La prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde

Management of Rheumatoid Arthritis

Jihane Ifezouane¹, Imane Zakariya², FadouaBerdi¹, Jamal Lamsaouri¹

- ¹Laboratoire de chimie thérapeutique. Faculté de médicine et de pharmacie Rabat - Maroc
- ² Laboratoire de pharmacognosie. Faculté de médicine et de pharmacie Rabat - Maroc

$Correspondance \ \grave{a}:$

Jihane IFEZOUANE jihane.ph@gmail.com

DOI:https://doi.org/10.48087/BJMS ra.2019.6201

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La Polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique, fréquente, et peut évoluer en l'absence de prise en charge adéquate vers de dégâts irréparables et entraîner un handicap médico-social sur le long terme. Le présent travail est une mise au point sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde. Il insiste sur l'importance du diagnostique précoce afin de débuter la prise en charge la plus adaptée pourcela des recommandations claires sont disponibles et de nouveaux traitements sont en cours de développement grâce à une recherche qui est assez riche dans ce domaine, offrant un éventail de choix toujours plus grands et donc adaptés à un plus large panel de patients.

Mots-clés: polyarthrite rhumatoïde, diagnostic, traitement.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory disease that is common progressive in the absence of adequate management of irreparable damage and long-term medical and social handicap. The present work is an update on the diagnosis and therapeutic management of rheumatoid arthritis. We insist on the importance of early diagnosis in order to start the most appropriate care. For this, clear recommendations are available and new treatments are being developed through research that is rich enough in this area, offering a range of large choices and therefore suitable for a wider range of patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnosis, treatment.

Introduction

La Polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est estimée à 0,5 à 1% [1,2] de la population mondiale âgée de 40 à 60 ans, et touche essentiellement les femmes (80%) [3]. Maladie auto-immune et inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif, à prédominance synoviale, cette affection présente le problème majeur de l'évolution vers la destruction articulaire irréversible et une incapacité fonctionnelle majeure. En résulte des répercussions directes sur le malade, mais aussi sa famille et son entourage. C'est pourquoi cette maladie représente un véritable problème de santé publique.

Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle relevant de différents facteurs à la fois génétiques, environnementaux, immunologiques et hormonaux (probable influence des stéroïdes sexuels devant les améliorations transitoires de la maladie lors des grossesses).

Ce rhumatisme évolutif, à tendance destructrice, de cause inconnue, a donc des terrains génétiques favorisants. En effet, c'est une maladie polygénique dans laquelle plusieurs gènes de susceptibilité ont peut-être été identifiés et mis en cause dont notamment le HLA DRB1, le HLA DR4 (antécédent familial de PAR), le PTN22 ou encore le STAT4 [4]. Du coté des facteurs environnementaux, le tabagisme joue un rôle très important. Car on sait désormais que le Tabac intervient dans la genèse de cette maladie. Les sujets fumeurs présentant les formes les plus graves de la polyarthrite rhumatoïde [5]. Aussi, des germes interviennent dans le déclenchement de la maladie et notamment des germes situés dans les gencives. Des études récentes ont ainsi lié une espèce de bactéries intestinales appelée *Prevotella copri* à l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde [6]. Ces germes seraient responsables du phénomène initial entrainant une inflammation suivie par le recrutement de lymphocytes auto-réactifs.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques tels que des douleurs dans les mains, parfois des gonflements, un dérouillage matinal et des douleurs qui apparaissent et disparaissent au cours de la journée. Et si ces douleurs sont bilatérales, symétriques et persistants évoluant depuis plus de 6 semaines, on peut évoquer, sur la base de ces seuls éléments le diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïde. S'associe à la clinique, la radiologie et surtout l'échographie, confirmant la synovite au début, mais plus rarement les destructions articulaires à ce stade.

La biologie recherche un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation, protéine C réactive), les facteurs rhumatoïdes (FR) habituellement positifs mais non spécifiques (85 % des PR évoluées mais 30 % au début) et les anticorps anti-peptides citrulinés (ACPA). Les ACPA sont spécifiques de la PR dans 90 % des cas avec FR positifs et 15 % sans FR mis en évidence. La présence simultanée des deux marqueurs est donc hautement spécifique de la maladie [7].

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Le but du traitement de la PR est d'entrainer une rémission s'il s'agit de PR d'apparition récente. Pour les PR plus anciennes, la rémission est parfois difficile. On doit donc rechercher ce qu'on appelle un faible niveau d'activité ou une maladie suffisamment contrôlée, afin de pouvoir mener une vie normale, grâce à un suivi bien défini de la maladie et un contrôle serré qui permettra de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance de la stratégie thérapeutique appliquée.

Traitement médicamenteux

Il comporte des thérapeutiques à visée symptomatique contre la douleur et l'inflammation (antalgiques, AINS, corticoïdes) et des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie et qui se divisent en deux groupes : les traitements de fond conventionnels ou classiques et les biothérapies [8].

Les traitements symptomatiques

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) visent uniquement à soulager la douleur et réduire l'inflammation; leur utilisation est recommandée en association avec un traitement de fond. Ils sont généralement administrés par voie orale à une posologie efficace, en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment la toxicité digestive, cardiovasculaire et rénale, ce qui justifie une surveillance étroite sur le plan clinique et biologique (mesure de la tension artérielle, contrôle de la fonction rénale...). Il faut par ailleurs faire attention aux allergies assez fréquentes dues à l'aspirine et aux AINS. Une corticothérapie peut être utilisée quand ces AINS ne s'avèrent pas assez efficaces pour soulager le patient.

En pratique:

- ✓ on utilise en première intention la prednisone;
- ✓ la dose est faible de l'ordre de 5 et 10 mg par jour ;
- ✓ le sevrage doit être planifié dès le départ ; le plus souvent en diminuant progressivement la posologie afin d'éviter tout risque de corticodépendance.
- ✓ le recours à la voie intraveineuse (bolus) ne se conçoit qu'en milieu hospitalier dans des situations particulières (poussée articulaire majeure, manifestations viscérales) [9].

De nombreuses études ont montré un sur-risque d'infections sévères lié aux corticoïdes même en cas de dose faible de prednisone [10], d'autres études récentes ont également montré une augmentation de la mortalité associée à l'utilisation des corticoïdes pour des doses > 5 mg/j [11]. Pour cela, les corticoïdes en monothérapie ne sont pas recommandés et ne doivent être utilisés que dans des cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements de fond sont contre-indiqués [12].

Comme toute corticothérapie au long cours, des mesures hygiéno-diététiques doivent y être associées permettant de limiter les risques cardio-vasculaires, métaboliques et osseux. Elle nécessite une surveillance du patient par la recherche de protéines dans les urines, un régime sans sel, ainsi que la recherche d'une fragilisation osseuse par ostéodensitométrie. Cette dernière peut être prévenue par une supplémentation en vitamine D et calcium ou traitée par l'administration de bisphosphonates.

Traitement de fond conventionnels ou classiques

A la différence des traitements symptomatiques, ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes mais leur capacité à réduire ou arrêter la progression structurale reste controversée.

Le *méthotrexate* est le médicament le plus prescrit dans la PR, c'est le traitement de fond le plus ancien. C'est un traitement qui est efficace dans près de 70 % des cas, plutôt bien toléré, il est administré d'une façon hebdomadaire par voie orale, voie sous cutanée ou intramusculaire et agit rapidement en 3 à 4 semaines. C'est le médicament de référence de cette maladie. On prescrit systématiquement avec le methotrexate l'acide folique qui permet d'en limiter les effets secondaires. Parmi ses principaux inconvénients : nausées, sensation de fatigue, chute de cheveux, hématotoxicité, hépatotoxicité. Des complications pulmonaires peuvent parfois survenir, mais c'est exceptionnel. En cas de désir de grossesse, le méthotrexate doit être arrêté au moins 3 mois avant la conception [13].

Le *leflunomide* (Arava®) est une alternative au méthotrexate : Il a une efficacité et une tolérance comparable au méthotrexate. Son profil d'effets secondaires rappelle celui du méthotrexate (risques hépatiques, infectieux dont la leucoencéphalite multifocale pogressive,hématologique et pulmonaire). La molécule est tératogène et requiert l'utilisation d'une contraception efficace [9].

La sulfasalazine (Salazopyrine®) a également démontré son efficacité dans la PR: La posologie recommandée est de 2 à 3 g par jour ; elle doit être atteinte progressivement, par paliers hebdomadaires de 500 mg. Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont les effets digestifs, cutanés, et hématologiques (leucopénie). La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes, les transaminases tous les mois. Contrairement au MTX et au leflunomide, la sulfasalazine peut-être prescrite chez la femme enceinte, en conservant une dose faible [14].

Antipaludéens de synthèse: Le mécanisme d'action reste obscur. On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (plaquenil), la posologie d'attaque conseillée est de 6mg/kg/j soit 2cp/j. Dans certains cas le sulfate de chloroquine (nivaquine) peut être proposé à la posologie de 4mg/kg/j soit 2 à 3cp/j. Le principal effet indésirable est la rétinopathie chlorotique observée avec le sulfate d'hydroxychloroquine [15].

Autres traitements: Les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine sont très rarement utilisés [15].

Traitements biologiques

Ce sont des traitements récents qui ont bouleversé la prise en charge de polyarthrite rhumatoïde. Ces médicaments visent principalement à bloquer les mécanismes importants de l'inflammation, en ciblant précisément une cellule ou une cytokine. La majorité des ces biothérapies sont des anticorps monoclonaux.

Nous disposons actuellement de neuf biothérapies pour le traitement de la PR. Il s'agit de Cinq inhibiteurs du TNF alpha (l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab, et le golimumab). Le Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique initialement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Un inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T (abatacept) (non commercialisé au Maroc) et Puis récemment les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Tociluzimab) et l'inhibiteur de l'IL1 anakinra [15].

Ces médicaments ont modifié radicalement la qualité de vie des patients.

Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Il s'agit d'une part des risques de lymphomes, de cancers cutanés, Manifestations anaphylactiques ou d'hypersensibilité qui peuvent être parfois fatales, réactivations du virus de l'hépatite B (observé avec le rituximab) et surtout d'infections opportunistes dont la tuberculose, particulièrement menaçante dans un pays d'endémie comme le Maroc. Et d'autre part, du risque de non réponse initiale ou d'échappement secondaire. A cela s'ajoute leur coût exorbitant, alors qu'une plus grande proportion de la population marocaine n'a pas de couverture sociale [16].

Les stratégies thérapeutiques de la PR

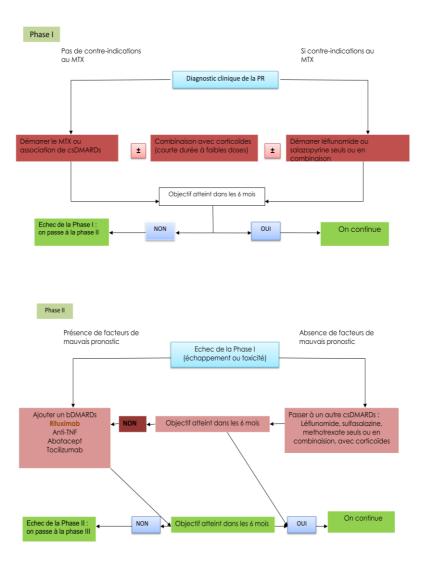
La société Marocaine de Rhumatologie(SMR) a mis en place des recommandations de bonnes pratiques et des stratégies thérapeutiques. Elle s'est Largement inspiré des recommandations de l'EULAR (European League Against Rhumatism) de 2013.

Ainsi, dès que le diagnostic de PR est retenu, le traitement de 1ère intention reste le méthotrexate (MTX). C'est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active [12]. En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne [12]. Les corticoïdes à faible dose peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale en association avec un ou plusieurs de ces médicaments conventionnels, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible[12]. Après 6 mois, si l'objectif est atteint on continue le traitement sinon on passe à la deuxième phase de traitement.

Si le patient a une PR sans facteurs de mauvais pronostic, un autre traitement de fond synthétique (avec ou sans glucocorticoïdes) serait préférable. Par contre, si le patient a une PR avec des facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un traitement biologique doit être envisagée [12]. Aussi, pour les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres traitements de fond, les biothérapies (rituximab, anti-TNF ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX [12].

Pour Le choix de la biothérapie, Il n y'a pas une supériorité d'une molécule sur une autre. Néanmoins, la SMR propose le rituximab en première ligne dans sa stratégie de prise en charge de la PR pour son faible risque de réactivation tuberculeuse par rapport aux autres biothérapies (surtout dans un pays endémique comme le Maroc) et pour son coût annuel relativement faible (pratiquement 2 fois moins cher que les autres biothérapies). Ces éléments en font le premier biologique prescrit au Maroc après échec du traitement de fond classique [12].

Une fois cette deuxième phase de traitement faite, au bout de 6 mois si l'objectif est atteint le traitement est poursuivi, sinon, on passe à la 3ème phase de traitement, c'est à dire une autre biothérapie, sans indication de préférence, ou bien on passe au Tofacitinib, nouveau médicament qui n'est pas un biomédicament, mais un composé chimique synthétique (un inhibiteur de JAK) [12].



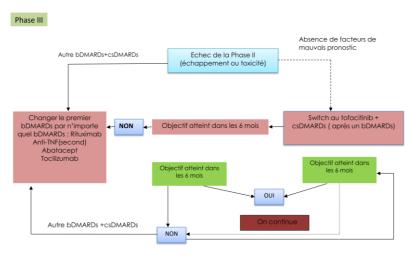


Figure 1. Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Gestion de la rémission sous traitement

Les recommandations de la SMR disent qu'il faut arrêter les traitements progressivement. D'abord commencer par arrêter les traitements symptomatiques surtout les corticoïdes, puis réduire progressivement, avant d'arrêter les biothérapies. En particulier s'ils sont combinés avec les traitements de fond conventionnels [12].

Les traitements de demain

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant les voies de signalisation intracellulaires. Les principales voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'inflammation sont les *mitogen-activated protein* (MAP) kinases, les phosphoïnositide 3 (PI3) kinases, les janus kinase (JAK) kinases, le facteur de transcription nuclear factor κΒ (NFκΒ) et bien d'autres encore [17]. Le tableau 1 liste un certain nombre de ces nouveaux médicaments qui vont apparaître sur le marché et qui sont ou déjà approuvés par la FDA ou à l'étude en USA et en Europe [18].

Et puis il y'a d'autres molécules dont on parle ces dernières années comme : l'anticorps anti cytokine à 2 têtes qui bloque à la fois l'IL-17 et le TNFalpha, Anti- IL12, Anti- IL 23/17 (dans le rhumatisme psoriasique), Anti GM CSF, Autres anti IL6, etc. Qui font partie des molécules d'avenir qui auront peut-être un intérêt dans le traitement de la PR.

Nom	Mécanisme d'action	Stade de développement
Ruxolitinib (INC424)	Inhibiteur JAK1/JAK2	Phase II
Baricitinib (INCB028050 ,LY 3009104)	Inhibiteur JAK1/JAK2	Approuvé EMA
Tofacitinib (CP-690,550)	Inhibiteur JAK1/JAK3	Approuvé FDA et EMA
Decemotinib (VX -509)	Inhibiteur JAK3	Phase II ,III
Filgotinib (GLPG0634)	Inhibiteur JAK1	Phase III
Peficitinib (ASPO15K)	Pan-JAK	Phase III
Itacitinib (INCB039110)	Inhibiteur JAK1/JAK2	Phase II
PF-06651600	JAK3	Phase II
Upadacitinib (ABT 494)	Inhibiteur IAK1	Phase III

Tableau 1. Jakinibs approuvés par la FDA ou en phase II ou III d'essais cliniques

Conclusion

La prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde nécessite une équipe pluridisciplinaire motivée, afin de garantir un diagnostic et un traitement précoces. L'offre thérapeutique est large, mais des recommandations claires sont disponibles et de nouveaux traitements sont en cours de développement, offrant un éventail de choix toujours plus grands et donc adaptés à un plus large panel de patients.

Déclaration d'intérêts : l'ensemble des auteurs ne déclare pas de conflits d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- 1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis and Rheumatism 1998: 41:778-799.
- 2. Kvien TK, Glennås A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P. & Førre, O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1997;26, 412-418.
- 3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MÁ & Carmona, L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. Rheumatology 2008;47:1088.

Mise au point

- 4. Khalifa P, « Polyarthrite rhumatoïde », in KB rhumatologie, 2016e éd., VG éditions, p. 166.
- 5. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. Ann Rheum Dis 2011;70:508–11.
- 6. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife 2013;2:e01202)
- 7. David C, Boinet T. Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoides. Actualites pharmaceutiques 2018;14(575):14-17.
- 8. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46:328-46.
- 9. Vidal recos 2016 6° édition
- 10. Dixon WG, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(7):1128-1133.
- 11. del Rincon I, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis & rheumatology. Feb 2014;66(2):264-272.
- 12. Niamane R., Bahiri R., et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011. Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13.
- 13. Bannwarth, B., L. Labat, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update Drugs 47(1): 25-50.2011.
- 14. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit sulfasalazine, 2011. http://www.ema.europa.eu
- 15. Ait Mbarek K. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde par le médecin généraliste au Maroc. [thèse de Doctorat en médecine], Marrakech 2017;114p.
- 16. EL Rharras S. Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. [thèse du Doctorat en médecine]. Marrakech 2014; 119p.
- 17. Combe B, Lukas C, Model J. Polyarthrite rhumatoide de l'adulte : stratégies thérapeutiques. . EMC Appareil locomoteur. 2016;11:1-23.
- 18. Daniella M. Schwartz, Yuka Kanno, Alejandro Villarino, Michael Ward, Massimo Gadina & John J. O'Shea. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory. Nature Reviews Drug Discovery 2017;16:843–862.

Cet article a été publié dans le « Batna Journal of Medical Sciences » BJMS, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans BJMS :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.comou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

