 20 % à 5 ans [11].

Les effets secondaires sont mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils apparaissent le plus souvent pendant la première année et sont à l'origine d'un arrêt de la sulfasalazine dans 25 à 37% des cas.

Les effets digestifs observés sont: les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. Une cytolysé ou une cholestase modérée sont habituelles. Une hépatite sévère est plus rare. Une intolérance cutanée se voit dans 5 % des cas à type de prurit, éruptions diverses, ulcères buccaux, exceptionnellement un syndrome de Lyell. Les effets hématologiques sont divers à type de leucopénie (5 % des cas), agranulocytose (0,4% des cas), thrombocytopénies ou macrocytose. Une hémolyse est possible, surtout chez des patients ayant un déficit en glucose 6-phosphodishydrogénase. Sur le plan pulmonaire, la sulfasalazine peut être à l'origine d'une pneumopathie grave à éosinophiles ou de type alvéolite fibrosante.

L'apparition d'AAN, d'Ac anti-ADN voir un lupus induit est possible au cours du traitement par sulfasalazine. L'oligospermie est fréquente (70 % des cas) et régresse à l'arrêt du traitement.

La posologie recommandée est progressive: 1 comprimé à 500 mg par jour pendant la 1^{ère} semaine, puis 2 comprimés par jour la 2^e semaine, 3 comprimés par jour la 3^e semaine et 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 hypoglycémiants.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6^{ème} mois puis de manière plus espacée par la suite. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il est utile.

Antipaludéens de synthèse (APS)

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg): La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/j soit 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/j soit 2 à 3 comprimés.

Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement [12].

Les effets secondaires sont rares mais nécessitent une surveillance régulière :

- Les complications oculaires: constituent le seul effet indésirable préoccupant. Des 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. L'atteinte de la rétine et de la macula peut être sévère et définitive. Cette complication est dose-dépendante et est également liée à l'âge. 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, elle est siège de modifications pigmentaires sous forme de fines granulations, constituant parfois l'aspect en œil-de-bœuf évocateur. Un examen ophtalmologique est donc impératif avant de débiter le traitement par APS, avec 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).
- Les effets digestifs des APS sont l'anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales,
- Les troubles cutané-muqueux : les APS peuvent être à l'origine de rash divers; et lorsque le traitement est prolongé, une coloration brunâtre des faces d'extension des bras et des jambes, du cou, du visage et du lit des ongles peut apparaître. Une alopecie discrète est également possible.
- Des troubles neurologiques mineurs sont rapportés à type d'insomnies, céphalées, vertiges et bourdonnement d'oreilles.
- Sont également observées des neuromyopathies lentement progressives, s'accompagnant d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux avec, à la biopsie musculaire, un aspect vacuaire des fibres musculaires évocateur. Cette neuromyopathie régresse à l'arrêt du traitement.
- Les effets hématologiques sont rares : leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique.

Autres médicaments

Les sels d'or et la ciclosporine ne sont plus utilisés, sauf cas particulier du fait de leur toxicité. La D-pénicillamine et l'azathioprine sont abandonnées du fait de l'absence d'activité démontrée sur le plan structural et de leur toxicité.

Association de traitements de fond

Une association de traitement de fond peut être proposée en cas de réponse insuffisante au MTX. Les deux associations les plus utilisées sont MTX et hydroxychloroquine et MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine. L'association MTX et sulfasalazine apporte un gain d'efficacité sans accroître la toxicité des deux molécules.

CONCLUSION

Les traitements de fond classiques gardent toujours leur place dans la prise en charge de la PR, malgré l'avènement des biothérapies. Leur effet étant différé, il est en règle générale nécessaire d'y associer des thérapeutiques symptomatiques. Les patients atteints de PR recevant le plus souvent une association de traitements, il faut être vigilant quant aux interactions médicamenteuses et à leur risque de toxicité.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Kehlet H, Werner MU. Role of paracetamol in acute pain management. *Drugs*, 2003, 63: 15-21
2. Kalso E, Edwards JE, Moore A. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 2004, 112: 372-380
3. Bannwarth B. thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *Rev Prat*, 2003, 53 : 1819-1826
4. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 347-356
5. Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1033- 1037
6. Hilliquin P. Place des traitements de fond dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. *EMC* 2006 ; 7-0880
7. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum*, 2002, 69 : 72-83
8. Thomas Bardin et Philippe Orcel. Traité de thérapeutique rhumatologique
9. 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.
10. 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.
11. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC* 2006 ; 14-220-A-20
12. MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger 1983;623-45.