

Mouvement thérapeutique
Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde

Current treatment of rheumatoid arthritis

P. Carli*, C. Landais, M. Aletti, J.-M. Cournac, E. Poisnel, J.-F. Paris

Service de médecine interne, HIA Sainte-Anne, boulevard Sainte-Anne, BP 20545, 83041 Toulon cedex 9, France

Disponible sur Internet le 14 octobre 2009

Résumé

Les principes du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont considérablement évolué depuis dix ans. Le diagnostic précoce de la maladie est un préalable à la mise en œuvre sans délai d'un traitement de fond, dès les premiers mois d'évolution, dans l'objectif d'une rémission rapide et d'un meilleur pronostic à long terme. L'emploi des traitements de fond conventionnels et des biothérapies (notamment des antagonistes du TNF α) et les modalités de leur surveillance sont actuellement bien codifiés en France par les recommandations de l'HAS (septembre 2007) [6]. La grande efficacité de ces thérapeutiques a été établie par de nombreuses études portant sur des dizaines de milliers de patients. Cependant, des effets indésirables sévères sont possibles (allergie, tuberculose, infections opportunistes, démyélinisation) et le rhumatologue doit être vigilant devant tout symptôme évocateur d'allergie, infection, adénopathies, signes neurologiques. La prise en charge globale du patient associant les interventions médicamenteuses et non médicamenteuses (éducation, traitements physiques, ergothérapie, psychothérapie, chirurgie) exige une coordination entre les diverses spécialistes impliqués. Enfin, le dépistage et le traitement des manifestations extra-articulaires, la prévention des infections, de l'ostéoporose et des complications cardiovasculaires permettent d'assurer un meilleur pronostic global de cette maladie, de limiter le handicap fonctionnel et de réduire la mortalité.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde ; Stratégies thérapeutiques ; Traitement de fond ; Biothérapies

Abstract

Over the past 10 years, the management of rheumatoid arthritis has been revolutionized. Early diagnosis is essential and should allow an early initiation of *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD), if possible within the first 3 three months after disease onset, aiming at disease remission and the best long-term prognosis. Recommendations for the prescription of synthetic and biologic DMARD (mainly anti-TNF α agents) are available since September 2007 [6] by HAS in France. The great efficacy of these drugs has been established from many clinical trials including tens of thousands of patients. However, severe adverse side effects may occur (allergy, tuberculosis, opportunistic infections, demyelination) and rheumatologists should remain vigilant. Global care of the patient includes prescription of pharmacologic and non-pharmacologic treatments (education, physical treatment, ergotherapy, psychotherapy, surgery). A good coordination between all specialists is required. Screening and treatment of extra-articular manifestations, prevention of infections, osteoporosis and cardiovascular complications are essential to allow a better long-term prognosis, and reduce disability and mortality of rheumatoid arthritis.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Therapeutic strategies; DMARD; Biologic therapies

1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique de déterminisme complexe et multifactoriel, d'évolution imprévisible, source de handicap fonctionnel potentiellement sévère, susceptible de perturber gravement la qualité de vie sociale et professionnelle. Même si la recherche a permis depuis ces dix dernières années des progrès considérables dans la

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : philippecarli@cegetel.net, oncologie@sainteanne.org
(P. Carli).

compréhension des mécanismes immunologiques de la maladie, les causes initiales du déclenchement de la PR demeurent inconnues. Aucune mesure préventive n'est donc actuellement envisageable et aucun traitement « étiologique » n'est capable de l'éradiquer.

L'actualité thérapeutique de la PR tient en quatre propositions, que l'on peut considérer comme consensuelles sur la base de très nombreuses publications :

- la nécessité d'un diagnostic le plus précoce possible et la mise en œuvre d'un traitement de fond dès les premiers mois d'évolution ;
- l'optimisation de la stratégie thérapeutique médicamenteuse, et notamment la meilleure définition de la place des biothérapies en fonction de l'activité et de la sévérité de la PR ;
- le concept de prise en charge globale du patient, qui associe la prescription et la surveillance des médicaments, et des interventions non médicamenteuses (traitements physiques, éducation, chirurgie, psychothérapie). Cette prise en charge suppose une coordination effective entre tous les professionnels de santé impliqués dans ces divers secteurs thérapeutiques ;
- le dépistage et le traitement des manifestations extra-articulaires de la maladie (syndrome de Gougerot-Sjögren, atteintes oculaires, pulmonaires, vascularites. . .) et l'attitude vigilante et préventive vis-à-vis de trois grandes comorbidités de la PR que sont les pathologies infectieuses, l'ostéoporose et les complications cardiovasculaires.

2. Diagnostic précoce et évaluation initiale

De nombreux arguments plaident pour un diagnostic précoce de la PR. En effet, les destructions ostéocartilagineuses surviennent tôt dans l'évolution de la maladie (10 à 15 % des PR ont des érosions après trois mois d'évolution, 30 % à un an, 70 % à trois ans et 95 % à six ans) [1–3] et sont irréversibles. Or, les traitements de fond prescrits tôt sont capables d'empêcher la survenue de ces destructions et, tout retard à leur administration risque d'augmenter leur incidence [4].

Le diagnostic de PR doit être envisagé devant une polyarthrite évoluant depuis plus de six semaines, d'autant qu'elle atteint les articulations des poignets, métacarpo-phalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (IPP), qu'elle a un caractère symétrique et qu'il existe une raideur matinale d'au moins 30 minutes.

La réalisation d'examen biologiques (Tableau 1) est destinée à rechercher un syndrome inflammatoire (inconstant dans ces formes débutantes) et la présence d'anomalies immunologiques. Le facteur rhumatoïde est le plus souvent absent au cours des six premiers mois d'évolution. En revanche, la présence d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP)2 a une sensibilité de 50 % dans une PR débutante, mais surtout une spécificité élevée (97 %) [5]. D'autres examens biologiques contribuent à éliminer d'autres rhumatismes, qui peuvent simuler une PR.

Les radiographies des deux mains et deux poignets de face, des deux pieds de face et de trois quarts, et de toute articulation douloureuse, sont destinées à rechercher des érosions précoces

Tableau 1

Examens complémentaires proposés devant une polyarthrite débutante [6].

Examens biologiques	Objectifs
Hémogramme, VS, CRP	Évaluation syndrome inflammatoire
Transaminases, créatininémie, bandelette urinaire	Dépistage hépatopathie, néphropathie
Examens immunologiques : facteur rhumatoïde IgM ; anticorps anti-CCP2 ; anticorps anti-nucléaires	Aide au diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes (lupus, SGS, sclérodermie, polymyosite)
Examens d'imagerie	
Radiographies des mains et poignets de face, des pieds de face et trois quarts	Recherche de déminéralisation épiphysaire, pincements, érosions
Radiographie de toute articulation symptomatique	
Échographie Doppler ou IRM articulaire	Recherche de synovite et/ou érosions articulaires
Radiographie thoracique	Dépister une pathologie pulmonaire

VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren ; CCP : peptides cycliques citrullinés.

et serviront de référence pour le suivi évolutif. Si ces radiographies sont normales, l'échographie Doppler ou l'IRM peuvent mettre en évidence des synovites ou des érosions articulaires, ce qui apporte la preuve d'une arthrite, toutefois sans spécificité. Les radiographies ont aussi l'intérêt de visualiser une éventuelle chondrocalcinose, dont certaines formes peuvent simuler une PR.

3. Objectifs thérapeutiques

Depuis ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques sont devenus plus ambitieux :

- au tout début de l'évolution d'une polyarthrite encore indéterminée, l'un des premiers objectifs est d'obtenir un avis spécialisé rhumatologique, si possible dans les trois premiers mois. Cet avis est indispensable pour confirmer le diagnostic de PR et instaurer rapidement un traitement de fond [6] ;
- à court terme, l'obtention d'une rémission précoce de la maladie est un objectif primordial [7]. Cette rémission se définit par une disparition des symptômes et signes d'arthrites, une restauration des capacités fonctionnelles et une régression du syndrome inflammatoire. Afin d'évaluer l'évolution sous traitement, le clinicien dispose d'outils de quantification comme le DAS-28, qui permet de mesurer l'activité de la PR à partir de quatre paramètres simples, aisément obtenus en consultation (Tableau 2). Au-delà de l'amélioration des manifestations articulaires, l'évaluation de la fatigue et de la qualité de vie par certains scores tels que le Health Assessment Questionnaire (HAQ) et le SF-36 contribuent à une meilleure appréciation des résultats thérapeutiques ;
- à moyen terme, la prévention des érosions et des déformations articulaires est un objectif majeur, pour lequel le rhumatologue dispose d'outils radiographiques (radiographies standard, échographie et IRM) et de scores tels que celui de Sharp modifié par Van Der Heijde, permettant d'évaluer

Tableau 2
Utilisation pratique du DAS-28.

Eléments de calcul du DAS-28	
Nombre d'articulations douloureuses	
Nombre d'articulations gonflées	
VS ou C-réactive protéine	
Appréciation globale du patient de l'activité de sa maladie (échelle visuelle analogique : 0 à 100)	
Appréciation de l'activité de la PR basée sur le DAS-28	
DAS-28 > 5,1	Forte activité
3,2 < DAS-28 < 5,1	Activité modérée
DAS-28 < 3,2	Faible activité
DAS-28 < 2,6	Rémission
Réponse thérapeutique	
Amélioration du DAS-28 < 1,2	Bonne réponse thérapeutique
0,6 < amélioration du DAS-28 < 1,2	Réponse thérapeutique modérée
Amélioration du DAS-28 < 0,6	Non-réponse thérapeutique

PR : polyarthrite rhumatoïde.

de manière comparative la progression des lésions radiographiques. La prévention des complications iatrogènes des traitements de fond (et notamment des biothérapies) passe par une information de qualité au patient et à son médecin traitant ;

- à plus long terme, l'objectif est de prévenir le handicap locomoteur et de réduire la mortalité grâce à une attitude préventive vis-à-vis du risque infectieux et du risque cardiovasculaire.

4. Médicaments disponibles

Trois grandes classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de la PR : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les traitements de fond encore appelés *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) dont il existe deux groupes : les traitements de fond conventionnels (*synthetic* DMARD) et les biothérapies (*biologic* DMARD).

4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont généralement prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR, avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond [8]. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère gastro-duodénal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons. Les AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (coxibs) (dont le seul commercialisé en France est le célécoxib) ont une efficacité comparable aux AINS classiques et l'avantage d'une moindre toxicité gastro-intestinale. Leur emploi est cependant limité par un risque cardiovasculaire accru en utilisation prolongée et ce médicament est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accidents cardiovasculaires.

Tableau 3
Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

1. Informer le patient des effets secondaires avant de débiter le traitement
2. Adapter la posologie en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse de chaque patient. Respecter le rythme circadien de la maladie et la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes
3. Évaluer et traiter les comorbidités (diabète, HTA) avant de débiter le traitement
4. Rechercher la dose minimale efficace et garder comme objectif l'arrêt de la corticothérapie
5. Rechercher et prévenir les effets indésirables tout au long du traitement
6. Pour tout traitement par une dose de prednisone supérieure à 7,5 mg/j pendant plus de trois mois, rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, évaluer éventuellement par une ostéodensitométrie et prescrire un traitement vitaminocalcique et/ou par bisphosphonates
7. Éviter l'association AINS plus corticothérapie, ou prescrire une gastroprotection par IPP ou misoprostol, ou utiliser préférentiellement un inhibiteur de la cox2
8. Chez le patient traité depuis plus d'un mois, prévenir systématiquement une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'intervention chirurgicale
9. La prednisone peut être prescrite pendant la grossesse, sans risque pour la mère, ni pour le fœtus
10. La croissance des enfants traités par glucocorticoïdes doit être régulièrement surveillée et un traitement par hormone de croissance envisagé en cas de retard de croissance

4.2. Corticothérapie générale

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire, très souvent prescrit au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte.

L'intérêt de la corticothérapie pour prévenir et retarder les destructions articulaires de la PR reste controversé, certaines études ne montrant aucun bénéfice structural [9], alors que des études plus récentes apportent au contraire des arguments statistiques en faveur de l'efficacité structurale de la corticothérapie à faible dose au cours des PR débutantes, en association avec les traitements de fond [10–12]. Un groupe d'experts de l'EULAR a publié en 2007 dix recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la PR (Tableau 3) [13].

4.3. Traitements de fond conventionnels

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes, mais leur capacité à réduire ou stopper la progression structurale reste controversée.

L'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquénil®) a une efficacité modeste et une faible toxicité (le risque de rétinopathie impose une surveillance ophtalmologique régulière) ; ce traitement est volontiers utilisé au début de la maladie, souvent

Tableau 4
Les molécules anti-TNF α .

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Posologie et mode d'administration
Infliximab	Rémicade®	Anticorps monoclonal chimérique anti-TNF α	Perfusion intraveineuse de 3 à 7,5 mg/kg à j0, j15, j45, puis tous les 2 mois
Adalimumab	Humira®	Anticorps monoclonal humanisé anti-TNF α	40 mg par 2 semaines, voie sous-cutanée
Étanercept	Enbrel®	Récepteur soluble du TNF α	50 mg par semaine, voie sous-cutanée

associé à d'autres traitements de fond. La sulfasalazine (SZP) (Salazopyrine®), utilisée à la posologie de 2 à 3 g par 24 heures, a une efficacité modeste et des effets indésirables potentiels hématologiques, hépatiques, et plus rarement d'hypersensibilité (possible survenue de DRESS). Les sels d'or ont été utilisés depuis les années 1930, mais leur mauvais rapport bénéfice/risques (toxicité cutanée, hématologique, rénale) a conduit à un quasi-abandon de leur prescription de nos jours. Pour les mêmes raisons, les molécules sulfhydrylées (D-pénicillamine, tiopronine) sont exclues des schémas thérapeutiques actuels. La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) et l'azathioprine (Imurel®) ne sont encore légitimes qu'en association de traitements de fond, chez des patients ne pouvant bénéficier de biothérapies.

Le méthotrexate (MTX) à faible dose hebdomadaire est utilisé depuis plus de 30 ans dans la PR, à une posologie variant de 7,5 à 25 mg par semaine. Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie, d'intoxication alcoolique chronique et d'insuffisance rénale chronique. De nombreuses études ont prouvé son efficacité au cours de la PR, sur les symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Le MTX est actuellement le premier traitement de fond recommandé devant toute PR débutante, prescrit par voie orale jusqu'à posologie maximale tolérée (20 à 25 mg par semaine), associé au début à la corticothérapie. Plusieurs études ont prouvé une efficacité supérieure de la voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) à la même posologie [14]. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : nausées, céphalées, toxicité hématologique, hépatique, pulmonaire (pneumopathie d'hypersensibilité), justifiant une surveillance régulière clinique, hématologique et des transaminases. Le MTX est utilisé au début en monothérapie. En cas d'efficacité insuffisante, il est associé à la plupart des autres traitements de fond conventionnels et aux diverses biothérapies.

Le léflunomide (LEF) (Arava®) est utilisé depuis 2000 à la posologie de 20 mg/j per os. Il est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie et d'insuffisance rénale chronique. Les études ont confirmé qu'il avait une efficacité comparable à celle du MTX sur les symptômes et les signes de la PR. Le LEF peut être utilisé en première intention dans une PR débutante [15] ou comme alternative au MTX, auquel il peut être éventuellement associé, à la condition d'une surveillance accrue des tests biologiques hépatiques. Il peut être associé aux diverses biothérapies, avec une efficacité comparable à celle du MTX [16]. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), la

toxicité hépatique, l'hypertension artérielle, l'amaigrissement, la neuropathie périphérique, l'alopécie.

4.4. Les biothérapies

Ces médicaments, issus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation.

4.4.1. Les antagonistes du TNF α

Ces médicaments sont capables de bloquer ou d'inactiver le TNF α , l'une des cytokines les plus impliquées dans la réponse inflammatoire et les destructions ostéoarticulaires. Trois médicaments sont actuellement commercialisés et disponibles, dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 4. La démonstration de l'efficacité des anti-TNF α a été faite chez les patients ayant une réponse insuffisante au MTX, situation qui correspond à leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle. Les meilleurs résultats sur les symptômes cliniques et sur la prévention des lésions structurales ont été enregistrés au cours de PR récentes (moins de trois ans), en association avec le MTX, au cours des études ASPIRE pour l'infliximab (Rémicade®) [17], TEMPO pour l'étanercept (Enbrel®) [18] et PREMIER pour l'adalimumab (Humira®) [19]. En l'absence d'essai contrôlé comparant l'efficacité des trois anti-TNF α , il n'y a pas de supériorité démontrée d'un produit par rapport à un autre et donc pas de hiérarchie recommandée de leur utilisation [20]. L'efficacité clinique d'un anti-TNF α sera évaluée après au moins trois mois d'utilisation à dose recommandée.

Le risque infectieux induit par les agents anti-TNF α doit inciter à la plus grande vigilance. Pour tous les patients existe un risque modéré d'infections banales multiplié par 2 et un risque d'infections sévères évalué à 5 à 6 pour 100 patients/année (P-A) [21]. Parmi ces infections sévères, il existe un risque augmenté d'infections bactériennes, principalement bronchopulmonaires, mais aussi cutanées, urogénitales, articulaires et sur prothèses. Certaines infections virales, et notamment celles dues à VZV et à HSV, sont plus fréquentes et plus graves que dans la population générale [22].

Le risque de tuberculose était important lors des premiers essais thérapeutiques : il s'agissait de tuberculoses pulmonaires ou extrapulmonaires de présentation souvent atypique, le plus souvent par réactivation d'une tuberculose latente. Plusieurs

études récentes, et notamment les conclusions de l'observatoire français RATIO, tendent à démontrer que le risque de tuberculose est plus important avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) qu'avec le récepteur soluble (étanercept) [23]. Les recommandations de dépistage et de traitement prophylactique des tuberculoses latentes émises en 2004 ont considérablement réduit ce risque [24], mais il est nécessaire de rester très vigilant, surtout chez les sujets à risque de réactivation d'une tuberculose latente (antécédent de primo-infection, tuberculose traitée avant 1970, sujets immigrés provenant de zones endémiques, immunodéprimés, tests tuberculiques positifs).

Les autres pathologies infectieuses observées sous traitement anti-TNF α incluent d'autres infections sévères (septicémies, légionelloses, listérioses...) et des infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose) heureusement très rares [21].

Le risque d'induction de pathologies malignes par les agents anti-TNF α a été très régulièrement évalué depuis les premiers essais thérapeutiques, dans de nombreux registres et par méta-analyses. Les données les plus récentes indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque global de tumeur solide chez les patients traités, par rapport à la population générale. Une tendance à l'augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires pourrait s'expliquer par un tabagisme plus important chez les patients atteints de PR. L'augmentation du risque de carcinome cutané est diversement appréciée : la revue générale de Setoguchi et al. [25], et l'étude de Wolfe et Michaud [26], portant sur 13 000 patients atteints de PR traités par les trois anti-TNF α , concluent à un surrisque significatif de carcinome épidermoïde cutané (odds-ratio [OR] de 1,5), alors qu'une autre étude analysant rétrospectivement 1442 patients traités par étanercept n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de carcinome cutané, avec un recul de cinq ans [27]. L'augmentation du risque de mélanome est citée dans l'étude de Bongartz et al. avec un OR de 2,3 [21] mais n'a pas été confirmée par d'autres études. Quoiqu'il en soit, une surveillance clinique stricte du revêtement cutané est indiquée chez les patients à risque de carcinome cutané, notamment en cas d'antécédents de photothérapie, et chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs (en particulier de la ciclosporine pendant plus d'un an). D'une manière générale, un cancer évolutif ou un antécédent de cancer guéri depuis moins de cinq ans est une contre-indication au traitement anti-TNF α , d'autant plus qu'il s'agit d'un cancer ayant un potentiel élevé de récurrence ou de métastases.

Le risque d'induction par les anti-TNF α de lymphomes malins non Hodgkiniens a fait l'objet d'une surveillance toute particulière : l'augmentation de l'incidence des lymphomes (risque relatif de 3) a été observée lors des essais thérapeutiques avec les trois anti-TNF α , mais ce risque doit être comparé avec le risque spontané de survenue de lymphomes malins au cours de toute PR sévère. Les conclusions contradictoires d'études sur de larges cohortes de patients laissent une incertitude sur le risque d'induction de lymphomes non Hodgkiniens par les anti-TNF α [26,28–31].

Les autres effets indésirables imputables aux anti-TNF α sont très rares par rapport au risque infectieux, mais nécessitent d'être connus du prescripteur, afin de les rapporter à leur cause devant des symptômes évocateurs :

- des observations de maladie démyélinisante du système nerveux central (tableaux cliniques proches de la sclérose en plaques) ont été rapportées et un antécédent de sclérose en plaques est une contre-indication au traitement ;
- l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante est moins rare que la survenue d'une insuffisance cardiaque sur cœur sain ;
- certains effets « paradoxaux » ont été enfin signalés et sont mieux reconnus actuellement : plus de 120 cas de psoriasis ou lésions psoriasiformes ont été rapportés dans la littérature avec les trois anti-TNF α , prenant souvent la forme de lésions pustuleuses palmoplantaires, survenant volontiers dans les trois premiers mois de traitement [32,33]. L'incidence du psoriasis semble globalement augmentée chez les patients sous anti-TNF α et davantage avec l'adalimumab [34]. De manière plus anecdotique, certaines lésions psoriasiformes peuvent être induites par *Chlamydia trachomatis*, prenant l'aspect de la classique « kératodermie blennorragique » [35] ;
- des poussées d'entéropathies inflammatoires ont été rapportées, ainsi que plusieurs cas de granulomatose d'allure sarcoïdiforme, soulevant des problèmes diagnostiques difficiles devant des adénopathies médiastinales [36]. Enfin, divers types de vascularites (cutanée leucocytoclasique ou plus rarement nécrosantes) ont été décrites, et des cas de myopathies inflammatoires, guérissant avec l'arrêt du traitement [37].

La connaissance de ces effets indésirables rappelle la nécessité de respecter les contre-indications des anti-TNF α , de réaliser un bilan préthérapeutique (Tableau 5) et d'informer le patient et son médecin traitant des effets indésirables potentiels.

Tableau 5

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF α .*Interrogatoire*

- Antécédents infectieux
- Antécédents néoplasiques
- Infection chronique (VHB, VHC...) ou récidivante (herpès)
- Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, diabète, splénectomie...)

Examen clinique

- Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur
- Signes d'insuffisance cardiaque

Examens complémentaires

- Systématiques
 - Anticorps antinucléaires
 - Sérologies VHB, VHC, VIH
 - IDR tuberculine (Tubertest 5 unités)
 - Radiographie pulmonaire

Éventuels

- Test QuantiFERON-TB
- Radiographie ou scanner des sinus
- Scanner thoracique
- ECBU

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires : à réaliser avant de débiter le traitement)

4.4.2. Les agents anti-interleukine-1 (IL-1)

Seul l'anakinra (Kineret[®]) a l'AMM pour le traitement de la PR, à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée, en association avec le MTX. Les études ont permis d'observer une amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques [38]. Cependant, ce produit est estimé moins efficace que les anti-TNF α et n'est pas recommandé en cas d'échec de ceux-ci [39]. Soixante-dix pour cent des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes [40]. Son association à l'éta nercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF α .

4.4.3. Le rituximab (RTX) (Mabthéra[®])

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 20 des lymphocytes B, capable d'induire une cytopénie spécifique de cette lignée. L'étude REFLEX réalisée chez des patients atteints de PR ayant eu une réponse thérapeutique insuffisante à au moins un anti-TNF α a permis de démontrer l'efficacité clinique et structurale du RTX, utilisé à la posologie de 1000 mg en perfusion intraveineuse à j1 et à j15, associé au MTX [41]. Cette efficacité est cependant retardée (deux à quatre mois) et significativement meilleure dans les PR séropositives (avec facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-CCP) que dans les PR séronégatives. Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 1000 mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois. L'efficacité structurale du RTX a été confirmée après un an d'utilisation, chez des patients ayant une réponse insuffisante après traitement anti-TNF α . [42]. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère. Les effets indésirables du RTX sont les réactions à la perfusion (en grande partie atténuées par une prémédication par méthylprednisolone) et le risque infectieux. Le risque d'infection sévère n'apparaît pas significativement augmenté sous RTX et il n'a pas été décrit de tuberculoses ni d'infections opportunistes [40,43–45]. Cependant, la déplétion en lymphocytes B peut exposer à des infections bactériennes parfois sévères (principalement bronchopulmonaires), surtout chez les patients à risque (BPCO), et d'autant qu'il existe une diminution du taux sérique d'immunoglobulines IgG ou IgM.

Ces données doivent donc conduire à la vigilance et il est recommandé de réaliser, avant tout traitement (et retraitement) par RTX un bilan préthérapeutique comportant un examen cardiovasculaire, une évaluation du risque infectieux pleuropulmonaire, un dosage des lymphocytes B (CD 19 et CD 20) et un dosage des immunoglobulines sériques.

4.4.4. L'abatacept (Orencia[®])

Il s'agit d'un modulateur soluble du signal de costimulation CD 80/CD 86 nécessaire à l'activation des lymphocytes T. L'étude pivot ATTAIN a permis de démontrer l'efficacité clinique de l'abatacept à la posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse à j1, j15, j30, puis toutes les quatre semaines associé au MTX, chez des patients atteints de PR ayant une réponse insuffisante à un anti-TNF α [46], et la réponse thérapeutique clinique se maintient à deux ans de traitement [47]. Une autre étude a prouvé que l'abatacept était capable de ralentir la détérioration structurale chez des patients ayant une réponse insuffisante au MTX, avec un maintien à trois ans de ce résultat [48,49].

La tolérance du traitement paraît remarquable, il n'a pas été observé au cours de ces essais thérapeutiques de tuberculose, ni d'infections opportunistes [40,50,51]. Les infections observées étaient principalement bronchopulmonaires, urinaires et cutanées, avec une incidence d'hospitalisations pour infections de 3,05 % P-A dans le groupe abatacept et 2,15 % P-A dans le groupe placebo, dans une étude portant sur plus de 10 000 P-A [52].

Ces données indiquent donc une faible augmentation du risque infectieux sous abatacept : cependant, le dépistage des sujets à risque infectieux (antécédents de tuberculose, infection chronique ou récidivante, diabète, BPCO, prothèses, etc.) et la gestion des vaccinations restent de rigueur dans le bilan préthérapeutique.

L'incidence des cancers relevés dans cinq essais thérapeutiques (totalisant 4134 P-A) n'est pas supérieure à celle des cancers dans la population générale. À partir de ces données, il n'y a donc actuellement aucune majoration démontrée du risque de cancer sous abatacept [30].

4.4.5. Le tocilizumab (Ro-Actemra[®])

Ce médicament est le premier anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-6, non encore commercialisé en France. Prescrit à la posologie de 4 à 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse, il a prouvé son efficacité en terme de réponse clinique et de moindre progression radiographique dans cinq études de phase III en Europe et aux États-Unis réunissant plus de 4200 patients, aussi bien chez les patients naïfs de biothérapies [53,54], que chez les patients en échec d'un ou plusieurs anti-TNF α [55]. Son efficacité paraît plus marquée dans les formes récentes de la maladie. Le risque moindre d'infections et de lymphomes (par rapport aux anti-TNF α) observé dans les essais cliniques doit être vérifié par d'autres études et une plus longue durée d'observation. La Commission européenne a accordé l'AMM du tocilizumab en janvier 2009 pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF α . Chez ces patients, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadap-tée.

5. Les traitements non médicamenteux [56]

5.1. Les traitements locaux

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent être justifiées à tous les stades de la maladie, devant la persistance d'une synovite d'une ou deux articulations, alors qu'un contrôle global de l'activité de la maladie a été obtenu par les traitements de fond.

La chirurgie orthopédique peut être nécessaire dans deux circonstances : à un stade précoce, la réalisation d'une synovectomie sous arthroscopie peut permettre de guérir une synovite rebelle aux traitements généraux ou locaux. À un stade tardif, le chirurgien orthopédique peut être sollicité pour corriger des lésions tendineuses, des déformations des doigts ou des orteils ou réaliser un remplacement prothétique d'une articulation détruite.

5.2. La réadaptation fonctionnelle

La rééducation doit être prescrite en dehors des poussées inflammatoires. Un autoprogramme de renforcement musculaire des membres, comportant des exercices de moyenne ou forte intensité, est capable de diminuer l'activité de la maladie et de prévenir le handicap fonctionnel [57,58]. Ces exercices physiques doivent être prescrits et surveillés par un spécialiste de médecine physique et réadaptation, qui coordonne les activités de rééducation incluant les interventions du kinésithérapeute, de l'ergothérapeute, du pédicure, du podologue et de l'orthoprothésiste.

5.3. L'éducation thérapeutique

Celle-ci comporte une information sur la nature de la maladie et son potentiel destructeur, le mécanisme d'action et les effets indésirables des médicaments, l'adaptation de la vie sociale et des loisirs, l'aménagement des conditions professionnelles en accord avec le médecin du travail (et éventuellement la reconnaissance du statut de travailleur handicapé), enfin l'information de l'existence d'associations de malades atteints de PR [59].

6. Stratégies thérapeutiques

De nombreuses stratégies médicamenteuses ont été proposées au cours de la PR [60,61] : monothérapie séquentielle, escalade ou *step-up*, combinaison thérapeutique d'emblée, désescalade ou *step-down*. Aucune de ces différentes stratégies n'est dans l'absolu supérieure à une autre, car toutes les PR n'ont pas le même potentiel évolutif, ni obligatoirement un pronostic structural péjoratif. Cependant, plusieurs études comme COBRA [62], COMET [63] et BeST [64] tendent à démontrer que les combinaisons thérapeutiques initiales (le plus souvent MTX plus anti-TNF α) obtiennent de meilleurs résultats que les monothérapies, aussi bien pour la rapidité d'obtention d'une rémission, qu'en terme d'évolution structurale. Le choix d'une stratégie doit être individualisé, fondé sur une évaluation préthérapeutique rigoureuse, permettant de quantifier l'activité de la

Tableau 6

Facteurs pronostiques préthérapeutiques.

Nombre d'articulations douloureuses
Nombre d'articulations gonflées
Intensité du syndrome inflammatoire (VS, CRP)
Présence de facteur rhumatoïde
Présence d'anticorps anti-CCP
Présence d'érosions radiographiques ou échographiques
Score du DAS-28 > 3,2
Score HAQ \geq 0,5

VS: vitesse de sédimentation; CRP: protéine C-réactive; CCP: peptides cycliques citrullinés.

maladie, de prendre en compte les comorbidités, et de recueillir des facteurs de sévérité pronostique (Tableau 6).

Par ailleurs, plusieurs études récentes ont démontré l'efficacité d'une surveillance rapprochée des patients (*tight control*), surtout en début d'évolution. Dans l'étude TICORA [65], avec un même schéma thérapeutique initial, une rémission EULAR est obtenue chez seulement 16 % des patients suivis classiquement tous les trois mois et chez 65 % des patients bénéficiant d'un suivi mensuel, avec ajustement thérapeutique à chaque consultation. Dans l'étude CAMERA [66], l'optimisation et l'intensification de la posologie du MTX lors de consultations mensuelles permet une rémission plus fréquente et plus précoce, avec moins de progression radiographique que chez les patients ayant des consultations trimestrielles classiques. Enfin, l'étude BeST [67] et une étude pilote récente [68] ont pu démontrer que la prescription d'un traitement combiné et d'un suivi rapproché était associée à un taux élevé de rémission à court terme.

Quelle que soit la stratégie initiale choisie, la surveillance rapprochée du patient est fortement recommandée, surtout au cours de la première année d'évolution [69,70]. À chaque consultation, l'évaluation de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement par le recueil des symptômes, l'examen physique et l'évaluation du DAS-28 doivent conduire à adapter sans délai le traitement de fond, en gardant comme objectif la rémission ou tout au moins un faible niveau d'activité (DAS-28 < 3,2). Il faut optimiser chaque thérapeutique, en maintenant notamment la posologie maximale tolérée de MTX et utiliser les combinaisons thérapeutiques éprouvées par de nombreuses études, qui améliorent à long terme le pronostic structural.

Les stratégies recommandées en France ont été validées et publiées par le collège de l'HAS en septembre 2007, pour la prise en charge initiale, et en phase d'état de la PR [6].

6.1. Prise en charge initiale

Il existe un large consensus pour débiter un traitement de fond le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières semaines d'évolution. Cette « fenêtre d'opportunité » est la période où le traitement a le plus de chances de permettre une rémission rapide, qui est corrélée à un meilleur pronostic fonctionnel et structural à long terme [66,71]. De plus, une bonne réponse à un premier traitement de fond est associée à une rémission plus durable [72].

Si la PR débutante est active, sans signes de sévérité, le MTX par voie orale est choisi en première intention, en commençant par 10 mg par semaine, progressivement augmenté si nécessaire jusqu'à 20–25 mg par semaine. Une réponse insuffisante conduit à une prescription parentérale par voie intramusculaire ou sous-cutanée. En cas de contre-indication au MTX, on peut utiliser le LEF (20 mg/j) ou la salazopyrine (2 à 3 g/j).

Si la PR est active et comporte des signes de sévérité (signes généraux, manifestations extra-articulaires, lésions structurales radiographiques), une association de traitements de fond doit être prescrite d'emblée : soit une association de DMARD (par exemple, MTX plus SZP plus HCQ), soit l'association de MTX et d'un anti-TNF α .

La corticothérapie est généralement prescrite au début à dose minimale suffisante pour contrôler les symptômes, en attendant l'efficacité du traitement de fond. Un sevrage de corticoïdes sera proposé dès que cette efficacité sera obtenue. La nécessité de maintenir une dose de corticoïdes égale ou supérieure à 0,10–0,15 mg/kg (corticodépendance) doit inciter à modifier la thérapeutique de fond.

6.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

Les prescriptions ultérieures sont fondées sur l'évaluation de l'efficacité du traitement initial (à dose maximale tolérée pendant au moins trois mois), le niveau d'activité de la maladie, l'âge, les comorbidités et les choix du patient.

6.2.1. Si la PR reste modérément active

Si la PR reste modérément active ($3,2 < \text{DAS-28} < 5,1$), sans corticodépendance, ni progression radiographique, il est possible de changer le traitement de fond en monothérapie (par exemple remplacement du MTX par le LEF), ou d'associer deux traitements de fond (par exemple MTX plus SZP ou MTX plus ciclosporine), ou d'utiliser un anti-TNF α en monothérapie ou en association au MTX.

6.2.2. Si la PR reste évolutive

Si la PR reste évolutive ($\text{DAS} > 5,1$) ou avec une corticodépendance ou une progression radiographique, la meilleure option est l'association MTX plus anti-TNF α . En cas de contre-indication au MTX, il peut être remplacé par autre DMARD (LEF, SZP, HCQ). En cas de contre-indication aux anti-TNF α , le choix peut porter soit sur l'association de deux ou plusieurs DMARD, soit sur un traitement par RTX ou abatacept, associé au MTX.

En cas d'échec thérapeutique à un anti-TNF α associé à un traitement de fond, différentes options sont possibles :

- augmenter au maximum la posologie de l'anti-TNF α (par exemple infliximab 7,5 mg/kg par perfusion ou adalimumab 40 mg par semaine). Il n'y a pas d'indication à augmenter la posologie de l'éta nercept au-delà de 50 mg/semaine ;
- proposer une rotation d'anti-TNF α , en changeant son mode d'action (anticorps monoclonal pour récepteur soluble ou inversement) en conservant l'association avec un DMARD [73,74]. Une seconde rotation (c'est-à-dire l'utilisation d'un

Tableau 7
Eléments de choix entre le rituximab et l'abatacept.

Critères	Rituximab	Abatacept
Administration intraveineuse séquentielle (2 × 1000 mg)	+	+
Administration continue 10 mg/kg par mois		
Réactions à la perfusion	10–20 %	< 10 %
Prémédication par corticoïdes	+	–
Syndrome de Gougerot-Sjögren	+	
Hypogammaglobulinémie ou lymphopénie	–	+
Antécédent de lymphome	+	–
Antécédent de SEP	+	–
Échec du rituximab	–	Délai > 4 mois
Échec de l'abatacept	Délai 1 mois	–

SEP : sclérose en plaques.

troisième anti-TNF α) peut être tentée, mais a cependant peu de chances d'être efficace [75] ;

- prescrire un traitement avec RTX, ou abatacept, associé au MTX. Le choix entre ces deux molécules, dont l'efficacité a été démontrée pour les PR résistantes aux anti-TNF α , est guidé par les modalités d'administration, les contre-indications, les comorbidités du patient et l'évaluation du risque infectieux (Tableau 7) ;
- le tocilizumab n'est pas encore commercialisé en France. Ce médicament représentera probablement une alternative efficace avec un bon rapport efficacité/tolérance, lors des échecs ou des contre-indications aux anti-TNF α .

6.2.3. La corticothérapie par voie générale

La corticothérapie par voie générale reste efficace sur les symptômes et signes en phase d'état de la PR, mais son efficacité structurale n'a pas été démontrée. Les recommandations de prescription de la corticothérapie en phase d'état sont :

- soit à posologie faible (0,2 mg/kg par jour) et de manière transitoire pour contrôler les symptômes, en période de poussée et en attendant l'efficacité d'un traitement de fond ;
- soit à posologie faible (0,15 mg/kg par jour) et de manière continue, en cas de contre-indication (ou après échec) des traitements de fond et des biothérapies ;
- soit à posologie moyenne ou forte (0,5 à 1 mg/kg par jour) en cas de complications extra-articulaire (séríte, vascularite...).

Dans tous les cas, la posologie minimale efficace doit être choisie, en dose unique matinale ou en deux prises quotidiennes. La durée doit être la plus courte possible et le sevrage complet (après réduction progressive de la dose) doit être l'objectif constant. Toute corticodépendance (impossibilité de diminuer la posologie de prednisone à moins de 0,1 à 0,15 mg/kg par jour) doit faire envisager une modification du traitement de fond, qui devra permettre la réduction ou le sevrage complet. La prévention des complications cardiovasculaires, métaboliques et osseuses doit être systématiquement envisagée dès que la durée de la corticothérapie dépasse trois mois.

6.2.4. Lorsque la PR atteint un faible niveau d'activité

Lorsque la PR atteint un faible niveau d'activité (DAS-28 < 3,2), une désescalade est possible, en commençant par réduire, puis interrompre les AINS et la corticothérapie, puis en diminuant progressivement la posologie de la biothérapie (plutôt que les autres DMARD) avec une surveillance semestrielle du patient. Si la rémission se maintient, un arrêt total du (ou des) traitement de fond peut être tenté, en prévenant le patient qu'une rechute est toujours possible.

7. Surveillance du patient traité

Le suivi de tout patient traité pour une PR doit comporter l'évaluation régulière de l'état clinique, du DAS-28, et de la tolérance des traitements. Le contrôle « serré » recommandé pendant les premières années d'évolution pourra être progressivement relâché si un faible niveau d'activité ou une rémission ont pu être obtenus. Des radiographies des mains, des poignets et des pieds seront demandées tous les six mois la première année, puis tous les ans pendant trois à cinq ans, permettant d'évaluer la progression radiographique. Il faut également dépister les éventuelles manifestations extra-articulaires muqueuses (syndrome de Gougerot-Sjögren), cutanées (nodules, purpura...), viscérales (pleuropulmonaires, cardiaques, neurologiques, rénales) et évaluer périodiquement le retentissement fonctionnel global de la maladie par l'interrogatoire ou le score HAQ.

7.1. La prise en compte du risque infectieux

Elle est fondamentale au cours de la PR car il s'agit d'une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les traitements de fond par HCQ et SZP ne sont pas associés à une augmentation significative du risque infectieux. Ce risque apparaît faible avec le LEF. Le MTX peut être à l'origine de pneumopathies aiguës ou subaiguës, dont la nature infectieuse ou immunoallergique peut être difficile à prouver. Le risque infectieux est en revanche bien établi pour la corticothérapie et les anti-TNF α [76], et plutôt moindre avec le RTX, l'abatacept et le tocilizumab, à condition d'avoir exclu les patients à risque infectieux élevé.

Il est donc recommandé de proposer avant de débiter le traitement de fond la mise à jour des vaccinations pour les vaccins vivants (varicelle, fièvre jaune si nécessaire, rougeole, oreillons, rubéole [ROR]). Le vaccin antigrippal est à proposer annuellement et il sera nécessaire dès l'automne 2009 de proposer à tous les patients le vaccin contre le virus H1N1, dès que celui-ci sera disponible. Le vaccin antipneumococcique (Pneumo-23) est actuellement recommandé chez tous les patients sous corticoïdes, MTX, LEF et toutes biothérapies, a fortiori s'il s'agit de patients à risque (insuffisance respiratoire, BPCO, diabète, insuffisance cardiaque, splénectomisés), et doit être renouvelé tous les cinq ans. Par ailleurs, il est indispensable de bien informer les patients et leurs médecins traitants de la vigilance nécessaire devant tout symptôme suggestif d'un événement infectieux, survenant chez un patient traité par biothérapie, qui doit conduire à interrompre transitoirement le traitement (ou à différer la prochaine administration), à traiter activement ce

processus infectieux, et à ne reprendre la biothérapie qu'après la guérison de l'infection [20].

7.2. Le risque d'ostéoporose

Il est globalement doublé chez les patientes souffrant de PR et l'ostéoporose aggrave les destructions articulaires [77]. Le mécanisme de l'ostéoporose est multifactoriel, la perte osseuse résultant de la réduction de la mobilité, de l'activité inflammatoire de la maladie et de la dose cumulée de corticoïdes [78]. Toutes les patientes devraient bénéficier d'une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose (antécédent maternel ou personnel de fracture, ménopause précoce, corticothérapie, faible poids, tabagisme, alcoolisme), d'un dosage la 25(OH) vitamine D, et d'une ostéodensitométrie de référence. De manière consensuelle, le traitement de l'ostéoporose doit associer une activité physique régulière, un apport minimum de calcium (1 g/j) et de vitamine D et la prescription d'un bisphosphonate hebdomadaire (risédronate, alendronate) [79], mensuel (ibandronate), voire annuel (zolédronate). En cas d'intolérance ou d'inefficacité, les médicaments ostéoformateurs (téraparotide, ranélate de strontium) sont une alternative logique et efficace pour réduire le risque fracturaire.

7.3. La morbidité cardiovasculaire

Elle est importante au cours de la PR et explique en grande partie l'excès de mortalité dans cette maladie. L'inflammation systémique chronique et la corticothérapie au long cours sont deux facteurs identifiés de lésion endothéliale et d'athéromatose précoce [80,81]. Il a même été établi que la PR représente par elle-même un facteur de risque cardiovasculaire, équivalent à celui du diabète de type 2. De plus, il semble exister une corrélation entre le risque d'événements cardiovasculaires et les manifestations extra-articulaires de la PR [82].

Il est donc nécessaire, chez tous les patients, de dépister les facteurs de risque cardiovasculaires, d'en mesurer l'importance par certains outils d'évaluation comme le QRISK2 [83] et tenter de les supprimer, ou de les contrôler, en collaboration avec le médecin généraliste et le cardiologue. La prescription de statines peut trouver ici une double légitimité, en raison de leurs effets hypolipémiant et anti-inflammatoire [84]. Plusieurs études récentes tendent également à démontrer que certaines biothérapies (et notamment les anti-TNF α) seraient capables de réduire la fréquence des événements et la mortalité cardiovasculaires [85–87]. Enfin, l'arrêt du tabac doit être fortement recommandé chez le patient atteint de PR, car il permet de supprimer un facteur de risque cardiovasculaire majeur et s'accompagne d'une diminution de l'activité de la maladie [88,89], sans preuve cependant d'une amélioration structurale [90].

8. Conclusion

L'avènement des biothérapies depuis dix ans a totalement bouleversé la prise en charge thérapeutique de la PR. L'expérience acquise ces cinq dernières années, par l'étude de très nombreuses cohortes de patients, a permis aux socié-

Tableau 8
Nouvelles biothérapies en cours d'évaluation dans la polyarthrite rhumatoïde.

Agent biologique	Mode d'action	Posologie et voie d'administration
Golimumab	Anticorps monoclonal anti-TNF α	50 à 100 mg par semaine voie sous-cutanée
Certolizumab pégylé	Anticorps monoclonal anti-TNF α	200 à 400 mg par 2 à 4 semaines voie sous-cutanée
Tocilizumab	Anticorps monoclonal, inhibiteur du récepteur de l'IL-6	8 mg/kg par 4 semaines perfusion intraveineuse
Denosumab	Anticorps monoclonal anti-RANKL	60 à 80 mg par 6 mois perfusion intraveineuse
Ocrélizumab	Anticorps monoclonal anti-CD 20	200–1000 mg, j1, j15 perfusion intraveineuse

tés savantes (Société française de rhumatologie) et à la HAS d'élaborer des recommandations et guides thérapeutiques précis, permettant aux rhumatologues et internistes de proposer au patient une stratégie adaptée à l'activité de sa maladie, à ses comorbidités et à son mode de vie, en gardant toujours à l'esprit le rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques.

En 2009, il est possible de mesurer, pour une très large majorité de patients, le bénéfice de ces nouveaux traitements en termes d'amélioration des douleurs et de la qualité de vie et de prévention du handicap fonctionnel.

Les études actuelles sont guidées par plusieurs axes :

- l'optimisation des thérapeutiques actuellement disponibles peut être obtenue par la comparaison de diverses stratégies, et en particulier l'emploi très précoce de biothérapies, au cours de polyarthrites débutantes, dans le but d'obtenir une rémission précoce et durable ;
- la tentative de prédiction de l'efficacité ou de l'intolérance de certains traitements grâce à des études génotypiques. Par exemple, la détermination du génotypage du TNF α permettrait de sélectionner les non-répondeurs aux anti-TNF α et de choisir d'emblée une autre biothérapie ;
- l'industrie pharmaceutique propose de nouvelles molécules (anticorps monoclonal anti-IL-6, autres anti-TNF α , autres antilymphocyte B, molécules anti-BAFF...), dont les essais thérapeutiques sont prometteurs (Tableau 8), mais dont il faudra définir la place dans les stratégies thérapeutiques ;
- d'autres cibles potentielles font l'objet de travaux de recherche et permettront probablement la mise au point de médicaments dirigés contre d'autres cytokines ou qui cibleront des voies de signalisation intracellulaire (inhibition de JAK1, JAK2, JAK3, Syk kinase) ou des molécules anti-angiogénèse. La vaccination thérapeutique en est au stade de l'expérimentation animale, alors qu'aucune mesure préventive de la PR n'apparaît encore actuellement réalisable.

9. Conflit d'intérêt

L'auteur principal (P. Carli) déclare avoir participé à l'essai SMART (étude d'efficacité et de tolérance du RTX dans le traitement de la PR).

Références

- [1] Machold KP, Stamm T, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis. Clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278–87.
- [2] Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessment of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26–34.
- [3] Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW, et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1927–40.
- [4] Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51.
- [5] Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079–84.
- [6] HAS. Recommandations professionnelles pour la polyarthrite rhumatoïde (septembre 2007). Disponible sur : www.has-sante.fr [consulté le 2 octobre 2009].
- [7] Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2002;66:3–8.
- [8] American College of rheumatology subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328–46.
- [9] Capell HA, Madhoc R, Hunter JA, Porter D, Morrisson E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.
- [10] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, Van der Heijde D, Hafström I. Low dose prednisolone in addition for the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active Rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.
- [11] Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.
- [12] Kirwan J. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Libr* 2007;1:CD006356.
- [13] Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560–7.
- [14] Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73–81.
- [15] Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:404–12.
- [16] Finckh A, Dehler S [Gabay on behalf of the SCQM doctors] The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:33–9.
- [17] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
- [18] van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolognini H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two years clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063–74.

- [19] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had no previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
- [20] Falgarone G, Duclos M, Boissier MC. Anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde et pratique courante. *Rev Rhum* 2007;74:1227–30.
- [21] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
- [22] Wendling D, Streit G, Toussiot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF-alpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2008;75:540–3.
- [23] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Brehand M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884–94.
- [24] Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766–72.
- [25] Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonists use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757–64.
- [26] Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2286–95.
- [27] Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to five years. *Arch Dermatol* 2005;141:861–4.
- [28] Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334–9.
- [29] Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433–9.
- [30] Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67(suppl III):iii2–25.
- [31] Mariette X, Tubach F, Ravaud P. Patients on anti-TNF have an increased risk of lymphoma compared to the general population. Results of the French-year prospective Ratio observatory. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):323.
- [32] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007;34:380–5.
- [33] Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor-necrosis factor alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform xanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1–14.
- [34] Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–15.
- [35] Carter JD, Gerard HC, Hudson AP. Psoriasiform lesions induced by tumour necrosis factor antagonists: a skin deep medical conundrum. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1181–3.
- [36] González-López MA, Blanco R, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Rodríguez-Valverde V. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:817–20.
- [37] Saint-Marcoux B, de Bandt M. Vasculitides induced by anti-TNF alpha antagonists: a study of 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710–3.
- [38] Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuII1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927–34.
- [39] Schiff MH. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:364–5.
- [40] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trial. *Ann rheum Dis* 2009;68:25–32.
- [41] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis rheum* 2006;54:2793–806.
- [42] Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216–21.
- [43] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J med* 2004;350:2572–81.
- [44] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double blind, placebo-controlled, dose ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.
- [45] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–880.
- [46] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- [47] Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to an anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547–54.
- [48] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;58:953–63.
- [49] Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: result from the long term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084–9.
- [50] Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilija J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of phase IIB, double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263–71.
- [51] Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: an one year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807–16.
- [52] Smitten A, Simon T, Qi K. Hospitalised infections in the abatacept RA epidemiological development program: an updated epidemiological assessment with > 10,000 persons/years of exposure. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl. 9):S786–7.
- [53] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987–97.

- [54] Genovese MC, Mc Kay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968–80.
- [55] Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor. Results from a 24-weeks multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
- [56] Gossec L, Pavy S, Pham T, Constantin A, Poiraudou S, Combe B, et al. Les traitements non médicamenteux dans la prise en charge des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde récente : établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinion d'experts. *Rev Rhum* 2005;72:S47–54.
- [57] De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long-term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399–405.
- [58] Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercises beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11–7.
- [59] Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loet X, et al. Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. (rencontres d'experts en rhumatologie). *Rev Rhum* 2004;71:S146–55.
- [60] Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627–33.
- [61] O'Dell JR. The best way to treat early rheumatoid arthritis? *Ann Intern Med* 2007;146:459–60.
- [62] Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis rheum* 2002;46:347–56.
- [63] Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82.
- [64] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategy in patient with early rheumatoid arthritis (the BeST study): randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90.
- [65] Grigor C, Capell H, Stirling A, MacMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA Study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
- [66] Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
- [67] Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens Pit JSM, Hazes JW, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
- [68] van Tuyll LH, Lems WF, Voskuyl AE, Kerstens PJ, Garnero P, Dijkmans BA, et al. Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1574–7.
- [69] Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. 3):iii56–60.
- [70] Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(5 Suppl. 46):S 22–29.
- [71] Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3226–35.
- [72] Verstappen SMM, Van Albada-Kuipers, Bijlsma JWJ, Blaauw AAM, Shenk Y, Haanen HCM, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow-up. *Ann Rheum Dis* 2005;64:38–43.
- [73] Hjarðem E, Østergaard M, Pødenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184–9.
- [74] Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one antitumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13–20.
- [75] Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1121–4.
- [76] Bernatsky M, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1157–60.
- [77] Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in post menopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:617–23.
- [78] Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JJ, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46:1720–8.
- [79] Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:176–8.
- [80] Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks JP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862–73.
- [81] Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Thorneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820–30.
- [82] Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
- [83] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–82.
- [84] Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170:1524–30.
- [85] Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
- [86] Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905–12.
- [87] Avouac J, Allamore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1121–8.
- [88] Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblod S, Lundberg I, Klareskob L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid

- arthritis: results from a population based case – control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835–41.
- [89] Fisher MC, El Taha M, Kremer JM, Peng C, Greenberg J. Smoking cessation and improvement of RA disease activity. San Francisco: ACR plenary II; 2008.
- [90] Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology* 2008;47:849–54.