



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

# **Polyarthrite rhumatoïde**

**Prise en charge en phase d'état**

**RECOMMANDATIONS**

**Septembre 2007**

**Cette recommandation de bonne pratique a été suspendue  
dans l'attente de son actualisation**

L'argumentaire scientifique de ces recommandations est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

recommandation suspendue

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en septembre 2007.  
© Haute Autorité de santé - 2007

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
1.1	Thème des recommandations	5
1.2	Objectifs des recommandations	5
1.3	Questions abordées dans le document	6
1.4	Patients concernés	6
1.5	Professionnels concernés	6
1.6	Gradation des recommandations	6
<b>2</b>	<b>Choix et place des différents traitements de fond (stratégie thérapeutique) ?.....</b>	<b>7</b>
2.1	Quels sont les objectifs thérapeutiques à atteindre dans une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ?	7
2.2	Quel est le premier traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?	7
2.3	Sur quels critères et quand décide-t-on de changer le traitement de fond d'un patient ?	8
2.4	Qui juge le traitement inefficace ? Qui détecte une intolérance ?	9
2.5	Avant de juger inefficace ou non toléré un traitement de fond classique, peut-on optimiser son utilisation ?	9
2.6	Quel traitement en cas de polyarthrite rhumatoïde peu active ou en en rémission ?	10
2.7	Quelle stratégie thérapeutique en deuxième intention ?	10
2.8	Quel traitement de deuxième intention en cas de polyarthrite rhumatoïde considérée comme sévère ou potentiellement sévère ?	11
2.9	Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?	11
2.10	Quelles sont les contre-indications des anti-TNF $\alpha$ à rechercher ?	12
2.11	Sur quels critères peut-on choisir le médicament anti-TNF $\alpha$ à proposer ?	13
2.12	Quel traitement de fond associer à un anti-TNF $\alpha$ ?	13
2.13	Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par rituximab ?	13
2.14	Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par abatacept ?	14
2.15	Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par anakinra ?	14
2.16	Quel bilan effectuer avant le début d'un anti-TNF $\alpha$ ?	14
2.17	Dans quel délai juger de l'inefficacité clinique et structurale d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?	15
2.18	Avant de juger un anti-TNF $\alpha$ inefficace, peut-on optimiser son utilisation ?	16
2.19	Quelle stratégie adopter en cas d'intolérance ou d'inefficacité d'un anti-TNF $\alpha$ ?	16
<b>3</b>	<b>Quels sont les traitements symptomatiques par voie générale ?.....</b>	<b>17</b>
3.1	Place des AINS dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	17
3.2	Place des corticoïdes par voie générale dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	17
<b>4</b>	<b>Quelle est la place des injections intra et péri-articulaires de corticoïdes ? .....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Quelle est la place des synoviorthèses ? .....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Quelle est la place de la prise en charge chirurgicale ?.....</b>	<b>20</b>
6.1	Quelles sont les indications de la chirurgie à un stade précoce ? Quand opérer ?	20
6.2	Quelles sont les indications de la chirurgie à un stade tardif ? Quand opérer ?	21
6.3	Quelles précautions prendre vis-à-vis du traitement de fond et de la corticothérapie avant et après toute intervention chirurgicale ?	21
<b>7</b>	<b>Quelle est la place de la phytothérapie et de l'homéopathie ? .....</b>	<b>22</b>
7.1	Phytothérapie	22
7.2	Homéopathie	22

<b>8</b>	<b>Quel est le suivi de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ?.....</b>	<b>22</b>
8.1	Comment suivre l'activité ?	22
8.2	Comment suivre la progression structurale ?	23
8.3	Comment suivre le handicap fonctionnel ?	23
8.4	Comment prendre en compte la morbidité cardio-vasculaire associée ?	23
8.5	Comment suivre les effets indésirables des traitements ?	24
8.6	Qui réalise le suivi et à quelle fréquence ?	24
<b>9</b>	<b>Évaluation médico-économique de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état .....</b>	<b>24</b>
	<b>Annexe 1. DAS 44 - DAS 28 .....</b>	<b>26</b>
	<b>Annexe 2. Critères de réponse EULAR .....</b>	<b>28</b>
	<b>Annexe 3. EVA appréciation globale de la maladie par le patient.....</b>	<b>29</b>
	<b>Annexe 4. Indices articulaires : indice de Ritchie .....</b>	<b>30</b>
	<b>Annexe 5. Critères de classification ACR.....</b>	<b>31</b>
	<b>Annexe 6. SDAI et CDAI .....</b>	<b>32</b>
	<b>Participants.....</b>	<b>33</b>
	<b>Fiche descriptive .....</b>	<b>35</b>

recommandation suspendue

# 1 Introduction

## 1.1 Thème des recommandations

Les recommandations professionnelles sur le thème de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont été élaborées par la Haute Autorité de Santé à la demande de l'ensemble des caisses d'assurance maladie.

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Les conséquences médico-économiques sont importantes pour la société. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent.

Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires) et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

L'objectif principal du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale pluridisciplinaire est nécessaire. Les approches pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales sont proposées de manière complémentaire et sont associées à des mesures socio-professionnelles.

Afin de couvrir ces différentes approches, trois recommandations pour la pratique clinique (RPC) complémentaires ont été élaborées :

- PR : diagnostic et prise en charge initiale ;
- PR : prise en charge en phase d'état ;
- PR : aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie, et aspects médico-sociaux et organisationnels.

Le deuxième thème fait l'objet de ce travail. Est considérée sous le terme « PR en phase d'état » la PR évoluant depuis plus d'un an ou évoluant depuis moins d'un an en échec d'un premier traitement de fond.

En termes de traitements, sont abordés les traitements de fond, la corticothérapie orale et locale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les injections intra-articulaires et péri-articulaires, la phytothérapie, l'homéopathie. Sont abordés également le suivi et les indications chirurgicales de la PR en phase d'état. Le diagnostic et la prise en charge initiale de la PR, les aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie, les aspects médico-sociaux et organisationnels sont abordés dans les deux autres RPC. Le traitement par antalgiques n'est pas détaillé car non spécifique de la PR.

## 1.2 Objectifs des recommandations

Les objectifs des recommandations sont :

- d'avoir un impact sur la prise en charge quotidienne des patients atteints de PR et, par conséquent, d'améliorer l'évolution de cette maladie, de diminuer ses complications et ses comorbidités, notamment cardio-vasculaires ;
- d'homogénéiser et d'optimiser les prises en charge thérapeutiques en phase d'état ;

- d'inciter les praticiens à utiliser des outils quantitatifs de suivi et de favoriser un suivi rapproché des patients en phase d'état.

### 1.3 Questions abordées dans le document

- Choix et places des différents traitements de fond (stratégie thérapeutique) :
  - méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, sels d'or, D-pénicillamine, hydroxy-chloroquine, etc.,
  - biothérapies : anti-TNF $\alpha$ , anakinra, rituximab, abatacept ;
- Place des traitements symptomatiques par voie générale :
  - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
  - corticothérapie,
  - injections intra et péri-articulaires (radio-isotopes, acide osmique, corticoïdes),
  - indications de la chirurgie ;
- Organisation de la prise en charge.

### 1.4 Patients concernés

Tout patient adulte atteint de PR évoluant depuis plus d'un an ou de moins d'un an en échec d'un premier traitement de fond<sup>1</sup>.

### 1.5 Professionnels concernés

Les recommandations sont destinées :

- en premier lieu à tous les professionnels de santé amenés à suivre des patients atteints de PR, notamment rhumatologues, internistes, généralistes, radiologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, médecins de médecine physique et de réadaptation, spécialistes de la douleur, chirurgiens orthopédistes ;
- en second lieu, aux autres médecins spécialistes, podologues, biologistes, spécialistes en éducation thérapeutique du patient, pharmaciens et aux associations de patients.

### 1.6 Gradation des recommandations

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées (niveau de preuve 1) ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte (niveau de preuve 2) ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas (niveau de preuve 4).

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées correspondent à des recommandations fondées sur un accord professionnel. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les

---

<sup>1</sup> Pour les patients dont la polyarthrite évolue depuis moins d'un an et ne recevant pas de traitement de fond se reporter aux RPC « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale », HAS 2007.

recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit en revanche inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

## 2 Choix et place des différents traitements de fond (stratégie thérapeutique) ?

En préambule de la stratégie thérapeutique des différents traitements de fond classiques (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, etc.) et des biothérapies au cours de la PR en phase d'état, sont présentés :

- les objectifs thérapeutiques à atteindre ;
- un rappel du premier traitement de fond à instaurer lors de la prise en charge thérapeutique initiale<sup>2</sup> ;
- les critères d'inefficacité du traitement ;
- les possibilités d'optimisation des traitements de fond classiques.

En raison de l'apparition récente des biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , rituximab, anakinra et abatacept), les biothérapies sont détaillées ici plus spécifiquement que les traitements de fond classiques dans la stratégie thérapeutique de la PR.

### 2.1 Quels sont les objectifs thérapeutiques à atteindre dans une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ?

Les objectifs thérapeutiques dans une PR en phase d'état sont d'obtenir :

- un faible niveau d'activité de la maladie (par exemple un score de DAS 28 inférieur à 3,2)<sup>3</sup> stable dans le temps, et si possible une rémission clinique (tel un score de DAS 28 inférieur à 2,6) stable dans le temps (grade A) ;
- la prévention et le contrôle des lésions structurales (absence de progression des lésions radiologiques existantes ou absence de survenue de nouvelles lésions) ;
- le contrôle de la douleur, l'amélioration ou la stabilisation du handicap fonctionnel, la limitation des conséquences psychosociales et la préservation de la qualité de vie du patient et de l'espérance de vie ;
- tout en limitant l'effet délétère des traitements.

### 2.2 Quel est le premier traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?

Il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible un traitement de fond chez un patient ayant une polyarthrite persistante depuis au moins 6 semaines (grade C) ou érosive car elle est susceptible d'être identifiée comme une PR après avis spécialisé. Le but de ce traitement est d'obtenir :

- une rémission (tel un score de DAS 28 < 2,6) ou à défaut un contrôle de l'activité de la maladie (par exemple un faible niveau d'activité par un score de DAS 28 < 3,2) ;
- la prévention des lésions structurales, du handicap fonctionnel ;
- la limitation des conséquences psychosociales ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie du patient.

En première intention, en l'absence de contre-indication (néphropathie, hépatopathie, leucopénie, désir de grossesse, infection, par exemple) il est recommandé de débiter le traitement de fond par le méthotrexate qui est le traitement de fond de référence dans la PR (accord professionnel).

---

<sup>2</sup> Se référer aux RPC « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale », HAS 2007.

<sup>3</sup> Il existe d'autres outils de mesure validés de l'activité de la maladie tels que le SDAI et le CDAI (se référer à l'annexe 6).

La posologie initiale du méthotrexate recommandée est au minimum de 10 mg/semaine à adapter à l'index de masse corporelle (IMC) et à la fonction rénale. Une augmentation de dose doit être mise en œuvre en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique évaluée par le calcul du score de DAS 28 toutes les 4 à 8 semaines (grade B). La posologie maximale proposée est de 25 mg/semaine (accord professionnel), mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement.

Il existe des formes parentérales (intramusculaire, sous-cutanée), utilisables en cas d'insuffisance de réponse (grade B) et/ou de symptômes d'intolérance digestive à la forme galénique *per os* (accord professionnel). Il est recommandé de prescrire des folates en association au méthotrexate pour prévenir des troubles digestifs (grade A).

D'autres traitements de fond peuvent être proposés en alternative : le léflunomide à la posologie de 20 mg/jour (il n'est pas recommandé de réaliser de dose de charge), ou la sulfasalazine à la posologie initiale de 1 g/jour, en augmentant par palier hebdomadaire jusqu'à 2 à 3 g/jour.

Ces 2 thérapeutiques comme le méthotrexate ont démontré un effet structural dans la PR en phase d'état (grade A).

L'existence initiale de signes de sévérité (par exemple, des lésions structurales) peut faire envisager en première intention un traitement plus intensif tel que :

- une biothérapie par anti-TNF $\alpha$  (par ordre alphabétique adalimumab, étanercept, infliximab), de préférence en association au méthotrexate (grade A). Il n'est pas recommandé d'utiliser l'infliximab en monothérapie (grade C) ;
- une association de traitements de fond, par exemple la trithérapie associant méthotrexate, sulfasalazine et hydroxychloroquine, à une corticothérapie (grade A).

Il est recommandé de se référer aux informations fournies par le site de l'Afssaps<sup>4</sup> et au résumé des caractéristiques des produits (RCP) pour obtenir les données concernant :

- le bilan préthérapeutique à réaliser ;
- la surveillance des patients recevant un traitement de fond ;
- la tolérance de ces produits.

Les manifestations extra-articulaires de la PR font l'objet d'une prise en charge spécifique et spécialisée au cas par cas.

### **2.3 Sur quels critères et quand décide-t-on de changer le traitement de fond d'un patient ?**

Un changement de traitement de fond doit être envisagé dans le cadre d'une décision partagée avec le patient :

- soit lors de la survenue d'événement(s) indésirable(s) ou intercurrent(s) jugé(s) incompatible(s) avec la poursuite du traitement en cours ;
- soit en cas d'insuffisance d'efficacité clinique ou structurale.

L'efficacité clinique doit se juger sur des critères d'activité dont les plus pertinents sont :

- des critères d'activité cliniques : nombre d'articulations gonflées (NAG), nombre d'articulations douloureuses (NAD), durée de la raideur matinale, niveau global d'activité évalué par le patient (EVA) et niveau global d'activité évalué par le médecin ;
- des critères biologiques : vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP) ;
- le calcul du DAS 28 (grade A).

---

<sup>4</sup> Source Internet : <http://afssaps.sante.fr/>

L'insuffisance d'efficacité clinique (en dehors de tout problème d'observance) peut correspondre à plusieurs situations :

- soit à une absence de réponse primaire après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse EULAR :
  - soit un score de DAS 28 > 5,1 et une variation du DAS 28 < 1,2,
  - soit un score de DAS 28 < 5,1 et une variation du DAS 28 < 0,6 ;
- soit à une réponse modérée après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse EULAR :
  - un score de DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et une variation du DAS 28 > 0,6,
  - un score de DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS 28 entre 0,6 et 1,2 mais jugée insuffisante par le patient et le médecin, par exemple du fait de critères d'activité clinique associés (raideur matinale, douleur ; atteinte des pieds et chevilles non comptabilisée dans le calcul du DAS 28 ; manifestations extra-articulaires telles que vascularite, neuropathie, atteinte cardio-pulmonaire, etc.).
- soit à un échappement thérapeutique après une réponse clinique initiale, défini par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de 2 consultations de 1 à 3 mois d'intervalle ;
- soit à l'impossibilité de réduire une corticothérapie associée à une posologie acceptable quant au rapport bénéfice-risque individuel (par exemple de 0,10 à 0,15 mg/kg/j).

L'insuffisance d'efficacité structurale peut correspondre à une progression de lésions existantes ou à la survenue de nouvelles lésions évaluées sur des radiographies standard comparatives et reproductibles (érosions, pincements articulaires).

## 2.4 Qui juge le traitement inefficace ? Qui détecte une intolérance ?

La poursuite d'un traitement de fond doit faire l'objet d'une évaluation régulière de son rapport bénéfice/risque dans le cadre d'une décision partagée avec le patient. L'efficacité du traitement de fond est évaluée par un médecin spécialisé en rhumatologie. La tolérance du traitement doit être évaluée régulièrement par le patient ou son entourage, son médecin traitant et le médecin spécialisé en rhumatologie.

## 2.5 Avant de juger inefficace ou non toléré un traitement de fond classique, peut-on optimiser son utilisation ?

### ▸ En cas d'utilisation du méthotrexate

#### En cas d'inefficacité

Avant de juger un traitement par méthotrexate inefficace dans la PR, il est recommandé d'avoir utilisé la dose maximale tolérée au moins 3 mois. Il n'est pas recommandé de dépasser la dose de 25 mg par semaine. Il est également possible d'avoir recours à une voie d'administration parentérale (sous-cutanée ou intramusculaire) notamment pour les posologies de 15 mg par semaine ou plus (grade B).

La survenue d'effets indésirables digestifs peut être prévenue par l'apport de folates (grade A). La posologie des folates peut varier de 5 à 30 mg par semaine en fonction de celle du méthotrexate.

#### En cas d'intolérance

En dehors d'une intolérance jugée sévère justifiant l'arrêt immédiat du méthotrexate (par exemple une pneumopathie immunoallergique, une neutropénie [polynucléaires neutrophiles < 1 000 /mm<sup>3</sup>]), il est possible, en cas de survenue d'événements indésirables, de diminuer la posologie du méthotrexate avant d'envisager son arrêt.

En cas d'intolérance digestive, en dépit de la coadministration d'acide folique, il est possible d'avoir recours à une voie d'administration parentérale (sous-cutanée ou intramusculaire) (accord professionnel).

### ► **En cas d'utilisation d'autres traitements de fond classiques que le méthotrexate**

#### **En cas d'inefficacité**

Avant de juger un traitement par le léflunomide ou la sulfasalazine inefficace pour la PR, il est recommandé d'avoir utilisé la dose maximale tolérée (sans dépasser 20 mg/j pour le léflunomide et 3 g/j pour la sulfasalazine) pendant au moins 3 mois.

Lorsque d'autres traitements de fond tels que le léflunomide (20 mg/j) ou la sulfasalazine (3 g/j) (accord professionnel) sont considérés comme inefficaces, les données actuelles ne permettent pas de justifier l'augmentation des posologies maximales recommandées.

#### **En cas d'intolérance**

En dehors d'une intolérance jugée sévère justifiant l'arrêt immédiat des médicaments, il est possible, en cas de survenue d'événements indésirables, de diminuer la posologie de la sulfasalazine (jusqu'à 1 g/j) et du léflunomide (jusqu'à 10 mg/j) avant d'en envisager leur arrêt.

## **2.6 Quel traitement en cas de polyarthrite rhumatoïde peu active ou en en rémission?**

Chez un patient ayant une PR à faible niveau d'activité (DAS 28 < 3,2) ou en rémission clinique (DAS 28 < 2,6), il est recommandé de réduire progressivement, puis d'arrêter les traitements symptomatiques concomitants, notamment les AINS et la corticothérapie.

Si la rémission de la PR est prolongée (au moins 6 à 12 mois) et en l'absence de progression structurale, il est possible d'envisager une réduction de la posologie, voire secondairement un arrêt du ou des traitements de fond (grade B).

Cette proposition doit s'accompagner d'une information au patient sur les possibilités de risque de récurrence après l'arrêt des traitements de fond.

## **2.7 Quelle stratégie thérapeutique en deuxième intention ?**

En cas d'échec (inefficacité ou intolérance) à un premier traitement de fond, le choix du traitement de deuxième intention repose principalement sur le niveau d'activité et de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde et sur les caractéristiques (âge, comorbidités, etc.) et les souhaits du patient.

Le traitement de deuxième intention peut être :

- **soit un autre traitement de fond classique utilisé en monothérapie :**
  - si le méthotrexate a été utilisé en première intention, il est recommandé de proposer un traitement de fond ayant démontré une efficacité structurale : le léflunomide (grade A) à la posologie de 20 mg/jour, sans dose de charge, ou la sulfasalazine à la posologie initiale de 1 g/jour, en augmentant par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 g à 3 g/jour (grade A) ;
  - si le méthotrexate n'a pas été utilisé en première intention, il est recommandé de l'envisager (grade A),
  - d'autres traitements de fond classiques peuvent être proposés en deuxième intention dans certains cas particuliers (accord professionnel), par exemple :
    - pour les formes de faible niveau d'activité (DAS < 3,2) et sans signes de sévérité : hydroxychloroquine,

- en cas de contre-indication au méthotrexate, au léflunomide et à la sulfasalazine: les sels d'or, la ciclosporine, l'azathioprine.

Prenant en compte des données de la littérature, il n'est plus recommandé d'utiliser l'auranofin, la D-pénicillamine, la tiopronine dans la polyarthrite rhumatoïde établie.

- **soit une biothérapie par anti-TNF $\alpha$  de préférence en association au méthotrexate** (grade A) ou à un autre traitement de fond classique (accord professionnel), ou en monothérapie (grade B), par exemple en cas de contre-indications ou d'intolérance au traitement de fond classique ;
- **soit une association de traitements de fond classiques** en cas de contre-indication ou de non-indication aux anti-TNF $\alpha$  :
  - ▶ [méthotrexate + sulfasalazine] (grade C),
  - ▶ [méthotrexate + ciclosporine] (grade C),
  - ▶ [méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine] (grade C),
  - ▶ [méthotrexate et léflunomide] (grade C),
  - ▶ [méthotrexate et sels d'or].

## 2.8 Quel traitement de deuxième intention en cas de polyarthrite rhumatoïde considérée comme sévère ou potentiellement sévère ?

Il est recommandé de privilégier un traitement par anti-TNF $\alpha$  comme traitement de deuxième intention, de préférence en association au méthotrexate (grade A) si la PR est considérée comme :

- sévère avec, notamment, la notion de progression radiographique ;
- ou potentiellement sévère :
  - ▶ PR très active (avec un score de DAS 28 > 5,1),
  - ▶ présence de lésions structurales radiographiques,
  - ▶ syndrome inflammatoire biologique important,
  - ▶ anticorps antipeptides citrullinés positifs, facteurs rhumatoïdes positifs.

## 2.9 Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Pour instaurer un traitement anti-TNF $\alpha$  dans la PR, le diagnostic doit être certain, la PR doit être active ou évolutive, réfractaire à au moins un traitement de fond classique, et les contre-indications doivent être respectées :

- le diagnostic de PR doit être certain, répondant aux critères de l'ACR 1987 et affirmé par un médecin spécialisé en rhumatologie ;
- la PR doit être active ou évolutive (grade A). L'activité inflammatoire est affirmée par un médecin spécialisé en rhumatologie et doit être persistante depuis au moins 1 mois. Elle est soit :
  - ▶ soit « très active » (DAS 28 > 5,1),
  - ▶ soit « active » (DAS 28 > 3,2) et associée à une corticodépendance. Il n'y a pas de critères unanimement reconnus pour définir une corticodépendance. Il est proposé de la définir comme une impossibilité de diminuer la posologie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone sans réactivation de la maladie ;
- la PR doit également comporter des signes objectifs d'activité inflammatoire :
  - ▶ soit cliniques (synovites),
  - ▶ soit biologiques (élévation de la VS ou de la CRP) ;
- la PR doit être évolutive :
  - ▶ soit PR active comme défini précédemment,
  - ▶ soit PR ayant une progression structurale définie par l'apparition ou l'aggravation de lésions radiographiques à 2 examens successifs ;
- la PR doit être en échec à au moins un traitement de fond classique :
  - ▶ la PR doit, dans la majorité des cas, avoir eu un échec ou une réponse insuffisante au méthotrexate maintenu pendant au moins 3 mois à la dose maximale tolérée sans dépasser habituellement 25 mg par semaine ;

- ▶ en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate, la PR doit avoir eu un échec ou une insuffisance de réponse à un autre traitement de fond classique ayant montré une efficacité structurale (tel que le léflunomide ou la sulfasalazine) maintenu pendant au moins 3 mois à doses maximales tolérées, sans dépasser 20 mg par jour pour le léflunomide et 3 g par jour pour la sulfasalazine.

Dans certains cas, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être néanmoins proposés en première intention chez des patients atteints de PR n'ayant jamais reçu de traitement de fond classique et ayant une maladie très évolutive, avec notamment une atteinte structurale radiographique précoce (grade A).

## 2.10 Quelles sont les contre-indications des anti-TNF $\alpha$ à rechercher ?

### ▶ Contre-indications absolues mentionnées dans les RCP des anti-TNF $\alpha$

- **tuberculose active ou latente non traitée** : avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou latente : se référer aux recommandations de l'Afssaps<sup>5</sup> sur la prévention et la prise en charge du risque de tuberculose lié aux anti-TNF $\alpha$  ;
- infections sévères telles que septicémie, sepsis, abcès et infections opportunistes ;
- insuffisance cardiaque modérée à sévère grade III et IV (NYHA) pour infliximab et adalimumab, mais contre-indication relative pour l'étaanercept ;
- hypersensibilité à l'un des composants (principe actif, excipient).

### ▶ Contre-indications absolues des anti-TNF $\alpha$ résultant d'un accord professionnel

- **tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs** :
  - ▶ néoplasie invasive ou hémopathie maligne (lymphome notamment) de moins de 5 ans,
  - ▶ cancers cutanés (mélanomes, carcinomes spinocellulaires, etc.).

En cas d'antécédent néoplasique, quelle que soit son ancienneté, il est recommandé de demander un avis spécialisé (oncologue, hématologue, etc.) et d'évaluer le rapport bénéfique/risque, avant d'envisager un traitement anti-TNF $\alpha$ .

- **infections** :
  - ▶ toutes les infections aiguës ou chroniques bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires tant qu'elles ne sont pas contrôlées,
  - ▶ infection active par le virus de l'hépatite B,
  - ▶ infection par le VIH.

### ▶ Contre-indications relatives des anti-TNF $\alpha$ résultant d'un accord professionnel

- **tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs** :
  - ▶ carcinomes basocellulaires en l'absence d'avis favorable de la part d'un dermatologue,
  - ▶ lésions précancéreuses connues (par exemple dysplasie du col utérin, myélodysplasie, polypose colique familiale, etc.) en l'absence d'avis favorable de la part d'un oncologue ou d'un hématologue ;
- **infections**
  - ▶ le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être proposé en cas d'infection par le virus de l'hépatite C en l'absence de répllication virale. Dans le cas contraire, l'avis d'un hépatologue est nécessaire pour évaluer le rapport bénéfique/risque de la prescription d'un anti-TNF $\alpha$ ,
  - ▶ les situations à risque d'infections sévères sont également à prendre en compte (par exemple : diabète déséquilibré ; présence d'un ulcère cutané ; un antécédent d'arthrite septique ; un antécédent de sepsis sur prothèse ; une

---

<sup>5</sup> Source Internet : <http://afssaps.sante.fr/>

broncho-pneumopathie chronique obstructive ; etc.). Cette liste n'est pas exhaustive ;

- **événements neurologiques** : chez les patients ayant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central (SNC), le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  doit être soigneusement évalué.

## 2.11 Sur quels critères peut-on choisir le médicament anti-TNF $\alpha$ à proposer ?

Il n'y a actuellement pas de données disponibles dans la littérature permettant de différencier les 3 médicaments disponibles (par ordre alphabétique : adalimumab, étanercept, infliximab) en fonction de l'efficacité clinique ou structurale (grade A). Le choix se fera dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin spécialisé en rhumatologie et le patient sur :

- les données actualisées de tolérance : le risque d'infection sévère apparaît similaire à dose recommandée pour les 3 anti-TNF $\alpha$  disponibles, en revanche, le risque de tuberculose (grade C) semble plus important avec l'infliximab et l'adalimumab qu'avec l'étanercept ;
- le terrain, l'observance du patient, l'impossibilité d'utiliser un traitement de fond en association (accord professionnel).

## 2.12 Quel traitement de fond associer à un anti-TNF $\alpha$ ?

### • Méthotrexate

L'association au méthotrexate est recommandée quel que soit l'anti-TNF $\alpha$  utilisé, en l'absence de contre-indications ou de mauvaise tolérance (grade A).

### • En cas d'impossibilité d'utilisation du méthotrexate ?

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'infliximab en monothérapie (grade C). Il est possible de recourir à un autre traitement de fond (léflunomide ou azathioprine) en association avec l'infliximab.

Pour l'étanercept (grade C) et éventuellement pour l'adalimumab (accord professionnel), il est possible de proposer une monothérapie. Il est possible de recourir à un autre traitement de fond (par exemple : léflunomide, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine) en association.

Le niveau de preuve des études associant aux anti-TNF $\alpha$  des traitements de fond autres que le méthotrexate est faible, et ne permet pas d'en évaluer l'efficacité. Des études supplémentaires de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour justifier la stratégie consistant à additionner ou à substituer un anti-TNF $\alpha$  chez des patients insuffisamment répondeurs à un traitement de fond classique, y compris à long terme et sur le plan structural.

## 2.13 Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par rituximab ?

Le rituximab en association avec le méthotrexate est indiqué en cas de PR certaines, actives, sévères ou évolutives, en cas d'échec à d'autres traitements de fond, dont au moins un anti-TNF $\alpha$ , et en dehors des contre-indications (grade A).

Cependant, compte tenu, d'une part, du recul important sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  et, d'autre part, du peu de données concernant l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme,

dans la PR, il est pour l'instant proposé de débiter le rituximab en cas de contre-indications ou d'échec de 2 anti-TNF $\alpha$ .

Malgré l'absence de données de tolérance en cas de retraitement, une nouvelle cure de traitement par rituximab peut être proposée :

- au moins 6 mois après la cure précédente ;
- en cas de réponse thérapeutique à la première cure et de reprise de l'activité clinique de la PR ;
- et en l'absence de contre-indication.

## **2.14 Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par abatacept ?**

L'abatacept en association au méthotrexate est indiqué dans le traitement des PR certaines, actives, modérées à sévères, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à d'autres traitements de fond, dont au moins un anti-TNF $\alpha$ , et en dehors des contre-indications (grade A).

Cependant, compte tenu, d'une part, du recul important sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  et, d'autre part, du peu de données concernant l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme, il est pour l'instant proposé de débiter l'abatacept en cas de contre-indications ou d'échec de 2 anti-TNF $\alpha$ .

## **2.15 Quels sont les critères d'instauration d'un traitement par anakinra ?**

L'anakinra en association au méthotrexate est indiqué chez les patients ayant une PR certaine, active et évolutive après échec d'au moins un traitement de fond et en dehors d'une contre-indication (grade B).

Compte tenu de son efficacité modérée par rapport aux anti-TNF $\alpha$  et de son profil de tolérance (grade B), il est proposé de débiter l'anakinra chez les patients ayant une contre-indication aux anti-TNF $\alpha$ , en l'absence d'infection aiguë.

## **2.16 Quel bilan effectuer avant le début d'un anti-TNF $\alpha$ ?**

En dehors des critères d'évolutivité de la PR qui doivent toujours être recherchés (à l'interrogatoire, lors de l'examen clinique et par un bilan biologique [VS, CRP, radiographie des mains-poignets de face et des pieds de face et éventuellement d'autres articulations atteintes]), le bilan préthérapeutique doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives à l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire et l'examen clinique :

- un contact tuberculeux, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent de primo-infection tuberculeuse ;
- une comorbidité à risque d'infection sévère ;
- une infection aiguë ou chronique ;
- un foyer infectieux latent (par exemple : mauvais état bucco-dentaire, sinusite chronique, infection urinaire, etc.) ;
- un antécédent de néoplasie ou d'hémopathie maligne, d'une lésion précancéreuse ;
- une maladie démyélinisante ;
- une insuffisance cardiaque ;
- une grossesse.

Il est recommandé d'effectuer les examens complémentaires suivants :

- radiographie du thorax face et profil ;
- intradermo-réaction à la tuberculine 5U (tubertest<sup>®</sup> à 5 UI de tuberculine) ;
- bandelette urinaire (pour dépister une infection urinaire) ;
- hémogramme ;

- transaminases ;
- électrophorèse des protéines sériques ;
- test de grossesse si la femme est en période d'activité génitale et sans contraception efficace ;
- sérologie des hépatites B et C ;
- sérologie VIH ;
- anticorps antinucléaires et, s'ils sont positifs, anticorps anti-ADN natif et anti-ENA ;
- réalisation des vaccins vivants si nécessaire.

D'autres examens complémentaires peuvent être envisagés en fonction des données cliniques et du terrain du patient (âge, comorbidités, etc.).

## **2.17 Dans quel délai juger de l'inefficacité clinique et structurale d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?**

Le suivi des patients traités par anti-TNF $\alpha$  doit comporter une surveillance de l'efficacité et de la tolérance des traitements. Cette surveillance doit comprendre :

- sur le plan clinique :
  - le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS 28 (nombre d'articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde par le patient sur une EVA), et l'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde par le médecin sur une EVA ;
  - la recherche d'éventuels effets indésirables, notamment infectieux. La présence d'un syndrome infectieux doit faire arrêter momentanément le traitement par anti-TNF $\alpha$ . Dans ce cas, un avis spécialisé en rhumatologie est recommandé.
- sur le plan biologique :
  - VS,
  - CRP,
  - Hémogramme,
  - Transaminases,
- sur le plan radiographique :
  - radiographies des mains-poignets de face et pieds de face en grandeur normale,
  - radiographies des articulations symptomatiques.

La surveillance clinique et biologique (indépendamment de la surveillance du traitement de fond associé) doit être faite à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois pour l'éta nercept et l'adalimumab et lors de chaque perfusion pour l'infliximab. La surveillance radiographique est annuelle, voire plus espacée si la PR est ancienne.

L'efficacité et la tolérance du traitement sont évaluées conjointement par un médecin spécialisé en rhumatologie et le médecin traitant. Un suivi régulier, en moyenne tous les 3 mois par un médecin spécialisé en rhumatologie est recommandé.

L'objectif thérapeutique est la réponse EULAR (cf. annexe 2). En cas de non-réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF $\alpha$  et de modifier la stratégie thérapeutique.

Une progression structurale correspondant à une progression de lésions existantes ou à la survenue de nouvelles lésions évaluées sur des radiographies standard comparatives et reproductibles (érosions, pincements articulaires) au cours d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  doit également faire discuter une modification de la stratégie thérapeutique.

## 2.18 Avant de juger un anti-TNF $\alpha$ inefficace, peut-on optimiser son utilisation ?

### ▸ Augmentation de posologie ou rapprochement des injections

En cas d'insuffisance de réponse à l'infliximab, le rapprochement de l'intervalle des injections toutes les 6 semaines ou l'augmentation des doses peuvent être envisagés. En fonction des données actuelles, il ne paraît pas souhaitable d'augmenter la posologie au-delà de 5mg/kg/perfusion.

En cas d'insuffisance de réponse à l'adalimumab ou à l'éta nercept, il n'est pas recommandé d'augmenter la posologie ou de rapprocher les injections (grade A).

### ▸ Association à un traitement de fond classique

En cas d'insuffisance d'efficacité à un anti-TNF $\alpha$ , l'association à un traitement de fond doit être reconsidérée :

- si l'anti-TNF $\alpha$  est déjà utilisé en association, le traitement de fond associé doit être proposé à la dose optimale tolérée ;
- si l'anti-TNF $\alpha$  est utilisé en monothérapie, il est recommandé d'envisager la reprise d'un traitement de fond classique, en privilégiant le méthotrexate.

### ▸ Adaptation du traitement symptomatique

L'un des objectifs thérapeutiques lors de l'utilisation d'un anti-TNF $\alpha$  est, outre d'obtenir la réponse thérapeutique, de réduire les traitements concomitants symptomatiques en particulier la corticothérapie et les AINS. En dehors de la phase initiale ou d'événements intercurrents (par exemple stress, infection, etc.), la nécessité d'augmenter le traitement symptomatique traduit le plus souvent une insuffisance d'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$ .

Un traitement symptomatique local (corticoïdes intra-articulaires) peut être proposé en cas de synovite(s) persistante(s).

## 2.19 Quelle stratégie adopter en cas d'intolérance ou d'inefficacité d'un anti-TNF $\alpha$ ?

En cas d'intolérance à un anti-TNF $\alpha$ , la reprise ou le changement d'un anti-TNF $\alpha$  ou la modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en fonction de la nature de l'effet indésirable.

En cas d'insuffisance de réponse ou d'échappement secondaire à un anti-TNF $\alpha$  :

- le remplacement par un autre médicament anti-TNF $\alpha$  est recommandé (grade C) ;
- une autre biothérapie (abatacept ou rituximab) peut être proposée en l'absence de contre-indications (grade A). Cependant, compte tenu, d'une part, du recul important sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  et, d'autre part, du peu de données concernant l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme dans la PR, il est pour l'instant proposé de débiter l'un de ces deux traitements en cas de contre-indications ou d'échec de 2 anti-TNF $\alpha$  ;
- il n'y a pas de données permettant de recommander le retour à un traitement de fond classique. Néanmoins, en cas d'impossibilité d'utilisation d'une nouvelle biothérapie, il peut être proposé, si la PR est active ou évolutive, d'avoir recours à un traitement de fond classique et en fonction des données de tolérance :
  - soit à un médicament jamais prescrit,
  - soit un médicament ayant permis d'obtenir une réponse au moins partielle,
  - soit à une association de traitements de fond.

### 3 Quels sont les traitements symptomatiques par voie générale ?

#### 3.1 Place des AINS dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

##### ▸ Indications

Les AINS (coxib inclus) sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment matinale (grade A). Dans la PR en phase d'état, ils peuvent être prescrits en association aux traitements de fond, si ceux-ci ne permettent pas de contrôler complètement la douleur et la raideur.

Les AINS ne peuvent être prescrits seuls que dans les PR séquellaires non actives et non évolutives. Il n'est pas possible de recommander une molécule plus qu'une autre.

##### ▸ Précautions

Il est recommandé de prescrire les AINS (coxib inclus) en tenant compte de leurs effets indésirables possibles. Il est recommandé de se référer aux recommandations de l'Afssaps sur l'utilisation des AINS<sup>6</sup> et aux RCP pour la tolérance de chaque spécialité. Notamment il est nécessaire de prescrire ces médicaments :

- à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible ;
- en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, HTA, consommation de tabac, diabète, dyslipidémie, antécédent d'ulcère gastro-duodéal), en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives.

#### 3.2 Place des corticoïdes par voie générale dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

##### ▸ Indications

La corticothérapie par voie générale est efficace sur les symptômes de la PR en phase d'état et notamment sur la douleur, la raideur et l'inflammation articulaire ou téno-synoviale (grade A). A l'inverse de la PR débutante où un effet structural modeste a été démontré<sup>7</sup>, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de démontrer une efficacité structurale de la corticothérapie dans la PR en phase d'état.

La corticothérapie a des effets indésirables constants à moyen et long terme, notamment de type cardio-vasculaire, métabolique et osseux, augmentant à long terme la morbidité en particulier cardio-vasculaire, voire la mortalité (grade B).

En tenant compte de ces éléments, dans la PR en phase d'état la corticothérapie par voie générale peut être proposée :

- soit à faible dose et de manière transitoire pour contrôler les symptômes articulaires de la maladie en cas de PR active, en attendant l'efficacité des traitements de fond, ou lors d'une poussée expliquée par un événement intercurrent (stress, etc.). Elle doit alors toujours être prescrite en association aux traitements de fond ;

---

<sup>6</sup> Source Internet : <http://afssaps.sante.fr/>

<sup>7</sup> Se référer aux RPC « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale », HAS 2007.

- soit plus rarement à visée palliative, à faible dose de manière plus prolongée, avec ou sans traitement de fond, en cas de contre-indication aux traitements de fond classiques et aux biothérapies, aux AINS ou en cas d'échec de la plupart de ces traitements ;
- soit à posologie modérée ou élevée en cas de manifestations extra-articulaires systémiques : vascularite ou atteinte pleuro-pulmonaire cardiaque ou neurologique.

#### ▸ **Molécule utilisée, posologie, fractionnement**

Il est recommandé d'utiliser dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prednisone ou ses dérivés (accord professionnel).

Il est fortement recommandé d'utiliser la posologie minimale efficace qui, à titre d'indication, peut être au maximum :

- en attendant l'efficacité d'un traitement de fond ou en cas de survenue d'une poussée : 0,2 mg/kg/j ;
- en cas de traitement au long cours : 0,15 mg/kg/j ;
- en cas de manifestations cliniques extra-articulaires systémiques (vascularite ou atteinte pleuro-pulmonaire cardiaque ou neurologique) : 0,5 à 1 mg/kg/jour.

Il est habituellement recommandé d'utiliser la corticothérapie orale en dose unique le matin, pour respecter le rythme nyctéméral du cortisol. Dans certains cas, la prédominance nocturne ou matinale des symptômes justifie le fractionnement de la corticothérapie journalière en une dose matinale et une dose vespérale.

#### ▸ **Durée**

La durée de la corticothérapie générale doit toujours être la plus courte possible, en tenant compte de l'indication retenue.

Il est recommandé de toujours envisager une réduction progressive de la posologie avec comme objectif un sevrage complet. Si la corticothérapie générale est retenue pour le traitement des symptômes articulaires inflammatoires, dans l'attente de l'effet du traitement de fond, la durée de la corticothérapie doit être de 2 à 6 mois au maximum.

En cas de corticodépendance (qui peut être définie comme une impossibilité de diminuer la posologie sans réactivation de la maladie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone), il est fortement recommandé d'envisager une modification du traitement de fond pour permettre la réduction de cette corticothérapie.

#### ▸ **Mesure à associer**

Dans la PR en phase d'état, les mesures associées à une corticothérapie générale correspondent aux mesures de toute corticothérapie au long cours. Il est fortement recommandé de mettre en place dès l'instauration de la corticothérapie des mesures hygiéno-diététiques permettant de limiter les risques cardio-vasculaires, métaboliques et osseux.

Au plan osseux, en cas de mise en place d'une corticothérapie supérieure à 7,5 mg/j de prednisone pour une durée minimale de 3 mois, il est recommandé d'effectuer une ostéodensitométrie dont les résultats orienteront la stratégie thérapeutique et de se référer aux recommandations de l'Afssaps sur le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

Il n'y a pas d'intérêt à associer systématiquement des inhibiteurs de la pompe à protons à une corticothérapie.

#### • **Bolus de corticoïdes**

Il n'y a généralement pas d'indication de corticothérapie par voie parentérale dans la PR en phase d'état.

Cependant, de fortes doses de corticoïdes en perfusion (bolus de méthylprednisolone de 250 à 1 000 mg) (grade C), voire en intramusculaire, peuvent être indiquées :

- soit en cas de poussée inflammatoire importante (grade C) afin de limiter la corticothérapie orale quotidienne ;
- soit en cas de manifestations systémiques extra-articulaires sévères.

## **4 Quelle est la place des injections intra et péri-articulaires de corticoïdes ?**

L'injection de corticoïdes intra-articulaire est recommandée en cas d'inflammation persistante, mono ou oligoarticulaire (3 au maximum), afin de contrôler l'inflammation locale (grade B).

L'injection de corticoïdes péri-articulaire peut être proposée en cas d'inflammation persistante, notamment téno-synoviale.

Il est recommandé d'utiliser dans tous les cas un corticoïde retard. En cas d'injection intra-articulaire et notamment pour les grosses articulations, il est recommandé de privilégier l'hexacétonide de triamcinolone.

L'injection intra-articulaire d'hexacétonide de triamcinolone doit être faite, en dehors du genou, sous guidage scopique ou échographique (grade C). Pour les autres corticoïdes, le contrôle scopique ou échographique n'est pas obligatoire.

Une immobilisation de l'articulation après injection intra-articulaire est recommandée (grade B) pendant 24 à 48 heures.

Compte tenu du passage systémique des corticoïdes après l'infiltration péri ou intra-articulaire, il est recommandé de limiter le nombre total d'injections pour éviter une corticothérapie systémique. Dans une même articulation, le nombre d'injections doit également être limité et est variable en fonction du temps et des symptômes. Si aucune recommandation précise dans ce domaine ne peut être formulée, un accord professionnel conduit à envisager un nombre maximum de 3 infiltrations par articulation pendant une année.

L'injection d'une corticothérapie intra ou péri-articulaire doit être réalisée par un médecin expérimenté dans les gestes locaux.

## **5 Quelle est la place des synoviorthèses ?**

Les synoviorthèses consistent en l'injection intra-articulaire d'un isotope sous contrôle scopique. Elles doivent être systématiquement réalisées en association à un corticoïde pour limiter le risque inflammatoire immédiat. Une immobilisation de l'articulation après la synoviorthèse est recommandée.

Les synoviorthèses peuvent être proposées après échec d'au moins une infiltration intra-articulaire de corticoïdes en cas d'inflammation articulaire persistante (au moins 3 mois).

Il est recommandé de retenir l'indication d'une synoviorthèse isotopique après contrôle radiographique sur des articulations radiographiquement normales ou avec des lésions ostéocartilagineuses modérées.

Il n'y a pas d'indication à réaliser une synoviorthèse à l'acide osmique dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>8</sup>.

Les contre-indications des synoviorthèses isotopiques sont celles de tous les gestes intra-articulaires et les risques sont notamment de type infectieux.

Chez les femmes en période d'activité génitale, il est recommandé d'éviter les grosses articulations proches des gonades, essentiellement les hanches.

Il est recommandé de limiter, autant que possible, le nombre de synoviorthèses au sein d'une même articulation (2 ou 3 au maximum), ainsi que la dose cumulée totale d'isotopes sans qu'il soit possible en l'absence de données de la littérature de recommander de dose maximale.

## 6 Quelle est la place de la prise en charge chirurgicale ?

La chirurgie fait partie de la prise en charge globale de la PR en phase d'état, notamment en cas de symptôme articulaire local persistant. Son action s'intègre en complément du traitement médicamenteux, seul capable de contrôler la maladie.

Les objectifs généraux de la chirurgie sont :

- le contrôle de la douleur ;
- l'amélioration de la fonction articulaire et la réduction du handicap fonctionnel ;
- la prévention des ruptures tendineuses ou des désaxations articulaires.

La décision d'une chirurgie dans la PR en phase d'état doit faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire. Cette équipe multidisciplinaire inclut le patient, le médecin traitant, le rhumatologue, le chirurgien orthopédiste habitué à la prise en charge de rhumatismes inflammatoires, l'équipe de rééducation fonctionnelle. Au terme de cette évaluation, il est recommandé d'établir une planification du projet chirurgical s'inscrivant dans le cadre de la prise en charge globale.

### 6.1 Quelles sont les indications de la chirurgie à un stade précoce ? Quand opérer ?

Le traitement chirurgical à un stade précoce (continuité des structures anatomiques respectée, lésions radiologiques absentes ou minimales) doit se discuter lorsque la prise en charge médicale, incluant les gestes infiltratifs, ne parvient plus à équilibrer localement la maladie pendant au moins 6 mois.

La chirurgie au stade précoce repose sur :

- la ténosynovectomie pour éviter les ruptures tendineuses ;
- la synovectomie articulaire en cas d'échec des traitements locaux ou en cas de synovite pseudotumorale.

Toute intervention chirurgicale nécessite la mise en place d'un programme de rééducation postopératoire.

---

<sup>8</sup> Concernant l'absence d'indication à réaliser une synoviorthèse de l'acide osmique se référer au site de l'Afssaps HAS / Service des recommandations professionnelles et service d'évaluation médico-économique et santé publique / Septembre 2007

## 6.2 Quelles sont les indications de la chirurgie à un stade tardif ? Quand opérer ?

La chirurgie à ce stade doit se planifier (le plus possible au cours de consultations médico-chirurgicales) en s'intégrant dans la prise en charge globale. Certaines règles doivent être respectées dans l'élaboration du projet chirurgical en cas d'atteinte polyarticulaire.

Si plusieurs interventions sont envisagées, il est recommandé de débiter par une intervention dont le bénéfice est important (intervention « gagnante ») :

- classiquement, les articulations des membres inférieurs doivent être opérées avant celles des membres supérieurs, et les articulations proximales avant les articulations distales ;
- cependant, cette chronologie doit être modulée en fonction des impératifs mécaniques et du vécu du patient quant à la douleur et la gêne fonctionnelle. Une stabilisation chirurgicale du poignet doit obligatoirement être envisagée avant toute prise de décision de traitement chirurgical de la main.

La chirurgie à un stade tardif consiste le plus souvent en :

- une arthrodèse en cas de chirurgie radicale (poignet, arrière et médio-pied, cheville, rachis cervical) ;
- une arthroplastie prothétique (mise en place de prothèse articulaire : hanche, genou, coude, épaule, cheville) ;
- une résection arthroplastie des métatarsophalangiennes (MTP) avec souvent une arthrodèse de la première MTP.

La rupture tendineuse est une urgence chirurgicale. Elle correspond à un échec de la prise en charge. Il faut la prévenir en réalisant des gestes chirurgicaux tels que la synovectomie des tendons (extenseurs, fléchisseurs de la main mais aussi tibial postérieur, fibulaires au niveau du pied).

L'apparition de complications neurologiques par atteinte du rachis cervical (signes neurologiques secondaires à l'apparition d'une myélopathie) nécessite une prise en charge chirurgicale urgente.

- Dans les autres cas (douleur cervicale rebelle au traitement médical, instabilité, myélopathie non déficitaire), la chirurgie se discute dans le cadre d'une consultation médico-chirurgicale.
- Avant toute intervention chirurgicale, il est recommandé de rechercher une atteinte C1-C2, en raison du risque lié à l'intubation.

Toute intervention chirurgicale nécessite la mise en place d'un programme de rééducation postopératoire en milieu spécialisé selon le type d'intervention et le patient.

## 6.3 Quelles précautions prendre vis-à-vis du traitement de fond et de la corticothérapie avant et après toute intervention chirurgicale ?

Les complications principales de la chirurgie de la PR sont celles de la chirurgie classique. Le risque infectieux est majoré en raison de la maladie elle-même et de ses traitements.

Il n'est pas recommandé d'arrêter une corticothérapie pendant la période péri-opératoire, en raison notamment du risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les principes généraux relatifs à l'utilisation de la corticothérapie doivent être respectés.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par méthotrexate selon les modalités prescrites pendant la période périopératoire (grade C).

En raison du risque infectieux potentiel, il est fortement recommandé d'arrêter le traitement par anti-TNF $\alpha$  de 2 à 5 demi-vies<sup>9</sup> avant l'intervention (selon le type d'intervention) jusqu'à la cicatrisation cutanée complète.

Pour les autres traitements de fond, les données de la littérature ne permettent pas de faire des recommandations.

## **7 Quelle est la place de la phytothérapie et de l'homéopathie ?**

### **7.1 Phytothérapie**

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander l'utilisation de la phytothérapie dans le but d'améliorer les symptômes de la PR. Des études bien menées méthodologiquement et comparant les produits de phytothérapie et les antalgiques sont nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la phytothérapie dans la PR.

En cas de recours à la phytothérapie, il est recommandé de prendre en compte certains principes actifs contenus dans les plantes et leur concentration, tels que les salicylates par exemple qui sont contre-indiqués en association avec les antivitamines K.

Il est recommandé de ne pas utiliser les produits de phytothérapie proposés sur le réseau Internet. Ces produits ne sont, à ce jour, ni évalués ni contrôlés. Leur consommation ne répond pas aux exigences de la sécurité sanitaire des médicaments.

### **7.2 Homéopathie**

En l'absence de données publiées probantes, l'homéopathie n'est pas recommandée dans le cadre de la PR.

## **8 Quel est le suivi de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ?**

Les objectifs du suivi des patients atteints de PR sont de vérifier l'efficacité clinique et structurale des traitements prescrits et la tolérance des traitements, et d'apprécier régulièrement le retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie.

Il est nécessaire de pouvoir adapter dès que possible la stratégie de prise en charge thérapeutique aux données d'efficacité et de tolérance.

Il est recommandé de suivre un patient atteint de PR en phase d'état en évaluant l'activité de la maladie (grade A), la réponse au traitement et sa tolérance, l'évolution structurale et le retentissement fonctionnel.

### **8.1 Comment suivre l'activité ?**

Il est recommandé de recueillir les éléments suivants pour évaluer l'activité de la maladie :

---

<sup>9</sup> Demi-vie de infliximab de 8 à 9,5 jours, demi-vie de étanercept de 70 heures, demi-vie de adalimumab de 2 semaines selon le RCP 2007 de ces produits.

- le nombre d'articulations gonflées (NAG), le nombre d'articulations douloureuses (NAD) ;
- les critères d'interrogatoire suivants : l'échelle visuelle analogique (EVA) d'évaluation globale de l'activité par le patient, la durée de la raideur matinale et l'intensité de la douleur ;
- l'appréciation globale de l'activité par le médecin ;
- les paramètres biologiques : VS, CRP ;
- le calcul du DAS 28<sup>10</sup> ;
- la recherche régulière de manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite, manifestation cardiaque, pulmonaire, neurologique, etc.).

Il est recommandé de mesurer l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie en utilisant notamment le DAS 28 :

- lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 3,2 :
  - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
- lorsque le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
- lorsque le score du DAS 28 final est supérieur à 5,1 :
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

## 8.2 Comment suivre la progression structurale ?

La progression structurale doit être évaluée sur des radiographies des mains et poignets de face, des pieds de face et d'autres localisations en fonction de la clinique, en grandeur normale (1/1).

## 8.3 Comment suivre le handicap fonctionnel ?

Le retentissement fonctionnel doit être régulièrement évalué soit d'une manière globale par le médecin à l'interrogatoire, soit en utilisant des indices tels que le score HAQ, qui est un reflet à la fois de l'activité et des lésions structurales de la PR en phase d'état.

## 8.4 Comment prendre en compte la morbidité cardio-vasculaire associée ?

Compte tenu de la fréquence de la morbidité cardio-vasculaire associée à la PR, les autres facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être systématiquement et régulièrement recherchés et si possible corrigés (arrêt du tabac, traitement d'une dyslipidémie, d'une HTA, d'un diabète, d'une obésité, décroissance d'une corticothérapie) (grade B).

---

<sup>10</sup> Il existe d'autres d'autres outils de mesure validés de l'activité de la maladie tels que le SDAI et le CDAI (cf. annexe 6).

## 8.5 Comment suivre les effets indésirables des traitements ?

Le suivi de la tolérance des traitements prescrits doit être fait en adéquation avec le RCP et le contexte clinique incluant les comorbidités.

## 8.6 Qui réalise le suivi et à quelle fréquence ?

Le suivi est effectué conjointement par le médecin spécialisé en rhumatologie et le médecin traitant, éventuellement en collaboration avec un médecin de médecine physique et de réadaptation et d'autres professionnels de santé.

L'évaluation de l'activité de la maladie, la mesure de l'efficacité thérapeutique et le contrôle de la progression radiologique doivent être réalisés par un médecin spécialisé en rhumatologie.

La tolérance du traitement doit être évaluée régulièrement par le patient ou son entourage, son médecin traitant et le médecin spécialisé en rhumatologie.

Il est recommandé de suivre l'activité de la PR en phase d'état jusqu'au contrôle de la maladie (activité faible) :

- tous les 3 à 6 mois lorsque la maladie est stabilisée ;
- tous les mois en cas de poussée évolutive ou de modification du traitement de fond.

Il est recommandé d'évaluer la progression radiologique :

- tous les 6 mois la première année ;
- puis au minimum tous les ans pendant les 3 à 5 premières années et en cas de changement de stratégie thérapeutique ;
- puis de manière plus espacée.

Le retentissement du handicap fonctionnel peut être évalué au moins une fois par an.

Il est rappelé que le cas échéant, les formalités de demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'affections de longue durée (ALD n° 22) doivent être expliquées au patient dès lors que les critères d'admission en ALD sont confirmés.<sup>11</sup>

## 9 Évaluation médico-économique de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente des maladies inflammatoires rhumatismales. C'est une maladie chronique et invalidante entraînant, à des degrés divers, des destructions et des déformations articulaires qui peuvent être à l'origine d'une incapacité fonctionnelle. Sa fréquence, sa nécessaire prise en charge médicale et les incapacités et handicaps qu'elle peut générer laissent penser que cette pathologie peut avoir des conséquences économiques pour la société en termes d'incapacité et d'arrêts de travail.

L'objectif de l'évaluation médico-économique était d'apprécier le poids de la maladie à partir des répercussions socio-économiques de sa prise en charge et, dans un contexte d'utilisation de nouvelles thérapeutiques coûteuses, d'évaluer le rapport entre le coût de ces médicaments et le bénéfice pour le patient en termes d'amélioration de son état de santé.

Les données de la littérature ont montré un coût élevé de cette pathologie, les variables cliniques telles que l'ancienneté, le degré de sévérité de la maladie ou le niveau de capacité fonctionnelle (ACR) étant fortement corrélées au coût total de la PR. La part des coûts

---

<sup>11</sup> Se référer aux RPC « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie. Aspects médico-sociaux et organisationnels », HAS 2007

directs était plus élevée que celle des coûts indirects avec une importance des coûts directs médicaux imputable aux médicaments. Cette nouvelle structure de coût est due à l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques coûteuses : les biothérapies. Les données cliniques sur les anti-TNF alpha ne permettaient pas d'observer une différence d'efficacité entre les différentes molécules de cette classe. Au niveau médico-économique, une étude comparant le coût de la stratégie thérapeutique de deux anti-TNF alpha à efficacité clinique équivalente a été identifiée. Selon les auteurs, on ne pouvait pas différencier un anti-TNF alpha par rapport à un autre sur le seul critère du prix : il convient de tenir compte également du coût de son administration, et de sa surveillance. On parle du coût de la stratégie thérapeutique. D'autres études seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats.

recommandation suspendue

## Annexe 1. DAS 44 - DAS 28

Références : Van der Heijde *et al.*<sup>12</sup>, Prevoo *et al.*<sup>13</sup>, Van Gestel *et al.*<sup>14,15</sup> et Prevoo *et al.*<sup>16</sup>.

1. Le DAS 44 (*Disease Activity Score*) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie (annexe 4).

**Le calcul du DAS se fait selon l'une des formules suivantes en fonction des critères pris en compte :**

$DAS = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,00722 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient, voir annexe 2})]$

$DAS = [0,53938 \sqrt{\text{indice de Ritchie}}] + [0,06465 \sqrt{(\text{nombre synovites})}] + [0,330 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + 0,024$

**Trois niveaux d'activité ont été définis :**

- PR de faible niveau d'activité :  $DAS \leq 2,4$  ;
- PR modérément active :  $2,4 < DAS \leq 3,7$  ;
- PR active :  $DAS > 3,7$ .

**L'évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures**

- la mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie :
  - lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 2,4 :
    - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
    - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
  - lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,7 et supérieur à 2,4 :
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
    - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
  - lorsque le score du DAS final (deuxième mesure) est supérieur à 3,7 :
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS supérieure à 1,2,

<sup>12</sup> Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, *et al.* Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.

<sup>13</sup> Prevoo ML, van't Hof M, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8

<sup>14</sup> Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof M, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.

<sup>15</sup> Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50.

<sup>16</sup> Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1101-5.

- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS inférieure ou égale à 1,2.

**La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS est la suivante :**

- DAS < 1,6.

**2. Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS.** L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

**Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :**

$DAS\ 28 = [0,56 \sqrt{TJC}] + [0,28 \sqrt{SJC}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}]$

Il existe une correspondance entre le DAS et le DAS 28 selon la formule décrite ci-dessous :

$DAS\ 28 = 1,072 \times DAS + 0,938$

**Définition du niveau d'activité avec le DAS 28 :**

- PR de faible niveau d'activité :  $DAS\ 28 \leq 3,2$  ;
- PR active :  $DAS\ 28 > 3,2$  ;
- PR modérément active :  $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$  ;
- PR très active :  $> 5,1$ .

**L'évaluation de la réponse thérapeutique est identique à celle du DAS.**

- la mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie
  - ▶ lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3.2 :
    - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0.6 et inférieure ou égale à 1,2,
    - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
  - ▶ lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5.1 et supérieur à 3,2 :
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
    - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.
  - ▶ lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5.1 :
    - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
    - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

**La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS 28 est la suivante :**

$DAS\ 28 < 2,6$ .

Un DAS 44 et un DAS 28 modifié et ayant la même valeur ont été définis en remplaçant la VS par la CRP.

## Annexe 2. Critères de réponse EULAR

### Critères d'activité et de réponse EULAR (*European League Against Rheumatism*)

L'activité de la PR pour le DAS 28 et le DAS 44 selon les critères européens EULAR est classée ainsi :

Activité de la PR	Score DAS 28	Score DAS 44
Rémission	DAS 28 < 2,6	DAS < 1,6
Faible	2,6 ≤ DAS 28 ≤ 3,2	1,6 ≤ DAS ≤ 2,4
Modérée	3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	2,4 ≤ DAS ≤ 3,7
Forte	DAS 28 > 5,1	DAS > 3,7

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre 2 mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit :

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
Faible	bonne		
Modérée		modérée	nulle
Forte	modérée	nulle	

L'évaluation de la réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie entre 2 mesures du DAS 28 peut se libeller également ainsi.

- lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :
  - une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2,
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2,
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
- lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6,
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6 ;
- lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :
  - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
  - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

## Annexe 3. EVA appréciation globale de la maladie par le patient

Elle est utilisée pour l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est :

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ?



## Annexe 4. Indices articulaires : indice de Ritchie

Référence : Ritchie *et al.*<sup>17</sup>

L'indice de Ritchie porte sur 53 articulations : temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sterno-costoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) des doigts, hanches, genoux, chevilles, sous-taliennes, médio-pieds, métatarsophalangiennes (MTP).

Les articulations IPP des doigts, MCP, MTP, temporomandibulaires, acromioclaviculaires, sterno-costoclaviculaires sont examinées et chiffrées en groupe. Le score le plus élevé d'une articulation particulière vaut pour l'ensemble du groupe.

La douleur articulaire évaluée dans chaque articulation va de 0 à 3 :

- « 0 » : pas de douleur ;
- « 1 » : douleur à la palpation ;
- « 2 » : douleur et sursaut ;
- « 3 » : sursaut et retrait.

### Le nombre d'articulations gonflées

L'indice porte sur 44 articulations : acromioclaviculaires, sterno-costoclaviculaires, épaules, coudes, poignets, MCP, MTP, IPP des doigts, genoux, chevilles. Chaque articulation est évaluée quant à la présence (« 1 ») ou non (« 0 ») d'un gonflement sur les sites articulaires étudiés.

recommandation suspendue

---

<sup>17</sup> Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, *et al.* Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Q J Med 1968;37(147):393-406.

## Annexe 5. Critères de classification ACR

Référence : Arnett *et al.*<sup>18</sup>

Les critères ACR (*American College of Rheumatology*) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent :

- des critères cliniques :
  - la raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure,
  - une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles [interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes]),
  - une arthrite touchant la main (site articulaire concerné les poignets, les métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales),
  - une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois.

Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

- un critère biologique : la présence de facteurs rhumatoïdes à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.
- un critère radiologique : la présence de lésions typiques de la PR sur les radiographies des mains et poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

Une version de ces critères sous forme d'arbre décisionnel est disponible, permettant une classification en PR avec une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Il n'a pas été possible de reproduire ce dernier, en raison du refus de reproduction par l'ACR.

---

<sup>18</sup> Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.

## Annexe 6. SDAI et CDAI

Référence : Smolen *et al.*<sup>19</sup>, Aletaha *et al.*<sup>20</sup>

**Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*)** est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

SDAI : nombre de synovites (sur 28)

+ nb d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ appréciation globale de l'activité par le patient (EVA de 0 à 10 en cm)

+ appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA de 0 à 10 en cm)

+ CRP (mg/dl).

La rémission est définie par un score de SDAI  $\leq 26$

Un faible niveau d'activité est défini par un score de SDAI  $\leq 11$

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de SDAI  $\leq 26$

Un fort niveau d'activité est défini par un score de SDAI  $> 26$

**Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)** est un indice composite d'activité de la PR.

Le calcul se fait selon la formule suivante :

CDAI : nombre de synovites (sur 28)

+ nb d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ appréciation globale de l'activité par le patient (EVA de 0 à 10 en cm)

+ appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA de 0 à 10 en cm)

La rémission est définie par un score de CDAI  $\leq 2,8$

Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI  $\leq 10$ .

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI  $> 10$ .

---

<sup>19</sup> Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42(2):244-57.

<sup>20</sup> Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2625-36.

Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.

## Participants

### Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Société française de rhumatologie (SFR)
- Collège français des enseignants de rhumatologie (Cofer)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)
- Société française de radiologie et imagerie médicale (Sfrim)
- Société française de biochimie et d'immunochimie (SFBC)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de médecine générale (SFMG)
- Société française de thérapeutique du généraliste (SFTG)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (Sofmer)
- Société française de kinésithérapie (SFK)
- Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie (Afrek)
- Association nationale des kinésithérapeutes salariés (ANKS)
- Association française de lutte anti-rhumatismale (Aflar)
- Association Française des Polyarthritiques (AFP)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (Apnet)
- Société évaluation et de traitement de la douleur (SETD)
- Conseil national de l'ordre des pharmaciens (Cespharm)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Fédération nationale des podologues (FNP)

### Comité d'organisation

Pr Philippe Bertin, rhumatologue, algologie, Limoges

Dr Sylvain Bouquet, généraliste, Villepinte

Mme Christine Cheyron, masseur-kinésithérapeute, Paris

Pr Pascal Claudepierre, rhumatologue, Créteil

Dr Richard Damade, médecine interne, Chartres

Dr Catherine Deguines, Chef d'unité Afssaps, Saint-Denis

Pr Maxime Dougados, rhumatologue, Paris

Pr Jean-Luc Drapé, radiologue, Paris

Pr Claude Dreux, Cespharm, ordre des pharmaciens, Paris

Dr Nathalie Dumarcet, Chef de projet Afssaps, Saint-Denis

M. Marin-Philippe Durafourg, masseur-kinésithérapeute, Courbevoie

Dr Jean-François Eliaou, immunologiste, Montpellier

Pr Liana Euller-Ziegler, rhumatologue, Nice

Mme Laurence Fond-Harmant, sociologue, médecin de santé publique, Luxembourg

M. Jean-Pierre Godard, masseur-kinésithérapeute, Vitry-sur-Seine

Dr Lucile Musset, immunologiste, Paris

M. Louis Olié, podologue, Montpellier

Dr François Rannou, médecine physique et de réadaptation, Paris

Dr Pascale Santana, généraliste, Paris

Pr Alain Saraux, rhumatologue, Brest

Pr Daniel Wendling, rhumatologue, Besançon

### Groupe de travail

Pr Bernard Combe, rhumatologue, Montpellier, président du groupe de travail

Dr Adeline Ruysen, rhumatologue, Paris, chargée de projet

Dr Gaël Mouterde, rhumatologue, Montpellier, chargé de projet

Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Mme Célia Primus, chef de projet, HAS, Saint-Denis

M. Georges Chyderiotis, biologiste, Lyon  
Dr Emmanuel Corbillon, HAS, Saint-Denis  
Dr Sylvie Fabre, rhumatologue, Montpellier  
Pr René-Marc Flipo, rhumatologue, Lille  
Dr Gaëtan Gentile, généraliste, Puyricard  
Dr Joëlle Goetz, biologiste, Strasbourg  
Dr Ahmed Hassairi, généraliste, Peyrat-la-Nonière  
Pr Olivier Hauger, radiologue, Bordeaux  
Dr Sarah Koné, HAS, Saint-Denis  
Dr France Lecoq-d'André, rhumatologue, Paris  
Dr Yves Le Noc, généraliste, Nantes  
Pr Pierre Lévy, maître de conférence en économie, Paris  
Pr Philippe Liverneaux, chirurgien orthopédiste, Illkirch

### Groupe de lecture

Dr Yannick Allanore, rhumatologue, Paris  
Pr Zahir Amoura, médecine interne, Paris  
Pr Bernard Bannwarth, rhumatologue, thérapeutique, Bordeaux  
Mme Claire Bayart, enseignante, Strasbourg  
Dr Jean-Marie Berthelot, rhumatologue, Nantes  
Dr Jean-Paul Billot, médecin gériatre, homéopathe, gériatrie, Paris  
Dr Patrick Boumier, rhumatologue, Amiens  
Dr Éric Bouquillard, rhumatologue, Saint-Pierre de la Réunion  
Dr Philippe Breuillard, rhumatologue, Gonesse  
Pr Alain Cantagrel, rhumatologue, Toulouse  
Dr Jean-Christophe Charrié, généraliste, phytothérapie, La Rochelle  
Dr Daniel Chénebit, rhumatologue, Montluçon  
Dr Arnaud Constantin, rhumatologue, Toulouse  
Dr Vincent Diebolt, rhumatologue, Obernai  
Dr Jean-Marc Ducloux, rhumatologue, Tulle  
Dr Nicole Fabien, pharmacien biologiste, Lyon  
Pr Christian Fontaine, chirurgien orthopédique, Lille  
Dr Laure Gossec, rhumatologue, Paris  
Pr Éric Houvenagel, rhumatologue, Lomme  
Pr Thierry Judet, chirurgien, Garches  
Dr Céline Kormann-Serre, généraliste, Villepinte  
Dr Grégoire Lambert de Cursay, rhumatologue, Brive-la-Gaillarde  
Pr Jean-Denis Laredo, radiologue, Paris  
Dr Hoang-Anh Lê, médecin conseil, Paris  
Dr Patrick Lebrun, rhumatologue, Metz  
Dr Mireille Lestrade, rhumatologue, Paris

Dr Philippe Loré, rhumatologue, Tulle  
Dr Albane Mainguy, chef de projet HAS, Saint-Denis  
Dr Milka Maravic, rhumatologue, Paris  
Dr Antoine Martin, médecin interniste, Saint-Brieuc  
M. René Mazars, représentant de l'association française des polyarthritiques (AFP), Luc-la-Primaude  
Pr Olivier Meyer, rhumatologue, Paris  
Dr Gilles Morlock, rhumatologue, Carcassonne  
Mme Claire Sévin, pharmacien, Clamart  
Dr Pierre Taupin, médecin de santé publique, biostatisticien, Paris  
Dr Isabelle Yoldjian, chef de projet Afssaps, Saint-Denis

Dr Anne Mayoux-Benhamou, médecine physique et réadaptation, Paris  
Pr Charles-Joël Menkès, rhumatologue, Paris  
Dr Henri Nataf, rhumatologue, Mantes-la-Jolie  
Dr Isabelle Négrier, rhumatologue, Limoges  
Mme Patricia Preiss, secrétaire générale de l'association française des polyarthritiques (AFP), Paris  
Dr Xavier Puéchal, rhumatologue, Le Mans  
Dr Jean-Philippe Sanchez, rhumatologue, Billère  
Dr Elisabeth Solau-Gervais, rhumatologue, Poitiers  
Pr Jean-Paul Tillement, pharmacologue, Bois-le-Roi

## Fiche descriptive

<b>TITRE</b>	<b>Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique
<b>Date de mise en ligne</b>	Novembre 2007
<b>Objectif(s)</b>	<p>Les objectifs de ces recommandations sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'avoir un impact sur la prise en charge quotidienne des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et par conséquent, d'améliorer l'évolution de cette maladie, de diminuer ses complications et ses comorbidités, notamment cardio-vasculaires ;</li> <li>• d'homogénéiser et d'optimiser les prises en charges thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état ;</li> <li>• d'inciter les praticiens à utiliser des outils de suivi à l'aide de mesures quantitatives et d'insister sur la nécessité d'un suivi rapproché du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde en phase d'état.</li> </ul>
<b>Professionnel(s) concerné(s)</b>	En particulier rhumatologues, internistes, généralistes, biologistes, radiologues, médecin de médecine physique et de réadaptation, spécialistes de la douleur, chirurgiens orthopédistes, pédicures-podologues
<b>Demandeur</b>	Caisses d'assurance maladie
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Financement</b>	Fonds publics
<b>Pilotage du projet</b>	<p>Coordination : Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, sous la direction de M. Frédéric De Bels, adjoint au chef de service, service des recommandations professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Patrice Dosquet)</p> <p>Mme Célia Primus, chef de projet, service évaluation médico-économique et santé publique de la HAS (chef de service : Mme Catherine Rumeau-Pichon)</p> <p>Secrétariat : Mme Isabelle Le Puil</p> <p>Recherche documentaire : M<sup>me</sup> Gaëlle Fanelli, documentaliste, avec l'aide de M<sup>me</sup> Julie Mokhbi., service documentation de la HAS (chef de service : M<sup>me</sup> Frédérique Pagès)</p>
<b>Participants</b>	Sociétés savantes, comité d'organisation, groupe de travail (président : Pr Bernard Combe, rhumatologie, Montpellier), groupe de lecture : cf. liste des participants
<b>Recherche documentaire</b>	De janvier 1999 à avril 2007
<b>Auteurs de l'argumentaire</b>	Dr Gael Mouterde, rhumatologue, Montpellier, chargé de projet Dr Adeline Rhuissen, rhumatologue, Paris, chargée de projet
<b>Validation</b>	Avis de la commission évaluation des stratégies de santé. Validation par le Collège de la HAS en septembre 2007.
<b>Autres formats</b>	Synthèse des recommandations, argumentaire et autres recommandations professionnelles concernant la polyarthrite rhumatoïde téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>