

Folia Pharmacotherapeutica octobre 2020

## Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est instauré en premier lieu par le rhumatologue, mais le suivi du traitement implique souvent le médecin généraliste ou le pharmacien. Cet article résume ce que vous devez savoir, en tant que médecin généraliste ou pharmacien, sur le traitement de la PR. Les questions suivantes sont abordées:

1. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde (PR)?
2. Comment traiter la PR?
3. Quels sont les effets indésirables du traitement médicamenteux?
4. Quelles sont les contre-indications et les interactions?
5. Que faire pendant la grossesse et l'allaitement ?
6. Comment assurer le suivi des patients atteints de PR?
7. Conclusion

Cet article est basé sur les guides de pratique clinique du *National Institute of Clinical Excellence* (NICE update 2018), le *Farmacotherapeutisch Kompas* (FTK 2018) et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR update 2019)<sup>1 2 3</sup>. **L'article se concentre essentiellement sur les inducteurs de rémission (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD) qui constituent la pierre angulaire du traitement de la PR. Nous mentionnons les corticostéroïdes, les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont également utilisés dans la PR, sans les approfondir. On n'aborde pas non plus autres formes de polyarthrites.**

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre FoliaQuiz Polyarthrite rhumatoïde. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

### 1. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde (PR)?

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies apparentées est d'environ 14 pour 1000 patients avec un rapport homme/femme dépendant de l'âge : 1 homme/3 femmes jusqu'à l'âge de 45 ans, ensuite cette différence s'atténue.<sup>4</sup>

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une **maladie inflammatoire systémique qui touche les articulations** et présente les caractéristiques suivantes :

- **Inflammation stérile chronique de la membrane synoviale**, accompagnée de douleur et de gonflement, principalement au niveau des petites articulations et structures périarticulaires des mains et des pieds. Il en résulte un épaissement de la membrane synoviale et une érosion du cartilage articulaire et de l'os sous-jacent.
- **L'atteinte d'autres organes** tels que la peau, le cœur, les poumons et les yeux indique la nature systémique de cette maladie. De la fièvre, un malaise, une perte de poids et de l'anémie peuvent apparaître en cas de forte activité de la maladie ou d'exacerbations.
- L'évolution naturelle de la maladie est différente d'un individu à l'autre, **de légère à progressive avec des exacerbations et des rémissions, allant jusqu'à une déformation sévère des articulations touchées** et un handicap physique.
- La PR est une **maladie auto-immune** dont la cause est mal connue.



La prédisposition génétique, impliquant certains allèles HLA de classe II, joue un rôle. Risque accru en cas d'antécédents familiaux. Des facteurs rhumatoïdes ou des anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes (p.ex. les anti-CCP, *anti-cyclic citrullinated peptides*) souvent, mais pas toujours, présents dans le sang.<sup>4</sup> Le tabagisme est associé à un risque accru d'apparition de PR.<sup>4a</sup>

- **Un diagnostic rapide et un traitement précoce peuvent limiter la progression vers une forme grave.**<sup>3,4</sup>

## 2. Comment traiter la PR?

### Objectif du traitement

Il n'existe pas de réel traitement curatif. L'objectif du traitement est de supprimer l'inflammation active aussi rapidement et complètement que possible (« rémission »), et si cela n'est pas possible, de parvenir à un faible niveau d'activité de la maladie afin d'enrayer la progression vers un stade invalidant.<sup>3 5</sup>

### Quels médicaments sont utilisés?

Pour traiter la PR, les médicaments suivants sont utilisés :

- Les inducteurs de rémission pour le traitement de fond, appelés en anglais **disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)**: c'est le groupe le plus important. Le terme de « *disease-modifying* » (« modificateur de la maladie ») signifie que le médicament vise à la fois à améliorer les symptômes, à améliorer ou normaliser les capacités fonctionnelles et la qualité de vie et, en particulier, à empêcher l'apparition de lésions articulaires structurelles ou à en diminuer la progression.
- Les **corticostéroïdes (CS)** sont souvent utilisés dans un stade précoce de la polyarthrite rhumatoïde, en combinaison avec les DMARD, pour parvenir à un contrôle rapide de l'inflammation.<sup>3</sup> Ils ont également un léger effet « modificateur de la maladie », mais leur administration chronique doit être évitée en raison de leurs effets indésirables. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, les précautions, les interactions et les contre-indications, voir Répertoire 5.4. Corticostéroïdes.
- **Les analgésiques et les AINS** sont uniquement utilisés pour la prise en charge des symptômes restants, principalement la douleur. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, les précautions, les interactions et les contre-indications, voir Répertoire 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur, 8.2. Analgésiques - Antipyrétiques, 8.3. Opioides et 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Nous nous intéressons ci-dessous plus particulièrement aux traitements de fond (DMARD).

Les traitements de fond (DMARD) peuvent être répartis en trois catégories :

les <b>conventional synthetic DMARD (csDMARD)</b> ou traitements de fond conventionnels	les <b>biological DMARD (bDMARD)</b> ou traitements de fond biologiques	les <b>targeted synthetic DMARD (tsDMARD)</b> ou traitements de fond de synthèse ciblés
Méthotrexate (à faibles doses) Léflunomide Sulfasalazine Hydroxychloroquine	Inhibiteurs du TNF Abatacept Rituximab Antagonistes des interleukines (anakinra, sarilumab et tocilizumab)	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib

### Mécanisme d'action des DMARD

#### 1. Les DMARD conventionnels

Le mécanisme d'action exact des csDMARD n'est pas entièrement connu. Le **méthotrexate (MTX)** est un antagoniste des enzymes folate-dépendantes impliquées dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Il est traditionnellement utilisé en association avec l'acide folique pour prévenir ses effets indésirables. L'effet anti-inflammatoire résulte d'une diminution de la sécrétion de TNF (*tumour*

*necrosis factor*) et d'interleukines.<sup>6</sup> Le **léflunomide** bloque l'effet stimulant des cytokines sur la prolifération des cellules T.<sup>2</sup> Le mécanisme d'action de la **sulfasalazine** et de l'**hydroxychloroquine** dans la PR n'est pas connu.

## 2. *Les DMARD biologiques*

Les bDMARD agissent sur des facteurs immunitaires spécifiques qui jouent un rôle dans le processus pathologique de la PR. Ils sont administrés par perfusion ou par injection.

Les inhibiteurs du TNF comprennent l'adalimumab, le certolizumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab. Ils inhibent le TNF, un composant de la cascade inflammatoire. L'**abatcept** empêche l'activation des lymphocytes T et réduit ainsi la production de certaines cytokines. Le **rituximab** est un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre les lymphocytes B, tandis que l'anakinra (anti-IL1), le sarilumab et le tocilizumab (tous deux anti-IL6) sont des **antagonistes des interleukines** : ils se lient à des récepteurs spécifiques des interleukines et inhibent ainsi l'activité biologique des interleukines et du processus inflammatoire.

## 3. *Les « targeted synthetic » DMARD*

Ces médicaments plus récents sont des inhibiteurs des protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK) : les **anti-JAK** (voir Répertoire 12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)). Les anti-JAK inhibent les enzymes intracellulaires impliquées dans la réaction inflammatoire auto-immune. Ils sont pris oralement, contrairement aux bDMARD. Leurs effets et leur profil d'innocuité à long terme ne sont pas encore bien connus.

## Traitement de la PR : que disent les guides de pratique clinique les plus récents (Eular 2019)<sup>3</sup>?



La Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) est une association scientifique et éducative à but non lucratif qui rassemble au niveau européen tous les professionnels de la santé, les associations de patients et les organisations scientifiques qui sont concernées par les maladies rhumatismales. L'un de ses principaux objectifs est de formuler des avis fondés sur les derniers progrès scientifiques, afin de réduire la charge de morbidité des maladies rhumatismales et d'améliorer la prévention, le traitement et la rééducation des troubles musculo-squelettiques.<sup>6a</sup>

*Le traitement et le suivi des patients atteints de PR concerne en premier lieu le rhumatologue ou le médecin interniste. Le généraliste ou le pharmacien seront toutefois souvent sollicités par ces patients pour des symptômes douloureux ou inflammatoires, les renouvellements de prescription, le suivi, les effets indésirables, etc. Il est donc important qu'ils connaissent également les principales caractéristiques et surtout les risques liés à ces médicaments.*

Souvent, plusieurs **médicaments doivent être pris à vie**, simultanément ou consécutivement. Cela entraîne un coût individuel, médical et sociétal élevé, qu'il convient de prendre en compte.

Les directives de traitement sont les suivantes :

### Initier le traitement

1. Dès que le diagnostic de PR est posé, il faut **commencer aussi rapidement que possible un traitement de fond (DMARD)**, éventuellement en association avec des corticostéroïdes (voir étape 3), car la maladie ne s'améliore pas spontanément. L'objectif est une **rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie**. En cas de maladie active, une **surveillance fréquente** est nécessaire, tous les 1 à 3 mois. S'il n'y a pas d'amélioration suffisante dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au bout de six mois, le traitement doit être ajusté. La plupart des patients répondent à l'un des DMARD disponibles, mais il n'est pas possible de prédire à l'avance à quel DMARD ils réagiront.
2. **Le méthotrexate (MTX) (par voie orale, 1x/semaine) en monothérapie constitue la première étape d'un traitement de fond conventionnel, sauf en présence de contre-indications, telles qu'une**

**insuffisance rénale sévère.** La dose initiale recommandée est de 7,5 mg. Le MTX est augmenté progressivement sur une période de 4 à 6 semaines, jusqu'à obtenir la *dose thérapeutique de 20 à 25 mg par semaine*. **Il arrive que l'effet ne se constate qu'après 8 à 12 semaines.** Il faut toujours **compléter le traitement avec un supplément d'acide folique** : 5 à 10 mg une fois par semaine (le lendemain de la prise de méthotrexate) ou 1 mg par jour. Des effets indésirables graves peuvent se produire au niveau du foie et de l'hématopoïèse, mais nettement moins fréquemment qu'avec les doses plus élevées de MTX utilisées en oncologie. Le MTX constitue également la base d'une thérapie combinée, soit avec des corticostéroïdes, soit avec d'autres csDMARD, bDMARD ou tsDMARD.

3. S'il n'y a pas de contre-indications (par exemple, un diabète mal contrôlé), des **corticostéroïdes (CS)** doivent être associés sur une courte période, au moment d'initier le traitement ou lors d'une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel. Ils servent de **thérapie de transition (« bridging therapy ») en attendant que le traitement de fond conventionnel soit pleinement efficace**<sup>5</sup>. Les corticostéroïdes ont un effet rapide sur les douleurs et les gonflements articulaires. Selon NICE, il existe cependant peu de RCT qui fournissent des preuves convaincantes de leur efficacité en tant que thérapie de transition<sup>1</sup>. L'EULAR renforce cependant cette recommandation par rapport à l'édition précédente, en s'appuyant notamment sur l'étude belge CareRA<sup>6b</sup>. La corticothérapie doit toutefois être diminuée et arrêtée dès que possible, de préférence dans les trois mois suivant son instauration. Si cela n'est pas possible, cela indique un échec du traitement instauré et il convient alors de passer à un autre traitement de fond (voir plus loin).
4. **Le fait d'instaurer d'emblée deux traitements de fond conventionnels n'a aucune valeur ajoutée** par rapport au MTX seul, encore moins lorsque le MTX est initié en association avec une corticothérapie de transition<sup>6b</sup>.
5. Il n'y a **aucun avantage à commencer le traitement avec un bDMARD ou un tsDMARD, au lieu d'un csDMARD. Rien ne prouve que le fait de combiner immédiatement, dès le début, le MTX avec un bDMARD ou un tsDMARD, ait une valeur ajoutée** par rapport au fait de commencer avec le MTX seul (avec une corticothérapie de transition) chez les patients non encore traités par MTX. En commençant le traitement avec du MTX et en y ajoutant plus tard des inhibiteurs du TNF, on obtient à terme des résultats similaires à ceux obtenus en combinant les deux dès le début. De nombreux patients atteints de PR à un stade précoce obtiennent aussi une rémission avec le MTX, sans association de bDMARD. Toutefois, ce processus est plus lent qu'avec la combinaison, ce qui n'est pas toujours la préférence du patient. Jusqu'à présent, on ne dispose pas de comparaisons directes entre le MTX + corticostéroïdes et les tsDMARD en monothérapie. Le MTX complété par une corticothérapie transitoire reste donc à privilégier, également sur la base du rapport coût-efficacité<sup>6c</sup>.
6. Si l'utilisation du méthotrexate est contre-indiquée ou en cas d'intolérance, **le léflunomide ou la sulfasalazine sont les meilleures alternatives**. Il n'existe aucune preuve de la valeur ajoutée d'un passage immédiat à un bDMARD ou à un tsDMARD en monothérapie en cas d'intolérance au MTX. L'**hydroxychloroquine** ayant un faible effet sur les symptômes cliniques de la PR, mais pas sur les changements structurels, elle est seulement utilisée dans le traitement des patients atteints d'une *forme légère de PR*. Sa supériorité en termes d'efficacité clinique n'étant toutefois pas prouvée, le léflunomide ou la sulfasalazine sont à privilégier.

#### **Adapter le traitement en cas de résultat insuffisant**

7. **Si l'objectif du traitement n'est pas atteint après 6 mois avec le csDMARD initial, une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel doit être envisagée**, à condition qu'aucun facteur de mauvais pronostic ne soit présent.



Voici les facteurs de mauvais pronostic :

- Activité persistante modérée à élevée de la maladie
- Taux élevé des paramètres inflammatoires de phase aiguë (p.ex. protéine C réactive ou CRP, vitesse de sédimentation)
- Nombre important d'articulations gonflées
- Présence de taux élevés de facteurs rhumatoïdes (FR) et/ou d'auto-anticorps (les anti-CCP, *anti-cyclic citrullinated peptides*)
- Présence d'érosions articulaires précoces
- Échec de un ou plusieurs traitements de fond conventionnels

8. Si l'objectif du traitement n'est pas atteint avec le csDMARD initial et en présence de facteurs de mauvais pronostic, **un bDMARD ou un tsDMARD doit être ajouté** au csDMARD. Selon l'EULAR, il n'y a pas de préférence pour l'un de ces deux groupes.



Dans deux études de « non-infériorité », le baricitinib ou l'upadacitinib se révèlent supérieurs à l'adalimumab, mais ce n'est pas le cas dans une troisième étude sur le tofacitinib + MTX. Les études de « non-infériorité » sont des études qui tentent de démontrer que le traitement, généralement avec un nouveau produit n'est pas inférieur à un autre traitement, généralement avec un produit plus ancien, si la différence entre ces deux traitements est inférieure à une borne clinique prédéfinie. Cette borne de non-infériorité résulte d'un consensus entre experts, basé sur une étude de la littérature, de préférence une méta-analyse.

**L'efficacité et l'innocuité à long terme des tsDMARD ne sont pas encore bien connues.** Outre un risque accru d'infections à Herpes zoster, des thromboembolies veineuses (y compris embolie pulmonaire) sont également décrites avec le baricitinib, tofacitinib et l'upadacitinib, en particulier chez les patients âgés et les patients présentant un risque accru de thrombose.

9. **Les bDMARD et les tsDMARD doivent être combinés avec un csDMARD.** Bien que jusqu'à 40% des patients atteints de PR reçoivent un bDMARD en monothérapie, l'EULAR estime qu'une association avec un csDMARD s'avère plus avantageuse en termes d'efficacité. Dans ce cas, des doses moins élevées de MTX (10 mg/semaine) peuvent suffire. Si un csDMARD ne peut pas être utilisé en co-médication, il existe selon l'EULAR des arguments scientifiquement fondés selon lesquels les antagonistes des interleukines (tels que le tocilizumab et le sarilumab) en monothérapie et les tsDMARD (les anti-JAK) peuvent avoir un avantage par rapport aux autres bDMARD.
10. En cas d'échec d'un bDMARD ou d'un tsDMARD, il faut **envisager de poursuivre le traitement avec un autre bDMARD ou tsDMARD.**

#### **Arrêter progressivement le traitement**

11. Si le patient est en rémission durable après l'arrêt progressif de la corticothérapie, le rhumatologue peut **envisager d'arrêter progressivement les bDMARD ou les tsDMARD**, surtout si le traitement est combiné avec un csDMARD.
12. Si le patient reste en rémission, on peut également **envisager d'arrêter progressivement le csDMARD.**

Pour une représentation schématique des différentes étapes du traitement, voir :

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/24/annrheumdis-2019-216655.full.pdf> (figure 1).

### **3. Quels sont les effets indésirables du traitement médicamenteux?**

Le tableau ci-dessous indique les principaux effets indésirables des DMARD, tels que discutés dans

l'article de *Red Whale GP-update* et dans le Répertoire. Des informations plus détaillées peuvent être trouvées dans le Répertoire (9.2. Arthrite chronique et 12.3.2. Médicaments des maladies immunitaires chroniques) et dans les RCP des médicaments concernés.

<b>csDMARD</b>	
<b>Effets indésirables généraux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose) <i>avec risque d'infection</i></li> <li>• Troubles gastro-intestinaux, ulcérations buccales</li> <li>• Toxicité hépatique aiguë</li> <li>• Pneumopathie interstitielle</li> <li>• Réactions allergiques (parfois graves)</li> </ul>	
<b>Autres effets indésirables</b>	
<b>Méthotrexate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte hépatique chronique, cirrhose</li> </ul>
<b>Léflunomide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Perte de cheveux, eczéma, rash</li> <li>• Hypertension</li> </ul>
<b>Sulfasalazine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution (réversible) de la mobilité et de la concentration en spermatozoïdes chez l'homme</li> <li>• Éruptions cutanées, pouvant aller jusqu'à des réactions cutanées très sévères</li> </ul>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rétinopathie progressive, atteinte réversible de la cornée</li> <li>• Éruptions cutanées, aggravation du psoriasis</li> <li>• Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes</li> <li>• Convulsions et neuropathie périphérique</li> <li>• Cardiomyopathie</li> </ul>
<b>bDMARD</b>	
<b>Effets indésirables généraux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions au site d'injection en cas d'administration sous-cutanée</li> <li>• Syndrome grippal ou troubles gastro-intestinaux après l'administration</li> <li>• Risque accru d'infections, réactivation de la tuberculose</li> <li>• Suspicion d'un effet cancérogène</li> <li>• Réactions allergiques (parfois graves)</li> <li>• Troubles hématologiques, hépatiques et lipidiques</li> </ul>	
<b>Autres effets indésirables</b>	
<b>Anakinra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la fonction hépatique</li> </ul>
<b>Sarilumab, tocilizumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la fonction hépatique et troubles lipidiques</li> <li>• Diverticulite avec perforation</li> </ul>
<b>Infliximab (inhibiteur du TNF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions à la perfusion, allant jusqu'à l'anaphylaxie</li> <li>• Réactions d'hypersensibilité tardives</li> </ul>
<b>tsDMARD</b>	
<b>Effets indésirables généraux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque accru d'infections</li> <li>• Troubles lipidiques et hématologiques (neutropénie, thrombocytose)</li> <li>• Troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques</li> </ul>	
<b>Autres effets indésirables</b>	
<b>Baricitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboembolie veineuse</li> </ul>
<b>Tofacitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphalées</li> <li>• Hypertension</li> <li>• Embolie pulmonaire à fortes doses</li> </ul>
<b>Upadacitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux</li> </ul>

#### 4. Quelles sont les contre-indications et les interactions?

Le tableau ci-dessous reprend les principales contre-indications mentionnées dans le Répertoire en les regroupant par type de DMARD. Elles sont surtout importantes pour le rhumatologue, mais aussi pour le médecin généraliste et le pharmacien, surtout s'il y a des comorbidités et que des précautions doivent être prises.

Médicament		CI = contre-indications, INT = interactions, PRÉC = précautions particulières
<b>csDMARD</b>		
<b>Méthotrexate</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Épanchement pleural ou ascite</li> <li>Abus d'alcool</li> <li>Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite</li> <li>Insuffisance rénale, insuffisance hépatique</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprim, au co-trimoxazole et (surtout en cas de réduction de la fonction rénale) aux AINS</li> </ul>
	<b>PRÉC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrer seulement 1 seule dose de méthotrexate par semaine dans la PR</li> <li>Pour réduire la toxicité du méthotrexate, de l'acide folique est administré à raison de 1 mg/jour ou de 5 à 10 mg/semaine (le lendemain de la prise de MTX).</li> </ul>
<b>Léflunomide</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunodéficience sévère, infection sévère</li> <li>Insuffisance rénale, insuffisance hépatique</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (voir RépertoireTableau Ic. dans Intro.6.3)</li> </ul>
<b>Sulfasalazine</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique</li> <li>Enfants de moins de 2 ans</li> </ul>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse)</li> <li>Rétinopathie</li> <li>Insuffisance hépatique grave</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT</li> <li>Risque d'hypoglycémie en cas d'association à l'insuline et d'autres agents hypoglycémiant</li> </ul>
	<b>PRÉC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prudence s'impose en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase</li> </ul>
<b>bDMARD*</b>		
<b>Inhibiteurs du TNF</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active</li> <li>Insuffisance cardiaque modérée à sévère</li> <li>Vaccination par un vaccin vivant</li> </ul>
	<b>PRÉC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne. On préconise 5 ans de rémission avant d'initier un inhibiteur du TNF.</li> </ul>
<b>Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection active</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation concomitante d'un inhibiteur du TNF (risque accru d'infections graves)</li> <li>Administration concomitante de vaccins vivants</li> </ul>
<b>tsDMARD*</b>		
<b>Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection active, entre autres tuberculose ; tuberculose latente</li> <li>Tofacitinib et upadacitinib : insuffisance hépatique sévère</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le tofacitinib et upadacitinib sont des substrats du CYP3A4</li> </ul>
	<b>PRÉC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement</li> </ul>
* Voir aussi Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9158 patients ID et vaccination : Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019) ; disponible en anglais uniquement (situation au 01/04/20).		

## 5. Que faire pendant la grossesse et l'allaitement ?

En raison des risques, l'utilisation des DMARD pendant la grossesse et l'allaitement doit faire l'objet d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice/risque par le rhumatologue et le gynécologue/obstétricien. Le médecin généraliste, la sage-femme et le pharmacien étant souvent questionnés à ce sujet par les patients, nous donnons un aperçu des recommandations générales les plus récentes dans la rubrique « **Plus d'infos** »<sup>7 9 10 10a 10b</sup>. En cas de doute ou de préoccupation, il est nécessaire de consulter le spécialiste responsable. Dans leur évaluation, ils tiendront toujours compte des risques et des bénéfices pour la patiente et l'enfant. Pour la plupart des médicaments récents, l'innocuité en période de grossesse et d'allaitement est très peu documentée. Une bonne contraception peut être indiquée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement, vu la longue demi-vie de certains médicaments.



Médicament	Recommandations lors de grossesse et allaitement ou de grossesse prévue <sup>7,9,10,10a</sup>
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne pas utiliser pendant toute la période de la grossesse</b> (risque d'anomalies congénitales et de retard mental) <b>et l'allaitement</b>. Il est préférable d'arrêter 3 mois avant la conception (pendant cette période, la contraception est recommandée). Utiliser une contraception pendant le traitement.</li> </ul>
Léflunomide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne pas utiliser pendant toute la grossesse (tératogénicité) et l'allaitement</b> (longue demi-vie ; en cas de souhait de grossesse : arrêt progressif et période de <i>wash-out</i> avec la colestyramine; en cas de grossesse imprévue : arrêt et période de <i>wash-out</i> avec la colestyramine). Utiliser une contraception pendant le traitement, jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement.</li> <li>• Risque de toxicité fœtale d'origine masculine.</li> <li>• Allaitement : peu de données. À éviter.</li> </ul>
Sulfasalazine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas de preuve d'un effet tératogène pendant toute la durée de la grossesse.</li> <li>• En cas d'utilisation pendant la grossesse, toujours ajouter 4 mg d'acide folique.</li> <li>• En cas d'utilisation pendant l'allaitement, ne pas utiliser des doses supérieures à 2 g ; arrêter le traitement si le nourrisson développe une diarrhée.</li> </ul>
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas de preuve d'un effet tératogène. Son utilisation serait sûre pendant l'allaitement.</li> </ul>
Inhibiteurs du TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De nombreuses incertitudes subsistent quant aux effets de ces médicaments.</li> <li>• L'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab ne doivent pas être utilisés à partir du 3<sup>e</sup> trimestre en raison d'une possible immunosuppression chez l'enfant. Si le traitement biologique a été poursuivi après la 22<sup>e</sup> semaine, ne pas administrer de vaccins vivants au nourrisson pendant les 6 premiers mois de sa vie<sup>10b</sup>.</li> <li>• Le certolizumab serait sûr pendant toute la grossesse car il ne passe pas la barrière placentaire.</li> <li>• Le golimumab peut probablement être utilisé au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, mais il existe peu de données. Si le traitement biologique a été poursuivi après la 22<sup>e</sup> semaine, ne pas administrer de vaccins vivants au nourrisson pendant les 6 premiers mois de sa vie<sup>10b</sup>.</li> <li>• Les inhibiteurs du TNF sont probablement compatibles avec l'allaitement, mais la prudence est de mise.</li> </ul>
Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grossesse</b> : il existe très peu de données chez l'humain, c'est pourquoi <b>leur utilisation doit être évitée</b> : (1) L'abatacept reste présent dans l'organisme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Une contraception efficace doit être utilisée pendant cette période. (2) Rituximab : à arrêter 6 mois avant la conception (pendant cette période, une contraception est recommandée). Lors d'exposition accidentelle au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, aucune anomalie n'a été constatée. Toxicité hématologique néonatale lors de l'utilisation au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. (3) Tocilizumab : à arrêter 3 mois avant la conception (pendant cette période, une contraception est recommandée). L'exposition accidentelle au cours du 1<sup>er</sup> trimestre semble sans danger. (4) Anakinra et sarilumab : peu de données, à éviter.</li> <li>• Si ces traitements biologiques sont néanmoins poursuivis après la 22<sup>e</sup> semaine, ne pas administrer de vaccins vivants au nourrisson pendant les 6 premiers mois de sa vie.</li> <li>• Allaitement : peu de données. Il est préférable d'éviter leur utilisation.</li> </ul>
Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse: le risque n'est pas connu, il est <b>préférable d'éviter leur utilisation</b>.</li> <li>• Allaitement : peu de données. Il est préférable d'éviter leur utilisation.</li> </ul>

## 6. Comment assurer le suivi des patients atteints de PR ?

Le généraliste et le pharmacien jouent un rôle important dans le suivi des patients atteints de PR. La coopération et la concertation avec le rhumatologue sont essentielles. La surveillance biologique est différente pour chaque individu et dépend de la fonction hépatique et rénale et du type de médicament, mais aussi d'éventuelles comorbidités. Les recommandations ci-dessous peuvent donc varier d'un patient à l'autre. Le tableau indique, d'une part, ce qui doit être pris en compte lors du suivi clinique et, d'autre part, les analyses de sang (ou autres) qui doivent être réalisées, ainsi que la périodicité de ces analyses.<sup>5</sup>

csDMARD		
Suivi clinique		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.).</li> <li>• La plupart des effets indésirables se produisent au cours des 3 premiers mois de traitement</li> <li>• Il n'est pas nécessaire d'arrêter un csDMARD pour une intervention chirurgicale, mais en cas d'infection grave, il convient de l'arrêter en concertation avec le spécialiste.</li> </ul>		
Suivi biologique		
Médicament	Analyse de sang*	Périodicité
MTX/LEF/SSZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant d'initier le traitement</li> <li>• Dès le début du traitement : toutes les 2 semaines jusqu'à la dose stable, après avoir atteint la dose stable : toutes les 2 semaines pendant 6 semaines supplémentaires</li> <li>• Ensuite, chaque mois pendant 3 mois</li> <li>• Puis tous les 3 mois tant que dure le traitement ou sur la base de résultats cliniques</li> </ul>
MET+LEF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dès le début du traitement : toutes les 2 semaines jusqu'à la dose stable, après avoir atteint la dose stable : pendant 6 semaines supplémentaires</li> <li>• Ensuite, chaque mois tant que dure le traitement</li> </ul>
HCQ	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques</li> <li>• Réaliser un suivi ophtalmologique avant d'initier le traitement, puis 5 ans après le début du traitement et ensuite annuellement</li> <li>• Contrôle régulier de la liste de médicaments dans le contexte d'éventuels autres médicaments prolongeant l'intervalle QT</li> </ul>
bDMARD		
Suivi clinique		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.)</li> <li>• En cas d'intervention chirurgicale, les bDMARD doivent être arrêtés, en consultation avec le spécialiste</li> <li>• Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants</li> <li>• Réactivation possible de la tuberculose ou de l'hépatite B et C, nécessitant un dépistage régulier</li> </ul>		
Suivi biologique		
Médicament	Analyse de sang*	Périodicité
TNF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En association au MTX: même schéma de suivi que pour le MTX</li> </ul>
TCZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 3 mois</li> </ul>
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 6 mois</li> </ul>
RTX	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 2 mois</li> </ul>
	2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques</li> </ul>
ABA, SAR	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques</li> </ul>
tsDMARD		
Suivi clinique		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.)</li> <li>• Réactivation possible de la tuberculose ou de l'hépatite B et C, nécessitant un dépistage régulier</li> <li>• Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants</li> </ul>		
<b>Suivi biologique</b>		
<b>Médicament</b>	<b>Analyse de sang*</b>	<b>Périodicité</b>
<b>TOF, BAR, UPA</b>	1, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 3 mois</li> </ul>
	2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques</li> </ul>
<p>* <b>Analyse de sang:</b>                      1 = hématies, leucocytes, formule sanguine, thrombocytes, hémoglobine, hémocrite                      2 = créatinine, eGFR                      3 = AST (GOT), ALT (GPT)                      4 = lipides                      MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, TCZ = tocilizumab, RTX = rituximab,                      ABA = abatacept, SAR = sarilumab, TOF = tofacitinib, BAR = baricitinib, UPA = upadacitinib</p>		

Pour la procédure à suivre en cas de taux anormaux, voir la rubrique « Plus d'infos ».

Le tableau ci-dessous montre la politique à suivre en cas de valeurs sanguines anormales.

Résultat anormal	Associé à un risque de	Que faire?
leucocytes < 3,5 ou neutrophiles < 1,6 x 10 <sup>9</sup> /L	Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulter d'urgence le rhumatologue</li> <li>• En cas de fièvre ou de neutrophiles &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, hospitalisation</li> </ul>
Plaquettes < 140 x 10 <sup>9</sup> /L	Hémorragie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivre l'évolution quotidiennement, évaluer également les valeurs absolues</li> <li>• &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L: consulter d'urgence le rhumatologue</li> <li>• En cas d'hémorragie ou &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/L: hospitalisation</li> </ul>
VGM > 105 fL	Peut signaler un déficit en B12/folate ou un problème de la thyroïde, ou une consommation excessive d'alcool	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si c'est la 1<sup>re</sup> fois: vérifier si carence en B12/folate et tests thyroïdiens</li> <li>• S'informer de la consommation d'alcool</li> </ul> <p><i>Remarque: la plupart des patients sous méthotrexate et sulfasalazine ont un VGM élevé</i></p>
Éosinophiles > 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L (généralement avec la sulfasalazine)	Réactions cutanées sévères, telles que syndrome de Stevens-Johnson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier la peau (et les muqueuses) pour dépister des éruptions cutanées</li> <li>• Consulter le rhumatologue</li> </ul>
AST/ALT 40-100 UI/L	Atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas arrêter le DMARD</li> <li>• Évaluer autres facteurs (consommation d'alcool, stéatose hépatique non alcoolique)</li> <li>• Si résultat persiste après 2 mois, consulter le rhumatologue</li> </ul>
AST/ALT > 100 UI/L	Atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détecter les signes aigus de lésions hépatiques, en présence de tels signes : hospitaliser; sinon, consulter le rhumatologue</li> </ul> <p><i>Remarque : si le patient est stable depuis plus de 3 mois, il est plus probable que l'atteinte hépatique soit causée par d'autres facteurs.</i></p>
Créatinine > 30% au-dessus de la valeur normale OU nouvel eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Insuffisance rénale avec accumulation de métabolites et toxicité médullaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulter le rhumatologue</li> <li>• Éviter l'utilisation d'AINS en cas de toute altération de la fonction rénale</li> </ul>
Chute d'albumine < 30 g/L	Atteinte hépatique ou infection active	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveiller l'évolution ; réaliser des examens de la fonction hépatique</li> <li>• Consulter le rhumatologue</li> </ul>

## 7. Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique potentiellement invalidante, mais grâce aux traitements de fond (DMARD), son évolution à long terme est devenue plus favorable. Le profil d'innocuité de ces traitements et leur suivi relèvent surtout de la responsabilité du rhumatologue, mais le médecin généraliste et le pharmacien partagent cette responsabilité. La concertation entre les prestataires de soins et le patient, d'une part, et un bon suivi, d'autre part, sont essentiels pour contrôler la maladie et détecter à temps les effets indésirables potentiellement graves liés au traitement.

## Sources générales

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline: Rheumatoid arthritis in adults: management. Published 11 July 2018. Source: [www.nice.org.uk/guidance/ng100](http://www.nice.org.uk/guidance/ng100). Consultée le 31 août 2020.
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas. Reumatoïde artritis. Source: [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoïde\\_artritis](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoïde_artritis). Consultée le 31 août 2020.
- 3 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- 4 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Artritis. Source: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>. Consultée le 31 août 2020.
- 4a Roelsgaard IK et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 9, CD012958. DOI: 10.1002/14651858.CD012958.pub2.
- 5 Red whale GP-Update. Disease-modifying drugs in inflammatory arthropathies. En ligne décembre 2018 (enregistrement requis).
- 6 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009.
- 6a Eular website. Mission. Source: [https://www.eular.org/eular\\_mission.cfm](https://www.eular.org/eular_mission.cfm). Consultée le 31 août 2020.
- 6b Verschueren P et al. Effectiveness of methotrexate with step- down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat- to- target approach: 1- year results of CareRA, a randomised pragmatic open- label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511-20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
- 6c Pazmino S, Boonen A, Stouten V et al. Two-year cost-effectiveness of different COBRA-like intensive remission induction schemes in early rheumatoid arthritis: a piggyback study on the pragmatic randomised controlled CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):556-565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216874
- 7 Bijwerkingen centrum Lareb. Source: <https://www.lareb.nl/tis-knowledge>. Consultée le 31 août 2020.
- 8 Jethwa H. et al. Biologic agents in inflammatory arthritis. *British Journal of General Practice* 2018; 68:204-205. DOI: 10.3399/bjgp18X695705
- 9 Briggs. Consultée le 31 août 2020.
- 10 Centre de référence sur les Agents tératogènes (Le CRAT). Source [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr). Consultée le 31 août 2020.
- 10a Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7. DOI:10.1093/rheumatology/kev404
- 10b Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9158 patients ID et vaccination Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019). Sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9158-patients-id-et-vaccination>; disponible en anglais uniquement (situation au 28/09/20)
- 11 Rigby W. et al. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Hindawi International Journal of Rheumatology*. Volume 2017. DOI: 201710.1155/2017/9614241

### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.