

## La polyarthrite rhumatoïde un agent de rémission sans hésitation !

*Martin Parent, Michel Fleury et Anik Rioux*



**Le premier geste à poser à la suite d'un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde : la prescription d'un agent de rémission !**

Les agents de rémission représentent la base du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde (PAR) nouvellement diagnostiquée<sup>1-3</sup>. Ils contribuent à l'amélioration progressive des symptômes et de la qualité de vie des patients. Plusieurs retardent la destruction des articulations. Une fenêtre thérapeutique de trois à quatre mois suivant l'apparition des symptômes favoriserait une meilleure efficacité<sup>4</sup>. Un traitement précoce est donc fortement préconisé.

### Quel agent choisir ?

#### Hydroxychloroquine – Plaquenil

L'hydroxychloroquine est prescrite pour traiter la polyarthrite rhumatoïde active légère (atteinte de 3 à 5 articulations, raideur matinale de plus de 30 minutes, aucune érosion radiologique, aucune atteinte extra-articulaire, aucun handicap fonctionnel). À l'occasion, elle est prescrite en association avec le méthotrexate pour traiter la polyarthrite active de modérée à grave.

Elle atténue les symptômes lentement (sur une période de 2 à 6 mois), mais de façon considérable, sans toutefois prévenir la détérioration radiologique des articulations. Elle est bien tolérée et ne nécessite pas d'exams de laboratoire. Un suivi en ophtalmologie doit être prévu en raison d'une toxicité rétinienne possible, mais rare lorsque la dose n'excède pas 6,5 mg/kg/j.

#### Sulfasalazine – Salazopyrin

La sulfasalazine est peu coûteuse et prévient la détérioration des articulations. Elle agit plus rapidement

(de 1 à 3 mois) que l'hydroxychloroquine. Les effets indésirables plus fréquents (nausées et inconfort abdominal) surviennent au cours des premiers mois de traitement et sont réduits au minimum par une augmentation progressive des doses. Un suivi hémato-logique périodique est nécessaire en raison de la possibilité d'une leucopénie.

#### Méthotrexate

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde plus active ou associée à des facteurs de mauvais pronostic (voir *Le Médecin du Québec*, août 2006, p. 54), le méthotrexate représente un premier choix en raison de son efficacité clinique et radiologique à long terme, de sa bonne tolérabilité et de son faible coût. Les données actuelles appuient une réduction de la mortalité (principalement celle d'origine cardiovasculaire). En présence d'un échec thérapeutique ou de troubles gastro-intestinaux persistants, la voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée) peut être tentée. La molécule doit être prise à raison d'une journée par semaine et l'utilisation concomitante d'acide folique ou d'acide folinique diminue l'incidence des perturbations du bilan hépatique, souvent transitoires. Si de telles perturbations surviennent, elles nécessiteront un suivi étroit. Des cas de fibroses pulmonaires et de troubles myéloprolifératifs ont été signalés. En vertu des règles de remboursement imposées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), une dose hebdomadaire minimale de 20 mg pendant trois mois (à moins de contre-indications ou d'intolérance) est l'un des passages obligés avant de prescrire un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF  $\alpha$ ).

#### Léflunomide – Arava

L'efficacité du léflunomide est comparable à celle du méthotrexate et de la sulfasalazine. Cet agent peut être associé au méthotrexate, mais il existe alors un risque accru d'hépatotoxicité. La dose de charge (100 mg/j x 3 jours) est parfois mal tolérée et peut être omise. Pour

*Le Dr Michel Fleury, omnipraticien, exerce à l'unité de médecine familiale Maizerets attachée à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, à Québec. M. Martin Parent et M<sup>me</sup> Anik Rioux, pharmaciens, exercent au Département de pharmacie du même hôpital.*

## Tableau

### Principaux agents de rémission utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde

Médicaments	Effets indésirables principaux	Suivi clinique associé
<b>Agents classiques</b>		
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	⊗ Rétinopathie, dépôts cornéens, troubles GI (n-v-d), céphalées, vertige, éruptions cutanées	⊗ Changement de vision, fondoscopie et examen du champ visuel tous les douze mois
Léflunomide (Arava)	⊗ Perturbation du bilan hépatique, vertige, troubles GI (n-v-d, dyspepsie), hypertension, alopecie	⊗ Hémogramme, créatinine, bilan hépatique mensuel pendant six mois, puis tous les mois ou deux mois, sérologie pour les hépatites B et C en prétraitement
Méthotrexate	⊗ Perturbation du bilan hépatique, cirrhose, éruptions cutanées, infiltrats ou fibrose pulmonaires, myélosuppression, troubles GI (n-v-d), ulcères buccaux, alopecie	⊗ Hémogramme, créatinine, albumine, bilan hépatique mensuel pendant six mois, tous les mois ou deux mois, sérologie pour les hépatites B et C + radiographie pulmonaire prétraitement
Sulfasalazine (Salazopyrin)	⊗ Troubles GI (n-v-d), myélosuppression, éruptions cutanées, photosensibilité, céphalées	⊗ Hémogramme toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois, puis tous les 3 mois par la suite
<b>Agents biologiques</b>		
Abatacept (Orencia)	⊗ Réactions aiguës à la perfusion (céphalées, nausées, dyspnée, éruptions cutanées, ↓↑ PA*, etc.), infections, néoplasie (?)	⊗ PPD, radiographie pulmonaire et sérologie pour les hépatites B et C en prétraitement, symptômes d'infection
Adalimumab (Humira)	⊗ Céphalées, réactions locales au point d'injection, infections, néoplasie (?), insuffisance cardiaque, maladie démyélinisante, syndrome lupique	
Anakinra (Kineret)	⊗ Céphalées, réactions locales au point d'injection, infections, néoplasie (?), neutropénie, troubles GI (n-v-d, crampes abdominales)	
Étanercept (Enbrel)	⊗ Céphalées, réactions locales au point d'injection, infections, néoplasie (?), insuffisance cardiaque, maladie démyélinisante, syndrome lupique	
Infliximab (Remicade)	⊗ Réactions aiguës à la perfusion (céphalées, nausées, dyspnée, éruptions cutanées, ↓↑ PA, etc.), infections, néoplasie (?), insuffisance cardiaque, maladie démyélinisante, syndrome lupique	
Rituximab (Rituxan)	⊗ Réactions aiguës à la perfusion (nausées, dyspnée, éruptions cutanées, ↓↑ PA, etc.), œdème, infections, néoplasie (?)	

GI : gastro-intestinaux, n-v-d : nausées, vomissements, diarrhée ; PA : pression artérielle ; PPD : test de Mantoux

des raisons économiques, son utilisation devrait être réservée aux patients intolérants au méthotrexate.

#### Agents biologiques

Les agents biologiques, une classe en pleine effervescence, comprennent les anti-TNF  $\alpha$  (infliximab – Remicade, adalimumab – Humira et étanercept –

Enbrel), l'inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1 (anakinra – Kineret), l'anticorps anti-CD20 (rituximab – Rituxan) et le modulateur sélectif de la costimulation (abatacept – Orencia). Actuellement, on réserve l'utilisation des anti-TNF  $\alpha$  aux patients qui continuent de présenter des symptômes ou qui ont une maladie évolutive sur le plan radiolo-

gique malgré un traitement classique jugé optimal. L'anakinra est moins efficace et nécessite une injection quotidienne. Quant au rituximab (étude REFLEX) et à l'abatacept (études AIM et ATTAÏN), ils seront envisagés, pour l'instant, chez les patients réfractaires aux autres agents biologiques. La prescription de ces produits est du domaine de la spécialité. Un suivi conjoint en rhumatologie est alors suggéré.

### Autres produits

Moins utilisés, l'azathioprine, les sels d'or, la cyclosporine, les tétracyclines et la pénicillamine représentent d'autres options thérapeutiques possibles.



### Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Les principaux médicaments, leurs effets indésirables et le suivi clinique associé sont décrits dans le tableau. Leur efficacité sera confirmée par les éléments de l'encadré 1<sup>2</sup>.

Le calcul périodique d'indices composés adaptés à la pratique clinique est recommandé (encadré 2). Une variation inférieure à 0,6 entre deux mesures sur l'échelle *Disease Activity Score 28* signifie que le produit n'est pas efficace alors que des variations entre 0,6 et 1,2 ou supérieures à 1,2 constituent des réponses modérées ou bonnes. Le Health Assessment Questionnaire (HAQ) peut être rempli par le patient et permet de mesurer les répercussions de la maladie sur les activités de la vie quotidienne. Il est utile pour évaluer le degré d'invalidité.



### Les pièges à éviter

#### 1. Retarder la prescription d'un agent de rémission

Les délais de consultation en rhumatologie, combinés à la détérioration parfois rapide des articulations, incitent fortement à entreprendre un traitement précoce. Une plus grande efficacité clinique est également prévue si le traitement est amorcé tôt après l'apparition des symptômes. Il peut cependant être préférable de s'entendre verbalement avec le spécialiste avant de commencer un traitement comme le méthotrexate ou le léflunomide.

#### 2. Penser que tous les vaccins sont contre-indiqués

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients sous méthotrexate, léflunomide ou un agent biologique. Les vaccins habituels contre la

### Encadré 1

#### Adresses électroniques à consulter

1. Lignes directrices	<a href="http://www.rheumatology.org">www.rheumatology.org</a> <a href="http://www.rheumatology.org.uk">www.rheumatology.org.uk</a>
2. Revue du traitement et de ses particularités	<a href="http://www.uptodateonline.com">www.uptodateonline.com</a> (abonnement requis)
3. Outils cliniques pour évaluer l'efficacité des médicaments	<a href="http://www.das-score.nl/index.html">www.das-score.nl/index.html</a> <a href="http://www.rhumato.info/haq.htm">www.rhumato.info/haq.htm</a> <a href="http://www.planet-sante.com/pro/page13962.asp">www.planet-sante.com/pro/page13962.asp</a>

### Encadré 1

#### Suivi des patients prenant des agents de rémission

1. Diminution du nombre de synovites
2. Diminution du nombre d'articulations douloureuses
3. Diminution des marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation, protéine C réactive)
4. Évaluations de la santé globale par le patient et le médecin (échelle visuelle analogue, 0 mm – 100 mm ou 0 cm – 10 cm)
5. Stabilité de la maladie sur le plan radiologique (érosions, pincements)

grippe (Fluviral), le pneumocoque (Pneumovax 23) et l'hépatite (Twinrix, Havrix, Engerix-B) peuvent être administrés sans restriction.

#### 3. Prescrire sans avoir vérifié avec le patient la présence de contre-indications et les précautions d'usage

Les principales contre-indications à retenir sont les suivantes :

- ⊗ sulfasalazine : grossesse, allergie aux sulfamidés ou aux salicylates ;
  - ⊗ léflunomide : grossesse, allaitement, alcoolisme, insuffisance hépatique ;
  - ⊗ méthotrexate : grossesse, allaitement, alcoolisme, insuffisance hépatique, insuffisance rénale grave, myélodysplasie ;
  - ⊗ hydroxychloroquine : rétinopathie, porphyrie ;
  - ⊗ agents biologiques : grossesse, allaitement, infection active et situations à risque élevé d'infection, néoplasie ou lésion précancéreuse, maladie démyélinisante, insuffisance cardiaque de classe 3 ou 4.
- Les patients qui présentent des plaies cutanées chroniques, qui contractent des infections à répétition (Ex. : patients atteints de BPCO) ou qui font des autocathétérismes ne sont pas de bons candidats.

Puisque ces médicaments peuvent occasionner des effets indésirables rares mais aux conséquences dramatiques, il est important d'en discuter avec les patients et de le noter au dossier. Par exemple, si un agent biologique est envisagé, le clinicien mentionnera alors au patient l'augmentation de l'incidence de certains cancers (Ex. : lymphomes), du lupus et d'infections graves, comme la tuberculose<sup>5</sup>.

### **Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?**

Les principaux effets indésirables sont résumés dans le *tableau*. Un traitement médicamenteux préalable comprenant de l'acétaminophène, de la diphenhydramine et un corticostéroïde diminue les réactions aiguës liées à la perfusion intraveineuse d'infliximab, d'abatacept et de rituximab. En présence d'une infection importante, il sera prudent de suspendre temporairement le méthotrexate, le léflunomide et l'agent biologique.

### **Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?**

L'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et de méthotrexate est permise, mais nécessite un suivi hématologique et rénal périodique. L'absorption du léflunomide est modifiée par la prise concomitante de résine de type cholestyramine. Cette interaction sera mise à profit si une perturbation importante du bilan hépatique survient ou si une grossesse est planifiée. L'administration concomitante de deux agents biologiques (Ex. : anakinra + étanercept) n'est pas recommandée en raison du risque accru d'infection grave.

### **Et le prix ?**

Les agents de rémission classiques entraînent généralement de faibles déboursés annuels (moins de 500 \$), à l'exception du léflunomide (de 1750 \$ à 3500 \$). Les agents biologiques, quant à eux, font sauter la caisse avec des coûts variant de 12 000 \$ à 80 000 \$ par année ! Des considérations comme le retour au travail et l'amélioration de la qualité de vie qui suit leur administration peuvent parfois justifier un tel prix. L'infliximab à dose élevée représente le traitement le plus dispendieux. L'étanercept et l'adalimumab

ne nécessitent que rarement l'utilisation de ressources professionnelles pour leur administration, ce qui peut permettre d'éviter des coûts.



### **Est-ce sur la liste ou pas ?**

À l'exception de l'anakinra, du rituximab et de l'abatacept, tous les agents de rémission sont inscrits sur la Liste des médicaments de la RAMQ. Le léflunomide et les anti-TNF  $\alpha$  s'y trouvent cependant à titre de médicaments d'exception. Le lecteur est invité à consulter le site de la RAMQ, au [www.ramq.gouv.qc.ca](http://www.ramq.gouv.qc.ca), afin de connaître les détails et les subtilités entourant les critères d'admissibilité. 

## **Bibliographie**

1. Luqmani R, Hennell S et coll. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first two years). *Rheumatology* 2006 ; 45 (9) : 1167-9.
2. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2006 ; 63 : 2451-65.
3. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 (2) : 328-46.
4. Nell VPK, Machold KP et coll. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 906-14.
5. Bongartz T, Sutton AJ et coll. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006 ; 295 : 2275-85.



### **Ce que vous devez retenir...**

- Les agents de rémission constituent la base du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde nouvellement diagnostiquée. En retarder l'utilisation est un piège à éviter.
- La prescription des agents de rémission nécessite au préalable la vérification des contre-indications, une discussion des effets indésirables associés, un bilan et un suivi adapté pour chaque médicament.
- Une efficacité clinique et radiologique à long terme, une bonne tolérabilité et un faible coût expliquent en bonne partie la place de premier choix qu'occupe le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde plus active ou associée à des facteurs de mauvais pronostic.