

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 juin 2017
Par Monsieur Maxime Dewailly**

**La place de l'homéopathie dans le traitement de la polyarthrite
rhumatoïde**

Membres du jury :

Président : Sahpaz, Sevser, Professeur des universités, Lille

Assesseur : Vion, Daniel, Professeur des universités, Lille

Membre extérieur : Delplace, Martine, Docteur en pharmacie, Douai



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
----	--------	------	---------------------

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Madame le Professeur Sahpaz,

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de l'écriture de cette thèse et de me faire l'honneur d'en présider son jury.

A Monsieur le Professeur Vion,

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse, j'en suis très honoré.

A Madame Martine Delplace,

Tu as été ma maitre de stage pendant toutes mes études, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté durant toutes ces années. Ta présence dans mon jury de thèse m'honore. Je tiens également à remercier toute l'équipe de ton officine.

A mes parents,

C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, vous m'avez permis de réaliser ces études, vous avez cru en moi, vous m'avez toujours soutenu et avez été patients. Je vous en serais toujours très reconnaissant.

A Carline,

Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir soutenu durant la réalisation de cette thèse.

A Alexis et Philippine, mon frère et ma sœur,

Merci d'avoir été présents durant toutes ces années.

A Arlette et Augustin, mes grands-parents,

Vous avez toujours été là pour nous, je vous en remercie.

Papy, c'est toi qui m'as donné l'envie de traiter ce sujet et tu m'as beaucoup aidé dans l'accomplissement de cette thèse, je t'en remercie.

A Philippe, mon parrain,

Merci pour tout ce que tu m'as apporté que ce soit sur le plan personnel comme sur le plan professionnel.

A tous mes amis,

Merci à tous pour votre présence et votre soutien.

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	9
SOMMAIRE.....	11
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	15
I. PRESENTATION DE LA MALADIE	15
A. <i>Définition</i>	15
B. <i>Les facteurs de risque</i>	16
1. Les facteurs génétiques.....	16
2. Les facteurs hormonaux.....	17
3. Les facteurs environnementaux.....	18
4. Les facteurs alimentaires	18
C. <i>Le début de la maladie</i>	19
D. <i>Evolution de la polyarthrite rhumatoïde</i>	20
E. <i>Les manifestations extra-articulaires</i>	22
1. Les signes généraux.....	22
2. Les nodules rhumatoïdes	23
3. La vascularite rhumatoïde.....	23
4. Les manifestations respiratoires	24
5. Les manifestations hématologiques	25
6. Les atteintes rénales	26
7. L'ostéoporose.....	26
8. Les manifestations psychiatriques	26
9. Les autres manifestations extra-articulaires.....	27
II. DIAGNOSTIC	27
A. <i>Diagnostic clinique</i>	28
B. <i>Diagnostic biologique</i>	28
1. Syndrome inflammatoire	28
2. Facteur rhumatoïde.....	29
3. Les anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA)	29
4. Le liquide synovial	30
C. <i>Diagnostic radiologique</i>	30
1. Les radiographies	30
2. L'imagerie par résonance magnétique	31
3. L'échographie	31
D. <i>Le diagnostic différentiel</i>	32
1. Monoarthrites et polyarthrites d'origine infectieuse	32
2. Les connectivites	33
3. Les vascularites.....	34

4.	Les autres rhumatismes inflammatoires.....	34
5.	Les arthropathies métaboliques	35
6.	L'arthrose	36
7.	Les rhumatismes post-streptococciques.....	36
E.	<i>Les critères de classification ACR/EULAR 2010</i>	36
PARTIE 2 LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS		38
I.	LES TRAITEMENTS DE FOND.....	38
A.	<i>Stratégies thérapeutiques</i>	38
B.	<i>Les traitements de fonds conventionnels</i>	41
1.	Le méthotrexate	41
2.	Le léflunomide.....	43
3.	La sulfasalazine.....	45
4.	L'hydroxychloroquine.....	46
C.	<i>Les biothérapies</i>	46
1.	Les anti-TNF α	46
2.	Modulateur de la costimulation du lymphocyte T.....	49
3.	Antagoniste des récepteurs de l'IL-6.....	49
4.	Anti-lymphocyte B.....	50
5.	Antagoniste du récepteur de l'IL-1.....	51
II.	LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	52
A.	<i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	52
B.	<i>Les glucocorticoïdes</i>	54
C.	<i>Les antalgiques</i>	57
III.	CONSEILS AUX PATIENTS.....	58
A.	<i>Délivrance des traitements</i>	58
1.	Délivrance des traitements de fonds	58
a.	Délivrance du méthotrexate	58
b.	Délivrance du léflunomide	59
c.	Délivrance de la sulfasalazine	59
d.	Délivrance des biothérapies.....	59
2.	Délivrance des traitements symptomatiques	60
a.	Délivrance des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	60
b.	Délivrance des corticoïdes	60
c.	Délivrance des antalgiques	60
B.	<i>Règles hygiéno-diététiques</i>	60
PARTIE 3 LE TRAITEMENT HOMEOPATHIQUE		62
I.	PRESENTATION DE L'HOMÉOPATHIE.....	62
A.	<i>Les principes fondamentaux de l'homéopathie</i>	62
1.	Le principe de similitude	62
2.	L'infinitésimalité	62
3.	Le principe d'individualisation ou de globalité	62
B.	<i>Notions de diathèses et de constitution</i>	63

1.	Les diathèses (81,82).....	63
a.	La psore	63
b.	La sycose.....	63
c.	Le luétisme	64
d.	Le tuberculinisme	64
2.	Les constitutions (83)	65
a.	La constitution carbonique	65
b.	La constitution phosphorique	65
c.	La constitution fluorique	66
C.	<i>Les médicaments homéopathiques</i>	66
1.	Les souches homéopathiques (84).....	66
a.	Les souches d'origine végétale.....	66
b.	Les souches d'origine animale	67
c.	Les souches d'origine minérale	67
d.	Les souches appelées biothérapeutiques.....	67
2.	Les dilutions (85)	68
a.	La dilution hahnemannienne	68
b.	La dilution korsakoviennes.....	68
3.	Les formes galéniques.....	69
II.	LES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	69
A.	<i>Médicaments des modes réactionnels chroniques</i>	69
1.	Médicaments du mode réactionnel sycotique	70
2.	Médicaments du mode réactionnel psorique.....	72
3.	Médicaments du mode réactionnel luétique.....	74
B.	<i>Médicaments d'action générale et locale</i>	74
C.	<i>Médicaments d'action locale</i>	75
1.	Médicaments à visée anti-inflammatoire	75
2.	Médicaments d'action locale actifs sur toutes les articulations.....	77
3.	Médicaments spécifiques des petites articulations.....	81
4.	Médicaments ayant une action sur le tissu osseux	84
D.	<i>Immunothérapie à doses infinitésimales</i>	85
III.	LES ETUDES REALISEES	85
A.	<i>Essai clinique de R.G. Gibson réalisé en 1978 (95)</i>	85
B.	<i>Essai clinique de R.G. Gibson réalisé en 1980 (95)</i>	86
C.	<i>Essai clinique d'homéopathie dans la polyarthrite rhumatoïde réalisé par P. Fisher et D.L. Scott (96)</i>	87
D.	<i>Essai clinique s'intéressant à l'homéopathie et à la consultation homéopathique dans la polyarthrite rhumatoïde(97)</i>	88
	CONCLUSION	89
	BIBLIOGRAPHIE	90
	ANNEXES	97

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique des articulations, c'est une pathologie auto-immune et qui évolue par poussées inflammatoires de durée et d'intensité variable.

La polyarthrite rhumatoïde pourra être à l'origine de déformations et de destructions articulaires, entraînant une altération de la qualité de vie et un handicap variable pouvant être important. C'est une affection à caractère systémique et on pourra retrouver chez les patients des manifestations extra-articulaires.

Au fil des années, il y a eu des avancées successives au niveau de la thérapeutique disponible pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, ce qui a permis d'améliorer considérablement sa prise en charge. Actuellement, les patients associent un traitement de fond spécifique à chacun et des traitements destinés à les soulager lors des poussées.

L'homéopathie est une thérapeutique unique en son genre et très contestée, cependant elle attire de nombreux patients. Son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde, pathologie rhumatismale lourde, n'est pas très répandue mais peut-elle avoir un intérêt chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ?

Je vais vous présenter la polyarthrite rhumatoïde dans un premier temps, puis nous verrons dans un second temps le traitement conventionnel de la polyarthrite rhumatoïde et enfin nous verrons le traitement homéopathique de la polyarthrite rhumatoïde.

Partie 1 La polyarthrite rhumatoïde

I. Présentation de la maladie

A. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, touchant plusieurs articulations comme son nom l'indique.

Lors d'une polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale, membrane tapissant l'intérieur de la capsule de l'articulation et qui sécrète le liquide articulaire permettant de lubrifier l'articulation, est le siège d'une inflammation. La quantité de liquide secrété par la membrane synoviale est trop importante, il s'accumule dans l'articulation qui gonfle et devient douloureuse. Il y a également une prolifération anormale des cellules de la membrane synoviale, entraînant son épaissement, appelé le pannus synovial.(1) Il en résulte des lésions articulaires (os et cartilages) et péri-articulaires (ligaments et tendons).

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, qui est due à un dérèglement du système immunitaire, l'origine exacte de ce dérèglement reste inconnue. C'est une maladie polyfactorielle, les différents facteurs favorisant le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde peuvent être environnementaux, génétiques, immunologiques, psychologiques et endocriniens.

La polyarthrite rhumatoïde est également une maladie systémique pouvant entraîner de nombreuses manifestations extra-articulaires.

C'est une pathologie qui évolue par poussées successives.

Il existe une grande disparité dans la sévérité de la maladie et son évolution peut être très différente d'un patient à l'autre. Elle peut conduire au handicap, ce qui peut avoir de lourdes conséquences sur la vie familiale, professionnelle et sociale.

En France, l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde est de 8,73 cas pour 100 000 habitants, la prévalence est de 0,31%.⁽²⁾

La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge mais elle apparaît surtout entre 40 et 60 ans et elle touche quatre fois plus la femme que l'homme. Cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans.

B. Les facteurs de risque

1. Les facteurs génétiques

Le marqueur génétique de la polyarthrite rhumatoïde le plus significatif est une région du gène HLA-DRB1, il a été découvert en 1978 par Peter Stastny.

Les molécules HLA-DR sont exprimées à la surface des macrophages et des lymphocytes B et sont formées d'une chaîne alpha non polymorphe et d'une chaîne bêta 1 polymorphe. Le polymorphisme de la chaîne bêta 1 est défini par la séquence du gène HLA-DRB1 qui permet de définir plusieurs centaines d'allèles.⁽³⁾ Certains de ces allèles sont associés à la polyarthrite rhumatoïde, il s'agit des allèles DRB1*0401, *0404, 0408 que l'on retrouve dans la population caucasienne, des allèles DRB1*0101 et 0102 dans le sud de l'Europe et en Inde, l'allèle DRB1*1001 dans la population espagnole, l'allèle DRB1*0405 dans la population japonaise, l'allèle DRB1*1404 chez les indiens Yakima.

Pour tous les allèles de susceptibilité, il existe une séquence d'acides aminés en position 70-74 de la chaîne HLA-DRB1 de la chaîne bêta de la molécule HLA-DR qui présente une grande homologie. Cette séquence ou épitope partagé est constituée de la succession d'un acide glutamique (Q) (ou, plus rarement d'une arginine (R) pour l'allèle DRB1*1001) en position 70, d'une lysine (K) ou d'une arginine (R) en position 71, d'une arginine (R) en position 72 et de deux alanines (A) en position 73 et 74.⁽⁴⁾

Le deuxième gène de susceptibilité de la polyarthrite rhumatoïde est le gène PTPN22, il est localisé sur le chromosome 1p13 et code pour une protéine tyrosine phosphatase non-receptor type 22 qui a pour rôle d'inhiber l'activation des lymphocytes T et B. Un polymorphisme de ce gène en position 1858 est associé à la

polyarthrite rhumatoïde.(5)

STAT4 est un gène qui code pour un facteur de transcription qui transmet des signaux induits par l'interleukine-12, l'IFN γ -1 et l'interleukine-23 (induction d'une immunité Th1). Il est également impliqué dans la différenciation optimale des lymphocytes T CD4⁺ Th17. Un haplotype de STAT4 (rs7574865) est associé à un risque accru de polyarthrite rhumatoïde.(6)

Le gène TRAF1 code pour une protéine intermédiaire dans la transduction induite par l'activation des TNRF-RI et II, ainsi que par le CD40. Le gène C5 code pour la protéine C5 du système du complément. Une variante génétique commune au niveau du locus TRAF1-C5 est associée à une augmentation du risque de polyarthrite rhumatoïde.(7)

2. Les facteurs hormonaux

La prédominance féminine de la polyarthrite rhumatoïde suggère que des facteurs hormonaux peuvent être impliqués dans le développement de la maladie.

La rémission clinique est très fréquente durant la grossesse. Pendant la grossesse, il y a une augmentation progressive des concentrations de progestérone et d'œstrogènes, à l'origine d'un décalage de la réponse immunitaire cellulaire de type Th1 vers Th2, entraînant une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10). Pendant le troisième trimestre de grossesse, il y a une augmentation du nombre de lymphocytes Treg, à l'origine d'une synthèse importante de cytokines anti-inflammatoires.

Dans la période du post-partum, il y a une recrudescence de la maladie, liée à la diminution de la production hormonale et à l'hyperprolactinémie.(8)

3. Les facteurs environnementaux

Le tabagisme est le principal facteur de risque environnemental de la polyarthrite rhumatoïde. Le tabac augmente le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde ACPA positive, le risque s'accroît significativement en présence d'un, et plus encore des deux allèles de l'épitope partagé. Ce risque est d'autant plus élevé que la consommation de tabac est importante et il persiste plusieurs années après l'arrêt de l'intoxication tabagique.

Le tabac influence également les manifestations extra-articulaires telles que les nodules ou encore la présence d'une pneumopathie.(9)

La présence d'une parodontite est associée à un risque accru de polyarthrite rhumatoïde et les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont plus de risque de développer une parodontite. *Porphyromonas gingivalis* est une bactérie responsable de parodontites. Elle possède une peptidylarginine deiminase (PAD), c'est une enzyme qui catalyse la citrullination.(10) Une infection chronique par *Porphyromonas gingivalis* est susceptible de s'accompagner de la citrullination des protéines du parodonte et peut entraîner une immunisation anti-citrulline chez des personnes génétiquement déterminés (HLA DR4 ou DR1).(11)

4. Les facteurs alimentaires

La consommation de café augmenterait modérément le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde séropositive.

La consommation régulière de thé et la consommation non excessive d'alcool seraient des facteurs protecteurs et diminueraient le risque de polyarthrite rhumatoïde.

La supplémentation en oméga-3 pourrait diminuer le risque de développement d'une polyarthrite rhumatoïde.(12)

C. Le début de la maladie

Dans la majorité des cas, la maladie débute par une oligo- ou polyarthrite distale, apparaissant progressivement et touchant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (en particulier la deuxième ou la troisième) ou interphalangiennes proximales et les avants-pieds. Dans certains cas, l'atteinte articulaire peut débiter par les genoux, les coudes ou les épaules. En général, les interphalangiennes distales ne sont pas atteintes. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique.

Les articulations touchées sont douloureuses et parfois légèrement gonflées, les doigts prennent alors un aspect en « fuseau ».

Les douleurs ont un rythme inflammatoire, c'est à dire qu'elles sont nocturnes, à l'origine de réveils la nuit, elles sont maximales le matin au réveil et elles entraînent un enraidissement articulaire nécessitant un dérouillage matinal supérieur à 30 minutes.

Des signes généraux sont fréquemment associés, il s'agit d'une altération discrète de l'état général, une fébricule, un amaigrissement et surtout une asthénie.

Dans certains cas, la polyarthrite rhumatoïde peut débiter par une polyarthrite aiguë fébrile accompagnée d'une altération importante de l'état général.

Les autres modes de début sont plus rares. Il peut s'agir d'une atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules. L'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde peut être précédée de plusieurs mois ou de plusieurs années d'une monoarthrite en particulier des poignets et des genoux. La polyarthrite rhumatoïde peut également prendre la forme initiale d'un rhumatisme palindromique, caractérisé par des accès généralement monoarticulaires, très inflammatoires, régressant spontanément en 24 ou 48 heures sans séquelles mais récidivants. La polyarthrite rhumatoïde peut également commencer par des polyarthralgies sans signes objectifs persistant pendant plusieurs mois. De façon exceptionnelle, la polyarthrite rhumatoïde peut

débuter par des manifestations extra-articulaires isolées ou apparaître à la suite d'un traumatisme articulaire.

Les ténosynovites sont fréquentes au début de la maladie, les localisations préférentielles sont les poignets et les chevilles.

D. Evolution de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde évolue progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires, en général au cours de poussées évolutives qui sont souvent entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Les rémissions surviennent surtout au début de la maladie et elles peuvent durer de quelques mois à plusieurs années. Les poussées peuvent être déclenchées par certains facteurs, notamment une infection, un traumatisme ou plus souvent un choc ou un conflit psychologique.

Cependant la polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène, l'évolution peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre. En général, l'atteinte articulaire s'étale sur de nombreuses années, mais il existe des formes sévères avec des destructions articulaires rapides à l'origine d'un handicap fonctionnel important et à l'opposé des formes bénignes pouvant guérir complètement ou entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle avec des déformations minimales ou inexistantes.

A la phase d'état, il y a une inflammation permanente au niveau des articulations touchées, ce qui entraîne une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale. Secondairement, apparaissent des lésions ligamentaires et ostéocartilagineuses et des déformations irréversibles. Toutes ces lésions entraînent un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques.

Les mains sont très fréquemment touchées et la maladie débute souvent par une atteinte de celles-ci. Les doigts sont le siège de déformations caractéristiques:

- la déviation ulnaire des doigts en « coup de vent »,

- la déformation en « col de cygne », qui touche plus particulièrement l'index et le médus,
- la déformation en « boutonnière »,
- la déformation en « maillet » ou « en marteau », qui est plus rare,
- l'aspect du pouce en Z, qui est lié à l'arthrite métacarpophalangienne,
- l'aspect en pouce adductus, secondaire à une arthrite trapézométacarpienne.

L'atteinte des poignets est fréquente, on retrouve une atteinte précoce de l'articulation radio-ulnaire inférieure, une luxation de la styloïde ulnaire et une arthrite radiocarpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe.

Les pieds sont très souvent atteints. La maladie débute souvent par des arthrites métatarsophalangiennes, qui entraînent de façon progressive un avant-pied plat puis rond avec une subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens.

On retrouve également de façon fréquente mais souvent plus tardive des arthrites talonaviculaires et sous-taliennes. Elles sont très douloureuses, gênent la marche et contribuent à l'affaissement de l'arche plantaire interne.

Plus rarement, on retrouvera une atteinte tibiotarsienne, celle-ci est douloureuse et source d'instabilité.

L'atteinte fréquente des genoux est caractérisée par une arthrite qui prédomine dans le compartiment fémorotibial externe. Parfois, il peut y avoir un kyste du creux poplité qui peut se rompre et donner un tableau pseudophlébitique mais se compliquant rarement de compression veineuse.

Les épaules sont souvent touchées également par la maladie, cette atteinte se traduit initialement par une synovite scapulohumérale et souvent une bursite sous-deltoïdienne entraînant des lésions cartilagineuses puis osseuses ainsi que des lésions périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs.

L'atteinte des coudes est moins fréquente, elle est accompagnée de douleurs à la flexion.

Il existe d'autres atteintes de fréquence plus ou moins élevée.

La coxite rhumatoïde est relativement rare, cette localisation est grave au niveau

fonctionnel et elle est en général peu accessible aux traitements aussi bien locaux que généraux.

Le rachis cervical peut également être touché, mais surtout dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères. L'atteinte la plus classique est l'arthrite de la charnière cervico-occipitale, on peut retrouver une arthrite occipitoatloïdienne et surtout atloïdoaxoïdienne, celle-ci peut se traduire par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdoaxoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et qui est souvent asymptomatique. Cette lésion peut être à l'origine d'une compression médullaire cervicale haute. L'atteinte du rachis cervical moyen ou bas est rare.

L'atteinte des articulations temporomandibulaires, sternoclaviculaires, manubriosternales ou cricoaryténoïdiennes sont rares.

Le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais atteints.

A la phase d'état de la maladie, les ténosynovites sont quasiment constantes, elles sont essentiellement présentes au niveau de la main, elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses. On les retrouve fréquemment au niveau des pieds également, elles favorisent la douleur et les déformations.

E. Les manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires sont rarement présentes au début de la maladie, elles peuvent survenir au cours de l'évolution de celle-ci. Elles traduisent le caractère systémique de la polyarthrite rhumatoïde.

1. Les signes généraux

L'asthénie est fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde. On retrouve parfois une fébricule ou un amaigrissement dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères en poussée.

2. Les nodules rhumatoïdes

Les nodules rhumatoïdes sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont le plus souvent absents au début de la maladie et apparaissent après quelques années d'évolution, généralement dans les polyarthrites rhumatoïdes séropositives.

Ce sont des nodules sous-cutanés, le plus souvent mobiles, indolores, arrondis ou polylobés. Ils sont souvent stables, mais leur taille peut augmenter progressivement ou plus rarement diminuer voire disparaître spontanément. Ils siègent principalement sur les coudes, les doigts, l'occiput et le dos. Mais on peut également les trouver au niveau du cuir chevelu, des chevilles, des tendons d'Achille et du sacrum. Des localisations viscérales sont rares.(13)

3. La vascularite rhumatoïde

La vascularite rhumatoïde est rare, en effet elle toucherait 1% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle est plus fréquente chez l'homme, chez les personnes ayant un taux de facteur rhumatoïde élevé, dans les polyarthrites rhumatoïdes érosives et nodulaires. Elle est souvent accompagnée d'autres atteintes extra-articulaires.

Elle peut être à l'origine de nombreuses manifestations cutanées, en particulier des infarctus péri-unguéaux, d'ulcères à l'emporte-pièce, de purpura volontiers nécrotique, des lésions de gangrène distale, de livedo. Un *Pyoderma gangrenosum* ou un *Erythema elevatum diutinum* sont beaucoup plus rares.

On peut également retrouver des atteintes neurologiques, principalement des manifestations de neuropathie périphérique à type de multinévrites sensitivo-motrice d'apparition brutale qui peuvent évoquer un tableau de périartérite noueuse. Elles entraînent des paresthésies, un déficit moteur, une aréflexie puis une amyotrophie. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle, elle est à l'origine de syndromes déficitaires centraux ou de crises comitiales.

L'atteinte digestive accompagne souvent les manifestations neurologiques. On peut retrouver des lésions de perforation des organes creux comme l'estomac ou le colon. La survenue de colites ischémiques voire d'infarctus mésentérique est possible.

Les autres manifestations possibles sont les atteintes oculaires, elles sont relativement fréquentes, en particulier la sclérite, les atteintes rétiniennes sont exceptionnelles. L'atteinte des reins est rare.(14)

4. Les manifestations respiratoires

Les facteurs qui prédisposent aux manifestations respiratoires sont le sexe masculin, la sévérité des lésions articulaires, la forte séropositivité en particulier les anticorps anti-peptides citrullinés et les nodules rhumatoïdes.

On retrouve des manifestations pleurales symptomatiques dans 3 à 5% des cas. Il peut s'agir d'épanchement aigu récent, uni- ou bilatéral, il est souvent contemporain d'une poussée articulaire. On pourra retrouver un empyème aseptique, qui est la résultante d'épanchements récidivants et chronicisés. Des pachypleurites constituées de fibrose pleurale sans épanchement liquidien ont été décrites, elles peuvent être responsables d'un syndrome restrictif mais elles sont exceptionnellement symptomatiques.

Des nodules pulmonaires peuvent également être retrouvés, ils sont de nombre et de taille variables, ils prédominent au niveau des lobes supérieurs et dans les régions sous-pleurales et ils précèdent parfois la polyarthrite rhumatoïde. Seules leurs complications sont symptomatiques, les complications sont une nécrose et une excavation dans la plèvre à l'origine de pleurésie, un pneumothorax ou un pyothorax, une excavation et une fistulisation dans les bronches à l'origine d'hémoptysies, une greffe aspergillaire ou à mycobactéries.

Des atteintes des voies respiratoires bronchiques et bronchiolaires sont possibles. La manifestation la plus précoce est la bronchiolite folliculaire, elle est en général asymptomatique. La bronchiolite constrictive pure étendue est une forme grave mais exceptionnelle. La maladie évoluée des voies aériennes distales se manifeste par l'apparition d'une maladie obstructive bronchique, elle évolue lentement,

cliniquement, elle associe une dyspnée, des épisodes de bronchospasme et d'infections bronchiques.

Différents tableaux de pneumopathies infiltrantes diffuses sont possibles. La forme aiguë ou suraiguë constitue un tableau de pneumopathie hypoxémiante sévère et doit être prise en charge en soins intensifs. La forme subaiguë ou pneumopathie organisée présente un tableau clinique souvent bruyant, pseudogrippal fébrile avec des opacités alvéolaires multifocales et fluctuantes. Il existe également des formes chroniques.(15)

5. Les manifestations hématologiques

L'anémie rhumatoïde est fréquente, elle est la conséquence du syndrome inflammatoire. Cette anémie est en générale légère à modérée, normochrome, normocytaire, ou plus rarement microcytaire et arégénérative. Elle est assez souvent accompagnée d'une thrombocytose. Le taux de transferrine sérique est normal ou diminué et la ferritinémie est normale ou élevée. L'anémie rhumatoïde est la plus fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde mais d'autres types d'anémies peuvent être retrouvées.(16)

Le syndrome de Felty se définit par la triade polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie. Il est rare, il touche environ 1% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en général après plusieurs années d'évolution de la maladie. En raison de la neutropénie, le risque infectieux est augmenté, ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital.(17)

La leucémie à grands lymphocytes à grains ou pseudo-syndrome de Felty est constituée d'une prolifération d'un clone cellulaire appartenant, soit à la lignée lymphocytaire T et ayant le phénotypage CD3+, CD8+, CD57+, CD56-, soit aux cellules *Natural Killer* CD3-, CD16+, CD56+.(18) Une neutropénie chronique souvent profonde est très souvent présente, la splénomégalie est assez fréquente, l'hépatomégalie est plus rare. La neutropénie est à l'origine d'infections récidivantes, ce sont principalement des infections dermatologiques, ORL, génito-urinaires ou bronchopulmonaires, le plus souvent bactériennes, les infections virales sont rares et les infections opportunistes exceptionnelles.(19)

6. Les atteintes rénales

Plusieurs types de glomérulonéphrites peuvent survenir au cours de la polyarthrite rhumatoïde, notamment la glomérulonéphrite mésangiale et la glomérulonéphrite extramembraneuse qui sont les plus fréquentes, la glomérulonéphrite segmentaire nécrosante à croissants est beaucoup plus rare.

L'amylose AA est une amylose secondaire à une inflammation chronique, elle est caractérisée par des dépôts extracellulaires de fibrilles de protéine AA. Elle touche 5 à 10% des patients mais son expression clinique est rare. Le rein est la localisation clinique la plus fréquente, les manifestations au niveau de celui-ci sont une protéinurie progressive allant jusqu'au syndrome néphrotique et une insuffisance rénale progressive. L'hématurie microscopique est rare, l'hypertension artérielle est possible. D'autres organes peuvent être atteints comme le foie, la rate, le tube digestif, le cœur ou les glandes exocrines.(20)

7. L'ostéoporose

La polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation de la fréquence de l'ostéoporose systémique et du risque de fracture. Toutes les fractures sont plus fréquentes, en particulier celles de la hanche, des vertèbres et du bassin, il existe une exception, la fracture du poignet qui n'est pas augmentée. La diminution de la densité osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoïde est un déterminant important du risque fracturaire, la maladie multiplie par deux le risque d'ostéoporose densitométrique. L'inflammation a un rôle essentiel dans l'ostéoporose de la polyarthrite rhumatoïde.(21)

8. Les manifestations psychiatriques

Des troubles anxio-dépressifs peuvent être retrouvés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les manifestations les plus fréquentes sont les attaques de panique, la faible estime de soi et les idéations suicidaires. Une autre manifestation

psychiatrique possible est la dépression, elle diminue la qualité de vie des patients et augmente le risque suicidaire. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la qualité du sommeil est altérée à cause d'une fragmentation du sommeil et serait associée à une exacerbation de la perception de la douleur et à une activité plus marquée de la maladie. La privation partielle de sommeil majore la fatigue, la dépression, l'anxiété et la douleur chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Plus de la moitié des patients se plaignent de fatigue.(22)

9. Les autres manifestations extra-articulaires

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde. Le phénomène de Raynaud peut être présent au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque cardio-vasculaire et un facteur de risque de lymphome.

II. Diagnostic

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde devra être le plus précoce possible car, au stade débutant, le traitement a plus de chance d'être efficace.

Le diagnostic positif de la polyarthrite rhumatoïde débutante n'est pas simple, il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, immunobiologiques et, dans certains cas, radiographiques.

La démarche diagnostique du clinicien doit comporter trois grandes étapes, la première consiste à identifier un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une polyarthrite rhumatoïde. La deuxième étape est d'éliminer un autre rhumatisme inflammatoire et enfin la dernière étape est de rechercher les facteurs prédictifs de sévérité.(23)

A. Diagnostic clinique

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde au début est avant tout clinique, il repose sur un faisceau d'arguments dont beaucoup sont tirés de l'interrogatoire minutieux ou de l'examen clinique.

Une écoute attentive du malade est indispensable, son interrogatoire est essentiel pour préciser les éléments qui ont précédé ou accompagné le début du rhumatisme inflammatoire, ainsi l'existence d'un traumatisme psycho-affectif dans les mois précédant le début des troubles articulaires ou l'apparition des signes au décours d'une grossesse sont de bons arguments en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde au début. Un traumatisme physique peut également être retrouvé dans les rares cas de polyarthrite rhumatoïde post-traumatique. Il faut également rechercher l'existence d'une première poussée articulaire, survenue quelques mois ou année avant, voire dans l'enfance, qui met sur la piste d'un rhumatisme inflammatoire. La présence d'antécédents familiaux de rhumatismes inflammatoires et notamment de polyarthrite rhumatoïde est à considérer.(24)

Comme nous l'avons vu précédemment, les tableaux cliniques inaugurant une polyarthrite rhumatoïde sont multiples, ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie.

B. Diagnostic biologique

1. Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire non spécifique est présent dans 90% des cas, avec une augmentation de la vitesse de sédimentation et/ou de la protéine C réactive (CRP).

L'électrophorèse des protéines objective parfois une augmentation des alpha 2- et des gamma-globulines.

On retrouve parfois une anémie modérée d'origine inflammatoire, il peut s'associer une anémie hémorragique en rapport avec une lésion digestive chronique.

On note parfois une hyperleucocytose avec polynucléose, une hyperéosinophilie et aussi une hyperthrombocytose.(25)

2. Facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde est un auto-anticorps dirigé contre le fragment Fc (la partie constante) des immunoglobulines G, il peut être de différentes classes (IgM, IgA, IgG, IgE et IgD) mais en pratique quotidienne, on ne s'intéresse en général qu'aux IgM anti-IgG. L'utilité du facteur rhumatoïde dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde a été bien établie, on peut le détecter chez 60 à 80% des patients atteints. Cependant, il peut être retrouvé dans d'autres pathologies auto-immunes (notamment dans le syndrome de Gougerot-Sjögren ou le lupus systémique), dans certaines pathologies non auto-immunes (y compris les maladies infectieuses) et chez les sujets sains. La présence de facteur rhumatoïde n'est pas synonyme de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de la recherche de facteur rhumatoïde doivent être interprétés en fonction du contexte clinique et du titre. Le dosage du facteur rhumatoïde peut être utile dans le diagnostic différentiel et le pronostic des patients atteints d'arthrite car une production persistante de facteur rhumatoïde à des niveaux élevés est typique de la polyarthrite rhumatoïde et représente un signe de progression de la maladie. La présence de facteur rhumatoïde peut également précéder l'apparition de la maladie.(26)

3. Les anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA)

Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des protéines exprimant des résidus de citrulline, la citrulline résulte de la transformation de résidus d'arginine par une peptidyl arginine déiminase.

Les anticorps anti-peptide citrulliné sont les anticorps les plus spécifiques connus comme marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde.

Les ACPA sont hautement prédictifs de l'évolution d'une arthrite indifférenciée vers une polyarthrite rhumatoïde, ils peuvent précéder de plusieurs années l'expression clinique de la maladie, l'apparition des ACPA après le début clinique de la maladie est rare. Leur détection précoce est associée à des formes plus sévères et destructives de polyarthrite rhumatoïde.

Ils peuvent être présents dans 5% des lupus, 2 à 15% des rhumatismes psoriasiques, 7 à 10% des Sjögren primitifs, 2 à 6% des cirrhoses biliaires primitives, 10 à 18% des hépatites auto-immunes de type 1 et dans 32 à 37% des tuberculoses actives pulmonaires.(27,28)

4. Le liquide synovial

L'analyse du liquide synovial montre son caractère inflammatoire, il est riche en cellules et est constitué principalement de polynucléaires neutrophiles, parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut trouver du facteur rhumatoïde dans le liquide synovial, mais en général, il est également présent dans le sang.

C.Diagnostic radiologique

1. Les radiographies

En cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde débutante, un bilan radiographique de base doit être demandé comprenant des radiographies des poignets de face en incidence postéro-antérieure, des mains de face en incidence antéro-postérieure et de trois quarts, des avant-pieds de face et de trois quarts.(29)

Il faudra rechercher la présence d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. Cependant, le plus souvent les modifications radiographiques

surviennent secondairement. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence.

2. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM est l'examen de référence dans le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde débutante.

L'IRM permet un diagnostic précoce des synovites, ténosynovites et érosions osseuses, elle permet également de révéler l'œdème osseux qui est considéré comme un stade pré-érosif.(29)

L'IRM est plus sensible que l'examen clinique et que les radiographies standards pour détecter précocement la présence de synovites et elle est plus sensible que les radiographies standards pour la détection précoce des érosions osseuses.(30)

Elle a également une valeur pronostique en détectant précocement les formes agressives de polyarthrite rhumatoïde, caractérisées par des synovites importantes, de nombreuses érosions osseuses et surtout un œdème osseux extensif.

L'accessibilité difficile et le coût élevé limitent l'utilisation de l'IRM.(31)

3. L'échographie

L'échographie permet de diagnostiquer les synovites, les ténosynovites, les bursites et, plus difficilement, les érosions osseuses. Mais elle ne permet pas la détection de l'œdème osseux.

La détection précoce de la présence de synovite est plus sensible par échographie que par l'examen clinique ou les radiographies standards. L'échographie est également supérieure aux radiographies dans la détection des érosions osseuses mais elle est moins performante que l'IRM.

L'échographie est facilement accessible et peu coûteuse mais elle est confrontée au problème de reproductibilité, le type de machine utilisée et l'expérience de l'échographe sont des facteurs à prendre en compte.(32)

D. Le diagnostic différentiel

1. Monoarthrites et polyarthrites d'origine infectieuse

Devant une monoarthrite chronique, une arthrite infectieuse notamment à mycobactéries tuberculeuses ou atypiques doit être éliminée par étude cytologique et bactériologique du liquide synovial et éventuellement par biopsie synoviale.

Les polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne sont rares mais graves.

Les septicémies à streptocoque, staphylocoque, voire à autres germes sont des diagnostics à éliminer d'urgence même en l'absence de porte d'entrée et surtout s'il s'agit d'un terrain immunodéprimé. Une endocardite doit être recherchée par un examen clinique attentif et par échographie transœsophagienne en cas de doute.

La brucellose est moins fréquente actuellement mais elle doit être évoquée chez les sujets exposés.

La polyarthrite gonococciques est classique, il faut y penser devant une polyarthrite aiguë fébrile pouvant s'accompagner de ténosynovites survenant chez un sujet jeune.

La maladie de Lyme doit être évoquée dans les zones d'endémie, le diagnostic est confirmé par la sérologie.

La syphilis secondaire est exceptionnelle, elle peut se traduire par une polyarthrite subaiguë migratrice.

Les polyarthrites infectieuses d'origine virale sont caractérisées par un liquide synovial à prédominance lympho-monocytaire.

Les polyarthrites de l'hépatite A ou B surviennent pendant la période pré-ictérique et dans la majorité des cas, les signes articulaires régressent au moment où l'ictère apparaît. Devant toute polyarthrite aiguë, un dosage des transaminases doit être réalisé, les sérologies de l'hépatite A ou B permettent le diagnostic.

L'infection par le virus de l'hépatite C est plutôt à l'origine de polyarthralgies inflammatoires mais elle peut être parfois à l'origine d'une véritable polyarthrite non érosive.

Une infection par le VIH peut être à l'origine de polyarthralgies parfois hyperalgiques ou une oligoarthrite avec parfois fièvre et myalgie. Elle doit être évoquée chez le sujet à risque.

L'infection par le HTLV 1 peut donner un tableau de polyarthrite inflammatoire.

La rubéole et plus rarement les oreillons ou la mononucléose infectieuse, notamment chez l'adulte, peuvent donner une polyarthrite d'évolution spontanément régressive.

Les parvoviroses B19 donnent souvent un tableau de polyarthralgie voire d'oligo- ou de polyarthrite. Le diagnostic est confirmé par la sérologie.

Les polyarthrites infectieuses d'origine parasitaire sont pratiquement absentes en France. Quand il y a une hyperéosinophilie, on évoque le diagnostic de polyarthrite aiguë parasitaire, notamment filarienne.

2. Les connectivites

Dans le lupus érythémateux disséminé, les manifestations articulaires sont quasiment constantes et souvent révélatrices, on peut retrouver des polyarthralgies ou des oligo- ou polyarthrites. Il faudra rechercher les autres signes de la maladie lupique et demander la recherche d'anticorps antinucléaire et surtout anti-ADN natif qui sont spécifiques de la maladie.

Les polyarthralgies inflammatoires sont fréquentes dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, une polyarthrite est beaucoup plus rare. Le diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde est souvent difficile car le syndrome de Gougerot-Sjören peut être secondaire et associé à une polyarthrite rhumatoïde et le facteur rhumatoïde est souvent positif dans ce syndrome.

La sclérodémie systémique et les connectivites mixtes peuvent être à l'origine d'un tableau clinique de polyarthrite proche de celui de la polyarthrite rhumatoïde.

3. Les vascularites

Certaines vascularites systémiques et en particulier celles associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) peuvent être à l'origine de polyarthralgies et d'oligo- ou polyarthrites, ces manifestations peuvent parfois être révélatrices. Il faut rechercher des manifestations ORL, cutanées, pulmonaires et rénales pour pouvoir orienter le diagnostic.

4. Les autres rhumatismes inflammatoires

Les spondyloarthrites rassemblent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme des entérocolopathies chroniques, l'arthrite réactionnelle et les spondyloarthrites indifférenciées. Elles peuvent avoir un tableau de rhumatisme inflammatoire périphérique, avec une oligoarthrite ou plus rarement une polyarthrite asymétrique qui prédomine sur les grosses articulations, en particulier aux membres inférieurs, ce tableau peut être isolé ou associé à des signes d'enthésopathie et/ou d'atteinte pelvirachidienne. Il faut rechercher à l'interrogatoire, à l'examen clinique et dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondyloarthrite (des douleurs rachidiennes ou du bassin d'horaire inflammatoire et/ou un enraidissement, des talalgies, une dactylite, une maladie inflammatoire

chronique de l'intestin, une uvéite, un psoriasis, une diarrhée, une urétrite, des antécédents familiaux). Une radiographie et surtout une IRM des articulations sacro-iliaques doivent être réalisées. Les spondyloarthrites sont fortement liées à l'antigène HLA B27.

La pseudo-polyarthrite rhizomélique pose le problème de diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde à début rhizomélique du sujet âgé. L'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalies immunologiques, la présence de myalgies, l'amélioration des symptômes par une corticothérapie faible dose orientent vers une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

D'autres rhumatismes inflammatoires plus rares peuvent parfois être évoqués comme la polyarthrite œdémateuse du sujet âgé, un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique, une maladie de Whipple, un purpura rhumatoïde, des rhumatismes intermittents (dont le rhumatisme palindromique qui peut évoluer vers une authentique polyarthrite rhumatoïde, les arthrites à éosinophiles ou la maladie périodique), une sarcoïdose, une maladie de Behçet ou une amylose primitive.

5. Les arthropathies métaboliques

La présence d'un tophus, d'une hyperuricémie et surtout de microcristaux d'acide urique à l'examen du liquide synovial doivent être recherchées pour éliminer une goutte polyarticulaire chez des patients présentant un terrain prédisposé.

Chez le sujet âgé, le diagnostic de chondrocalcinose doit être éliminé, pour cela on vérifie l'absence d'incrustation calcique du cartilage par radiographie et on ne doit pas retrouver de microcristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide synovial.

6. L'arthrose

L'arthrose érosive, notamment digitale, peut être accompagnée de poussées congestives pouvant évoquer une polyarthrite rhumatoïde.

7. Les rhumatismes post-streptococciques

Le rhumatisme articulaire aigu et le rhumatisme post-streptococcique sont exceptionnels.

E. Les critères de classification ACR/EULAR 2010

Des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde avaient été publiés en 1987 par le collège américain de rhumatologie (ACR). Mais ces critères étaient devenus obsolètes et en 2010, la collaboration entre le collège américain de rhumatologie et la ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) a abouti à la publication des nouveaux critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde ACR/EULAR 2010, qui peuvent être utilisés pour un diagnostic précoce.(33)

Les patients éligibles pour ces critères doivent avoir au moins une articulation avec synovite cliniquement certaine (gonflement) et cette synovite ne doit pas être mieux expliquée par une autre pathologie.

Ces critères sont composés de 4 types de domaines qui sont le type (petite ou grosse) et le nombre d'articulations atteintes, les auto-anticorps (facteur rhumatoïde et ACPA) en fonction de leur présence et de leur taux faible ou élevé, les marqueurs biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation et CRP) et la durée des symptômes.

Les patients sont classés comme ayant une polyarthrite rhumatoïde si le score est supérieur ou égal à 6/10. (Tableau 1)

Tableau 1. Critères 2010 du Collège américain de rhumatologie (ACR) et de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) de classification de la polyarthrite rhumatoïde.

A. Articulations atteintes	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)	2
4-10 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)	3
>10 articulations	5
B. Sérologie	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR positif à taux faible ou ACPA positif à taux faible	2
FR positif à taux élevé ou ACPA positif à taux élevé	3
C. Marqueurs d'inflammation	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1
D. Durée des symptômes	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Patients éligibles pour la classification : au moins une articulation avec synovite cliniquement certaine (gonflement) ; synovite(s) non expliquée(s) par une autre pathologie.	
Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde : calculer les scores des items A à D : un score ≥ 6/10 est nécessaire pour classer le patient comme atteint de Polyarthrite rhumatoïde certaine.	

Les patients présentant des érosions typiques de polyarthrite rhumatoïde sur des radiographies standards doivent être classés comme ayant une polyarthrite rhumatoïde même si le score est inférieur à 6/10.

Partie 2 Les traitements conventionnels

Il existe deux types de thérapeutiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, d'une part, des thérapeutiques à visée symptomatique, et d'autre part, des traitements de fond, qui ont pour but de freiner ou d'arrêter l'évolution de la maladie.

I. Les traitements de fond

Un traitement de fond doit être mis en place dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé, en effet, l'instauration précoce d'un traitement de fond dans une polyarthrite débutante donne de meilleurs résultats.

L'objectif du traitement de fond est d'obtenir la rémission clinique ou à défaut, un faible niveau d'activité de la maladie afin de prévenir la destruction articulaire, le handicap fonctionnel et les complications systémiques de la maladie.

A. Stratégies thérapeutiques

Le traitement de fond préconisé en première intention est le méthotrexate en monothérapie.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate (MT), un traitement par léflunomide (LEF) ou par sulfasalazine (SSZ) peut être mis en place.

En attendant l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être envisagée, elle sera diminuée le plus rapidement possible et ne dépassera pas une période de six mois si possible.

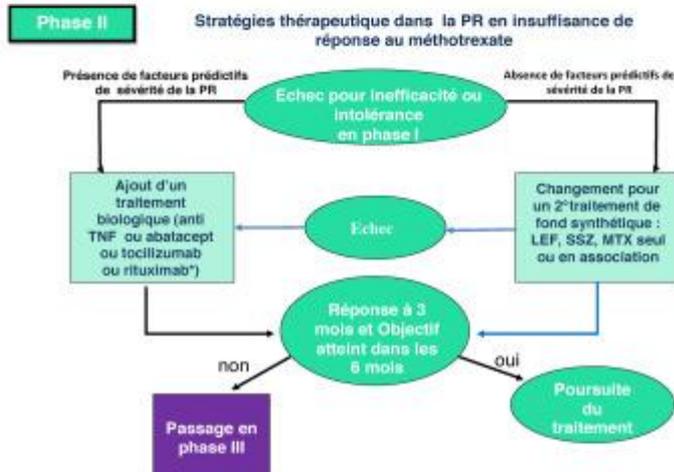
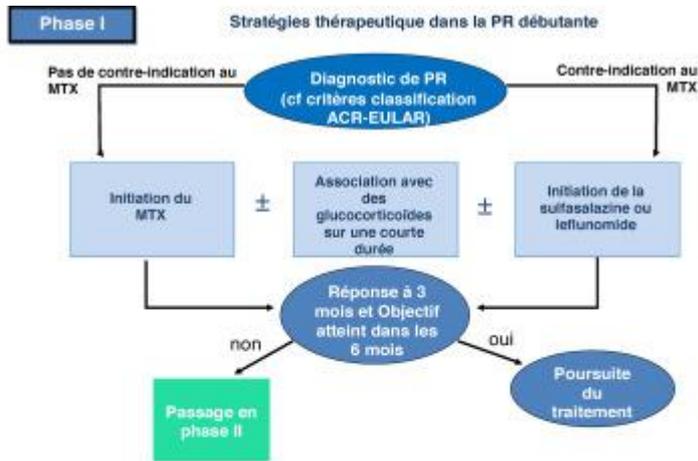
Un ajustement du traitement doit être réalisé s'il n'y a pas d'amélioration dans les trois mois qui suivent la mise en route du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après six mois de traitement.

Si le patient ne présente pas de facteurs de mauvais pronostic (qui sont une atteinte structurale, une activité clinique et/ou biologique élevée, un taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA), il y a deux possibilités, soit une rotation pour un autre traitement de fond synthétique en monothérapie (léflunomide ou sulfasalazine), soit une association de traitement de fond synthétiques (notamment l'association méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine). En cas d'échec ou de contre-indication, une biothérapie doit être envisagée.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'ajout d'une biothérapie peut être proposé.

En cas d'échec à un premier biomédicament, il faudra utiliser un autre biomédicament.

L'utilisation d'un biomédicament se fera de préférence en association avec un traitement de fond synthétique, en particulier le méthotrexate, mais l'association au léflunomide et à la sulfasalazine est également possible (Figure 1).



Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

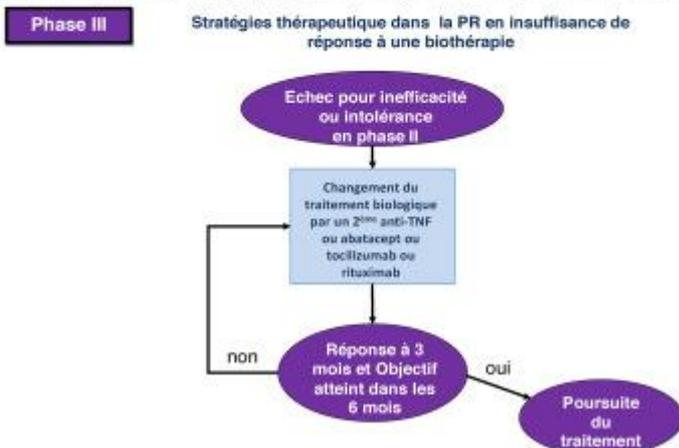


Figure 1. Algorithme de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde selon les recommandations de la société française de rhumatologie

En cas de rémission persistante, sur une période d'au moins six mois, et après arrêt des corticoïdes ou décroissance à une dose inférieure ou égale à 5 mg/jour, une décroissance du biomédicament est envisageable, il ne faudra pas l'arrêter brutalement car ceci expose à un risque élevé de rechute. En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond synthétiques est également envisageable.(34)

B. Les traitements de fonds conventionnels

1. Le méthotrexate

Mécanisme d'action :

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, il inhibe de façon non spécifique la dihydrofolate réductase, enzyme qui catalyse la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, et la thymidylate synthétase. Il bloque ainsi la synthèse des bases puriques, l'adénine et la guanine, et d'une base pyrimidique, la thymidine, qui sont des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire.(35)

L'inhibition enzymatique aboutit à la libération d'adénosine, celle-ci possède une action anti-inflammatoire et exerce un effet modulateur sur les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes. Le méthotrexate a également des effets sur les cytokines, *in vitro*, il inhibe l'activité de l'IL-1 et de l'IL-6, il a un effet inhibiteur sur les récepteurs solubles de l'IL-2 et les récepteurs solubles P55 du TNF, et il augmenterait l'expression génique d'une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10. Le méthotrexate possède aussi une activité immunosuppressive, *in vitro*, il a montré sa capacité de diminution de synthèse des IgM et du facteur rhumatoïde ainsi qu'une inhibition de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T. La rapidité d'action du méthotrexate fait supposer un effet anti-inflammatoire, il réduit le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et l'activation des macrophages, il exerce un effet anti-angiogénique, il diminue la production de leucotriènes B4, il inhibe la production d'ions superoxyde et il est capable de diminuer l'activité d'enzymes protéolytiques et notamment les métalloprotéases.(36)

Posologie :

Il est recommandé de débiter un traitement par méthotrexate à la dose de 10 à 15 mg par semaine *per os*, avec une augmentation rapide des doses pour atteindre une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (le plus souvent entre 15 et 25 mg/semaine), cette dose doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines. En cas d'intolérance ou de réponse insuffisante, on peut envisager un passage à la voie sous-cutanée.

Une supplémentation en acide folique d'au moins 5 mg/semaine est recommandée, son administration doit être faite à distance de la prise de méthotrexate.(34)

Contre-indications :

L'insuffisance hépatique ou rénale sévère, l'alcoolisme, une anémie ou une leucopénie ou une thrombopénie sévères, les infections aiguës ou chroniques sévères (en particulier à VIH), la grossesse et l'allaitement contre-indiquent l'utilisation du méthotrexate. L'association du méthotrexate avec le vaccin anti-amarile, le probénécide, le triméthoprime, la phénylbutazone et l'acide acétylsalicylique à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires et lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine sont contre-indiquées.(37,38)

Effets indésirables :

Le méthotrexate peut être à l'origine de nombreux effets indésirables et c'est la première cause d'arrêt du traitement. Il peut entraîner des effets indésirables digestifs avec notamment des stomatites ulcéreuses, des nausées des douleurs abdominales, des ulcérations digestives et des perforations intestinales. Des atteintes hématologiques sont possibles et on peut retrouver des agranulocytoses, des thrombopénies ou des anémies.(39) La cytolysé hépatique est l'anomalie hépatique la plus fréquente, elle disparaît généralement à l'arrêt du traitement, la fibrose hépatique et la cirrhose sont rares.(40) Les pneumopathies d'hypersensibilité au méthotrexate sont rares mais elles peuvent être graves et parfois entraîner le décès du patient, il n'y a pas de relation avec la dose et la durée de traitement mais elles surviennent principalement dans la première année de traitement, le tableau

clinique associe une dyspnée, une toux sèche et de la fièvre.(41) Le méthotrexate peut provoquer des insuffisances rénales et des nécroses tubulaires. Des atteintes cutanées sont possibles comme de l'acné, des ecchymoses, des ulcérations et des troubles de la cicatrisation. Le méthotrexate peut diminuer la résistance aux infections et peut être à l'origine d'une photosensibilisation, d'alopécie, d'irritations oculaires, de convulsions, d'ostéoporose, de diabète, de nécroses des tissus mous et osseuses, d'arthralgies et d'anaphylaxie.(39) Des lymphomes peuvent survenir sous méthotrexate.(42)

Le méthotrexate est tératogène et mutagène.

Avant la mise en route d'un traitement par méthotrexate chez une femme en âge de procréer, il faudra s'assurer de l'absence de grossesse et il lui faut une contraception efficace. La contraception doit être poursuivie au moins jusqu'à la fin du traitement et une conception est possible dès l'arrêt de la contraception.(43)

Avant de débiter un traitement chez un homme, on pourra proposer une conservation du sperme. Chez l'homme, il est préférable d'attendre au moins 3 mois entre l'arrêt du méthotrexate et une conception. En cas de traitement paternel au cours de la grossesse, il est conseillé aux couples, par précaution, d'utiliser des préservatifs dans les 24 heures qui suivent la prise du méthotrexate.(44)

2. Le léflunomide

Mécanisme d'action :

Le léflunomide est rapidement transformé en métabolite actif, le A771726, qui exerce un effet immuno-modulateur. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T activés par inhibition de l'activité tyrosine kinase bloquant la transition des cellules en cycle G0 en phase G1 et surtout en inhibant la dihydro-orotate-déshydrogénase, entraînant l'inhibition de la synthèse de novo des pyrimidines, ce qui bloque le cycle cellulaire des cellules en multiplication. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il y a également une diminution de l'expression synoviale de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1), de l'IL-1 et des métalloprotéases.(36)

Posologie :

La posologie du léflunomide est 20 mg/jour, la dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant trois jours n'est plus recommandée car elle est fréquemment mal tolérée.(45)

Contre-indications :

Le léflunomide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, au principal métabolite actif le tériflunomide ou à l'un des excipients, d'insuffisance hépatique, d'état d'immunodéficience grave, de dysfonction médullaire grave, ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie, ou de thrombopénie d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde, d'infections graves, d'insuffisance rénale modérée et d'hypoprotéïnémie sévère.

Le léflunomide est également contre-indiqué pendant la grossesse. Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement. En cas de désir de grossesse, soit une période d'attente de deux ans après l'arrêt du traitement est nécessaire avant la conception (avant de débuter une grossesse, il faudra vérifier que la concentration en A771726 est inférieure à 0,02 mg/l sur deux dosages plasmatiques séparés d'au moins 14 jours), soit une procédure de wash-out peut être mise en place, elle permet d'accélérer l'élimination du A771726. La procédure de wash-out consiste en l'administration de 8 grammes de colestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours ou de 50 grammes de charbon activé en poudre 4 fois par jour pendant 11 jours. A la suite du wash-out, il faut contrôler la concentration plasmatique du A771726 sur deux prélèvements séparés d'au moins 14 jours, si la concentration est inférieure à 0,02 mg/l sur les deux prélèvements, il faut attendre un mois après le deuxième dosage pour envisager la conception, si l'un des dosages est supérieur, il faut recommencer la procédure de wash-out et les deux dosages. Chez l'homme, une contraception efficace est également nécessaire pendant le traitement, en cas de souhait de procréation, une procédure de wash-out suivi des deux dosages doit être réalisée, il faudra attendre au moins trois mois après le deuxième dosage pour concevoir. Le léflunomide est aussi contre-indiqué avec l'allaitement.(46)

Une fiche d'information (annexe 1) à destination des patients sur les risques de malformations congénitales est mise à disposition par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le léflunomide sont une augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale, douleurs abdominales, accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, éruption, prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation

de la CPK, anorexie, amaigrissement, asthénie, réactions allergiques modérées et élévation des paramètres hépatiques.(47)

En 2013, l'ANSM rappelait aux médecins prescripteurs les risques les plus importants pouvant être entraînés par le léflunomide, il peut exposer à de très rares cas d'atteinte hépatique sévère pouvant être fatale, de rares cas de pancytopenie et d'éosinophilie, de très rares cas d'agranulocytose et de rares cas d'infections sévères non contrôlées (sepsis) pouvant être fatales.(46)

3. La sulfasalazine

Mécanisme d'action :

La sulfasalazine est constituée d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique, relié par un pont azoïque à un sulfamide, la sulfapyridine. Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu, la molécule active dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est la sulfapyridine.

La sulfasalazine pourrait agir au niveau du tube digestif en induisant une diminution des immunoglobines A sécrétoires. *In vitro*, il a été montré une inhibition de l'activité *natural-killer* et une diminution du chimiotactisme des polynucléaires.(48)

Posologie :

La posologie usuelle est de 3 grammes par jour, cette posologie sera atteinte progressivement, le traitement sera débuté par 500 mg par jour et sera augmenté de 500 mg toutes les semaines. La posologie sera diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.(34,45)

Contre-indications :

La sulfasalazine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides, aux salicylés ou à l'un des composants, de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de porphyrie intermittente aigue et variegata.(49)

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (nausées, dyspepsie, anorexie) et de façon moins fréquente les éruptions cutanées. On retrouve également des manifestations hématologiques, les plus communes sont la leucopénie et la macrocytose. D'autres effets indésirables sont rares mais potentiellement sévères, il s'agit des pneumopathies d'hypersensibilité, des hépatites

et des érythrodermies. L'apparition d'anticorps antinucléaires est relativement courante contrairement au lupus induit. Les patients de sexe masculin doivent être prévenus du risque d'oligo- ou d'asthénospermie, réversibles à l'arrêt du traitement.(50)

Des cas de DRESS syndromes (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) induits par la sulfasalazine ont été décrits.(51,52)

La sulfasalazine est photosensibilisante.

4. L'hydroxychloroquine

L'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine est faible et retardée, et l'hydroxychloroquine n'a jamais démontré d'efficacité structurale, son utilisation en monothérapie n'est donc pas recommandée, mais elle peut être utilisée en association aux autres traitements de fond.(34)

L'hydroxychloroquine permet de diminuer les niveaux lipidiques et l'incidence du diabète et semble permettre une diminution du risque de présentation d'un événement cardio-vasculaire et de la résistance à l'insuline chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, son association aux autres traitements de fond pourrait avoir un intérêt sur les plans cardio-vasculaire et métabolique.(55)

C. Les biothérapies

1. Les anti-TNF α

Les anti-TNF α ont été les premières biothérapies disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde et ce sont les plus utilisées. Lorsque l'on doit mettre en place une biothérapie, on débute le plus souvent par un anti-TNF α , en raison de l'expérience clinique que l'on a sur cette classe et l'excellente efficacité structurale.

Les inhibiteurs du TNF α agissent en bloquant le TNF α soluble et le TNF α membranaire.(56)

On dispose actuellement de 5 anti-TNF α , l'Infliximab (Remicade[®]), l'Etanercept (Embrele[®]), l'Adalimumab (Humira[®]), Certolizumab pégol (Cimzia[®]) et le Golimumab (Simponi[®]).

L'infliximab est un anticorps monoclonal anti-TNF α chimérique humain/murin de type IgG1, il s'administre en perfusion intraveineuse à la posologie de 3 mg/kg, suivi de perfusion aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. En cas de réponse inadéquate après 12 semaines de traitement, il est possible d'augmenter la posologie par palier de 1,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines ou il est possible de diminuer l'intervalle entre deux administrations à 3 mg/kg à 4 semaines.(57) L'infliximab est réservé à l'usage hospitalier.

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal humain, sa posologie est d'une injection sous-cutanée de 40 mg toutes les deux semaines. En cas de diminution de la réponse à l'Adalimumab en monothérapie, il est possible d'augmenter la posologie à 40 mg toutes les semaines.(58)

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ . Le Golimumab est administré une fois par mois à la posologie de 50 mg par voie sous-cutanée. En cas de réponse clinique non satisfaisante après 3 ou 4 doses à 50 mg chez des patients pesant plus de 100 kg, il est possible d'augmenter la dose de Golimumab à 100 mg une fois par mois.(59)

Le Certolizumab pégol est un fragment Fab' d'anticorps monoclonal humanisé anti-TNF α conjugué à du polyéthylène glycol, il ne possède pas de fragment Fc. Le traitement par Certolizumab pégol débute par une dose de charge de 400 mg soit deux injections sous-cutanées de 200 mg aux semaines 0, 2 et 4. La dose d'entretien est de 200 mg toutes les deux semaines, après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien de 400 mg toutes les 4 semaines est envisageable.(60)

L'Etanercept est une protéine de fusion soluble et dimérique constituée de deux copies de la portion extracellulaire du récepteur de type 2 (TNFR2/p75) liant le TNF α associée à un fragment Fc d'une IgG1 humaine. La posologie est d'une injection sous-cutanée de 25 mg d'Etanercept deux fois par semaine ou d'une injection de 50 mg une fois par semaine.(61,62)

Contre-indications des anti-TNF α :

Les contre-indications absolues à un traitement par anti-TNF α sont les infections actives, aiguës ou chroniques (bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires), une néoplasie ou une hémopathie de moins de 5 ans, à potentiel évolutif, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA), une maladie démyélinisante, la grossesse et l'allaitement.

Les contre-indications relatives doivent inciter à la prudence et à la demande d'un avis spécialisé, on retrouve les situations à risque sur le plan infectieux, les antécédents de cancer de plus de 5 ans traités et considérés comme guéris et les lésions précancéreuses.(63)

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués, un délai d'au moins 3 mois d'arrêt est nécessaire avant la vaccination et la reprise de l'anti-TNF α peut se faire 3 semaines après la vaccination.(64)

Effets indésirables :

Les anti-TNF α administrés par voie sous-cutanée sont fréquemment à l'origine de réactions locales (douleurs, prurit, rougeur, hématome au point d'injection).

Des effets généraux (céphalées, fièvre, frissons, nausées, réactions vagales, prurit, urticaire, réactions cardiopulmonaires) sont retrouvés essentiellement avec l'infliximab, lors de la perfusion ou dans les deux heures qui la suivent. Des réactions d'hypersensibilité retardée survenant 3 à 12 jours après la perfusion sont possibles.

Le TNF α joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Les anti-TNF α sont surtout à l'origine d'infections bactériennes ou virales, touchant les voies aériennes supérieures, les poumons, les voies urinaires, les tissus mous et la peau. Cependant des infections sévères sous anti-TNF α sont possibles. Ils exposent notamment à un risque de réactivation de tuberculose.

Les anti-TNF α n'augmenteraient pas significativement l'incidence des tumeurs solides sauf les cancers cutanés en dehors des mélanomes avec un risque moyen multiplié par deux. Le risque de lymphome serait plus élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traitée par anti-TNF α . Cependant, le risque de lymphome est augmenté dans la polyarthrite rhumatoïde, notamment si celle-ci est sévère. Il est possible que le risque augmenté de lymphome sous anti-TNF α ne soit pas lié à l'utilisation de ceux-ci mais à la sévérité plus importante des maladies ayant entraîné la prescription d'anti-TNF α .

Des anticorps neutralisants dirigés contre les anticorps monoclonaux anti-TNF α (l'induction d'anticorps neutralisant anti-Etanercept n'a jamais été rapportée) peuvent apparaître et diminuer l'efficacité et le maintien thérapeutique du traitement. L'apparition d'auto-anticorps, notamment anti-ADN natif est possible, de très rares cas de lupus induits ont été rapportés. Un risque de maladie démyélinisante a été mis en évidence au cours des traitements anti-TNF α . Des toxidermies psoriasiformes peuvent apparaître en dehors d'antécédent personnel ou familial de psoriasis.

Il existe un risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive.

On pourra également observer une augmentation des transaminases (notamment avec l'Infliximab), une leucopénie et une thrombopénie.

Les anti-TNF α peuvent être à l'origine d'une aggravation de la fatigue et d'une prise de poids.

Des vascularites en générale d'expression cutanée et des affections granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Crohn) sont possibles.

2. Modulateur de la costimulation du lymphocyte T

L'abatacept (Orencia®) est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'IgG1 humaine. Il inhibe sélectivement l'une des principales voies de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28, qui passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T, en se liant spécifiquement à CD80 et CD86.

L'abatacept peut être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines, à la posologie de 500 mg chez les patients pesant moins de 60 kg, de 750 mg chez les patients pesant entre 60 et 100 kg et de 1000 mg chez les patients de plus de 100 kg.

L'abatacept peut également être administré par voie sous-cutanée, le traitement peut être initié avec ou sans dose de charge administré par perfusion intraveineuse. Par voie sous-cutanée, la posologie est d'une injection de 125 mg par semaine.

Le traitement est **contre-indiqué** en cas d'hypersensibilité à l'abatacept ou à l'un des excipients, en cas d'infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes et en cas de grossesse et d'allaitement. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et dans les 3 mois suivant son arrêt.(65)

Les **effets indésirables** les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées et des nausées. Les autres sont principalement des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, des sensations vertigineuses, des diarrhées, des rashes, de la toux et de l'hypertension. Des réactions liées à la perfusion (étourdissements, céphalées, élévation de la pression artérielle ou hypotension) peuvent survenir dans l'heure suivant le début de la perfusion.(1) Des réactions au site d'injection par voie sous-cutanée sont possibles.

3. Antagoniste des récepteurs de l'IL-6

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps murin humanisé de classe IgG1 γ , dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6.

Le tocilizumab peut être administré par perfusion intraveineuse à la posologie de 8 mg/kg toutes les 4 semaines (des doses supérieures à 800 mg ne sont pas recommandées). Par voie sous-cutanée, la posologie est de 162 mg par semaine.

Le traitement est **contre-indiqué** en cas d'hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des excipients, et en cas d'infections sévères ou actives. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés sous tocilizumab. La grossesse et l'allaitement contre-indiquent également le traitement par tocilizumab.(66)

Il faudra être prudent en cas de diverticulite, de pathologie hépatique active et d'insuffisance hépatique, d'infection virale chronique, de neutropénie et de thrombopénie, de dyslipidémies, d'antécédents cardio-vasculaires, de maladie démyélinisante, de néoplasie inférieure à 5 ans (sauf cancer cutané hors mélanome, avec une exérèse complète dont les limites passent en zone saine).(67)

Les **effets indésirables** les plus fréquents sous tocilizumab sont les infections. Le traitement par tocilizumab peut être à l'origine d'augmentation des transaminases, de neutropénie et d'hypercholestérolémie. Des réactions à la perfusion sont possibles, on peut retrouver des épisodes d'hypertension pendant la perfusion ainsi que des céphalées et des réactions cutanées dans les 24 heures suivant la perfusion. Des cas de perforations digestives ont été observés, surtout sur des diverticuloses coliques.(68)

4. Anti-lymphocyte B

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain anti-CD20, l'antigène CD20 est exprimé sur les lymphocytes pré-B et B mature. Le rituximab détruit les lymphocytes B par trois mécanismes principaux qui sont l'apoptose, la cytotoxicité dépendante du complément et la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

La posologie du rituximab est de deux perfusions intraveineuses de 1000 mg à deux semaines d'intervalle. Un nouveau cycle de traitement doit être instauré 24 semaines après le cycle précédent, s'il persiste une activité résiduelle de la maladie, sinon le retraitement doit être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.(69)

Le traitement est **contre-indiqué** en cas d'hypersensibilité au rituximab, aux protéines d'origine murine ou à l'un des excipients, en cas d'infections sévères, évolutives, chez les patients ayant un déficit immunitaire sévère et en cas

d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. La grossesse et l'allaitement contre-indiquent également le traitement.(69) La vaccination par un vaccin vivant atténué est également contre-indiquée.

La prudence s'impose en cas de lymphopénie T et/ou B, d'hépatite, d'infection par le VIH, de neutropénie inférieure à 1500/mm³ et si les IgG sont en dessous de la normale du laboratoire.(70)

En ce qui concerne les **effets indésirables**, le rituximab peut entraîner des réactions aiguës à la perfusion, en particulier lors de la première administration. Une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone en perfusion intraveineuse avant le début de la perfusion de rituximab est conseillée. Il convient également d'administrer des antihistaminiques et du paracétamol avant de débiter le rituximab. Le rituximab peut également être à l'origine d'infections, principalement des infections des voies respiratoires supérieures et urinaires.(71)

Le rituximab n'a pas l'AMM pour être utilisé en première ligne de traitement biologique, cependant il peut être envisagé en cas d'antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, d'antécédent personnel de lymphome, de tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, de risque élevé de tuberculose et d'antécédent personnel de sclérose en plaque, ces situations rendent difficile l'utilisation d'un autre biomédicament.(34)

5. Antagoniste du récepteur de l'IL-1

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine, il neutralise l'activité biologique de l'IL-1 α et β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI).

La dose recommandée d'anakinra est de 100 mg par jour, il est administré en injection sous-cutanée.

Il est **contre-indiqué** en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des protéines provenant ou dérivant d'*Escherichia coli*, en cas d'insuffisance rénale sévère et en cas de neutropénie. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par anakinra. Le traitement n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu.(72)

Les deux principaux **effets indésirables** sont les réactions au point d'injection et les infections.

L'utilisation de l'anakinra dans la polyarthrite rhumatoïde est anecdotique notamment en raison de son efficacité modérée et de son administration quotidienne.(73,74)

II. Les traitements symptomatiques

A. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent les cyclo-oxygénases, enzymes qui catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, thromboxanes et prostacycline. La cyclo-oxygénase 1 est constitutive, elle joue un rôle dans l'homéostasie de l'organisme (protection gastrique, homéostasie vasculaire, l'agrégation plaquettaire et fonction rénale). La cyclo-oxygénase 2 est inducible par les processus inflammatoires et joue un rôle dans l'homéostasie rénale. (Figure 2)(75)

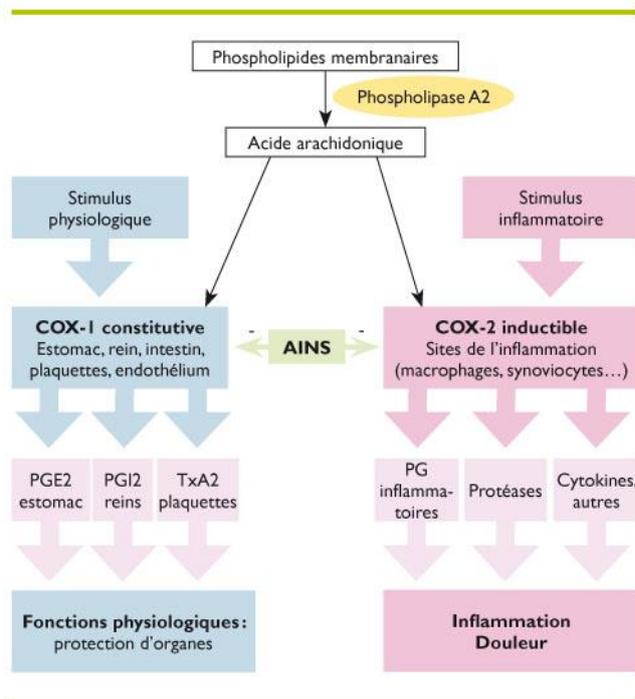


Figure 2. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non sélectifs inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2. Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de cyclo-oxygénase 2.

Ils sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde pour leurs actions anti-inflammatoire et antalgique.

Contre-indications :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'antécédents d'ulcère peptidique ou d'hémorragie récurrente (au moins deux épisodes objectivés), d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'antécédents de saignements ou de perforations digestifs survenus sous anti-inflammatoire non stéroïdiens, d'insuffisance cardiaque sévère et d'insuffisance rénale sévère. Les coxibs et le diclofénac sont également contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique et d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire). L'étoricoxib est contre-indiqué aussi en cas d'hypertension artérielle non contrôlée. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués dès le début du sixième mois de grossesse, les coxibs sont contre-indiqués pendant toute la grossesse.(76)

Effets indésirables :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être à l'origine de troubles digestifs, les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les gastralgies, et les douleurs abdominales. Des accidents digestifs graves sont possibles, comme un ulcère, une perforation digestive ou une hémorragie. Les coxibs diminuent la probabilité de développer un ulcère simple ou compliqué avec perforation et/ou saignements par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, mais l'amélioration des troubles fonctionnels bénins reste modeste.

Ils peuvent entraîner des complications rénales, les principales sont une insuffisance rénale fonctionnelle, une rétention hydrosodée, une hyperkaliémie, une néphropathie interstitielle avec ou sans syndrome néphrotique. Une nécrose papillaire est exceptionnelle.

Les effets cutanés et muqueux sont fréquents. Les effets cutanés bénins sont des éruptions polymorphes maculopapuleuses ou purpuriques, plus ou moins prurigineuses, l'urticaire est possible. Les accidents sévères (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) sont très rares.

Ils peuvent provoquer, chez les allergiques notamment, une rhinite, une conjonctivite, un œdème de Quincke et une crise d'asthme. Les effets pulmonaires (toux, fièvre, hyperéosinophilie avec infiltrat bilatéral) sont possibles chez les allergiques.

Des effets indésirables hématologiques sont possibles, une anémie révèle un saignement digestif (une fibroscopie digestive est nécessaire), la thrombopénie et l'anémie hémolytique sont rares, l'aplasie médullaire est exceptionnelle.

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être hépatotoxique (l'hépatite est le plus souvent silencieuse).

Ils peuvent favoriser une rétention hydrosodée ainsi qu'une faible augmentation du risque thrombotique artériel (en particulier à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours).(77)

B. Les glucocorticoïdes

Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes exercent leurs actions par des effets essentiellement génomiques.

La fraction libre de glucocorticoïdes traverse la membrane cellulaire et se fixe sur des récepteurs cytosoliques, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Ces complexes formés par les GR et les corticoïdes peuvent pénétrer dans le noyau.

Ils vont se fixer sur l'ADN, sur des sites spécifiques appelés *glucocorticoid-response elements* (GRE). La fixation de ces complexes sur les séquences GRE de différents gènes cibles entraîne l'activation directe de leur transcription (transactivation). C'est le cas pour les gènes de NF- κ B et I κ B α (protéine inhibitrice naturelle de NF- κ B), pour les gènes de la lipocortine (qui est un inhibiteur naturel de la phospholipase A2) et d'autres protéines anti-inflammatoires naturelles (SLIP, l'IL-1ra qui est un antagoniste naturel de l'IL-1 et le récepteur de type 2 de l'IL-1 β), pour des gènes impliqués dans différentes voies métaboliques (notamment dans la néoglucogenèse, les métabolismes protidiques et phosphocalcique, et la régulation du système rénine-angiotensine) et pour des gènes viraux (du VIH, du CMV ou de l'EBV). Un autre mécanisme d'activation de la transcription est la fixation directe des complexes GR-corticoïdes sur un facteur de transcription appelé STAT, ce qui entraîne l'activation de gènes dépendant de STAT (sans fixation sur les GRE), ce mécanisme est particulièrement utilisé dans la régulation de l'activation cellulaire induite par les cytokines.

L'inhibition transcriptionnelle se traduit par le blocage de l'expression de gènes, qui sont pour la plupart pro-inflammatoires, elle peut s'expliquer par la fixation des complexes GR-corticoïdes sur des séquences GRE régulatrices inhibitrices (séquences GRE négatives), ou alors les complexes peuvent se fixer sur des séquences GRE en empêchant la fixation d'un facteur de transcription sur l'ADN ou en inhibant son fonctionnement. L'inhibition transcriptionnelle peut aussi être liée à une interaction directe entre les complexes GR-corticoïdes et des facteurs de transcription ou elle peut également être la conséquence d'une interaction des complexes avec d'autres constituants du complexe transcriptionnel.

La régulation post-transcriptionnelle s'exerce sur les ARN messagers, leur demi-vie est réduite par différents mécanismes. Les corticoïdes sont capables d'induire la

transcription de ribonucléases spécifiques qui vont détruire ces ARN messagers et ils peuvent modifier la stabilité d'ARN messagers de cytokines (IL-1, IL-3, IL-6, TNF α , interféron γ) et de chémokines.(78)

Tableau 2. Effets génomiques des corticoïdes dans la régulation des principaux gènes des protéines de l'inflammation

<p>✓ Effets transcriptionnels</p> <p>(1) <i>Inhibition de la transcription</i> \Rightarrow <i>transrépression</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * Cytokines : IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, IL-18, TNFα, IFNγ, GM-CSF, SCF * Chémokines : IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP 1-2-3-4, éotaxine * Enzymes : iNOS, COX-2, phospholipases A2 et C, protéases, lysozyme, C3 convertase, endonucléase, phosphodiesterase * Molécules d'adhésion : ICAM-1, VCAM-1, L-sélectine, E-sélectine, LFA-1, CD2 * Récepteurs : IL-2R, IL-4R, NK1 et 2 <i>receptor</i> * Endothéline * Fractions du complément : C3, facteur B * Proto-oncogènes : C-myc, C-fos * Facteurs de cytotoxicité : granzyme, perforine <p>(2) <i>Activation de la transcription</i> \Rightarrow <i>transactivation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * NF-κB (p50) * IκBα (protéine inhibitrice de NF-κB) * MIF, ou <i>macrophage migration inhibitory factor</i> * Lipocortine ou annexine 1 (protéine inhibitrice de la PA2) * SLIP ou <i>secretory leukocyte protease inhibitor</i> (inhibiteur des protéases) * CC-10 ou <i>clara cell protein</i> * IL-1ra, IL-1r2 (<i>decoy receptor</i> ou récepteur antagoniste, inhibiteurs de l'IL-1β) * Peptidases (enzymes de dégradation des neurokinines comme la substance P et la neurokinine A) * Récepteurs adrénergiques (β2R) * Gènes viraux (EBV, CMV...) <p>✓ Effets post-transcriptionnels \Rightarrow réduction de la T1/2 des ARN messagers</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cytokines : IL-1β, IL-3, IL-6, GM-CSF, IFNγ * Enzymes : COX-2 * Chémokines : MCP-1, IL-8
--

Les effets non génomiques des corticoïdes se caractérisent par leur rapidité d'apparition et s'observent essentiellement avec de fortes doses. Les corticoïdes sont capables d'interagir directement avec la membrane cellulaire, ces effets non génomiques vont se traduire par un effet de stabilisation de membrane, ainsi, ils peuvent réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformés contenant en particulier des médiateurs de l'inflammation. Ces effets non

génomiques ont aussi une action sur la régulation des échanges membranaires de calcium et de sodium et des flux d'AMP cyclique.(78)

Contre-indications :

Les contre-indications à une corticothérapie sont les syndromes infectieux bactériens sévères non contrôlés par un traitement spécifique, certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona), les états psychotiques non contrôlés, l'utilisation de vaccins vivants (si corticothérapie élevée) et une hypersensibilité à l'un des constituants.(79)

Effets indésirables :

Les glucocorticoïdes peuvent être à l'origine de complications endocriniennes notamment le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, il y a un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement, ils peuvent également être à l'origine d'un retard de croissance chez l'enfant, d'un syndrome cushingoïde et d'une aménorrhée.

Les complications métaboliques dues aux glucocorticoïdes sont une hyperglycémie (par augmentation de la néoglucogenèse et une diminution de l'utilisation périphérique du glucose), une rétention hydrosodée, une hypokaliémie, une négativation de la balance azotée par augmentation du catabolisme protéique et diminution de la synthèse protéique hépatique (à long terme, une atrophie et une faiblesse musculaire peuvent survenir) et une hyperlipidémie par augmentation de la lipolyse. Ils peuvent également entraîner un aspect cushingoïde, qui est lié à un trouble de la répartition des graisses au niveau du cou, du dos et de la face.

Des complications cardiovasculaires sont possibles sous corticoïdes, la rétention hydrosodée peut entraîner une hypertension artérielle. Une décompensation d'une pathologie cardiaque sous-jacente peut apparaître.

Les troubles cutanés sous corticoïdes sont de l'acné, un hirsutisme, une chute des cheveux, une atrophie cutanée, un retard de cicatrisation, une érythrose et des vergetures.

Les complications oculaires peuvent être une cataracte postérieure sous-capsulaire (elle est souvent bilatérale, irréversible et favorisée par le diabète) et un glaucome à angle ouvert (favorisé par un diabète sous-jacent, une myopie ou des antécédents familiaux de glaucome).

La corticothérapie peut être responsable de troubles du sommeil, d'effets euphorisants, d'excitation. Des troubles de la personnalité comme la tendance maniacodépressive et la décompensation d'une psychose peuvent apparaître.

Les corticoïdes sont responsables d'une sensibilité accrue aux infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.

L'ostéoporose cortisonique est l'ostéoporose secondaire la plus fréquente. L'ostéonécrose aseptique touche fréquemment la tête fémorale. Les lipomatoses épidurales symptomatiques sont rares.

Les corticoïdes peuvent entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, épigastralgies), l'ulcère gastroduodénal est une complication rare.(79,80)

Utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde :

Une corticothérapie (prednisone à faible dose 0,15 mg/kg) peut être proposée en attendant que le traitement de fond soit efficace, si possible sur une période ne dépassant pas 6 mois. Elle sera diminuée dès que possible.

C. Les antalgiques

Les antalgiques sont utilisés pour soulager la douleur, ils seront adaptés à l'intensité de la douleur.

Le paracétamol est un antalgique de palier I, il a une excellente tolérance clinique et biologique. Il est utilisé seul pour les douleurs légères à modérées.

Les antalgiques de palier II sont la codéine, le tramadol et la poudre d'opium, ce sont des opioïdes faibles. Ils sont utilisés pour les douleurs non soulagées par le paracétamol ou pour les douleurs d'intensité modérées à intense d'emblée.

Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire, d'asthme grave, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'allaitement et en association aux agonistes-antagonistes morphiniques. Le tramadol est également contre-indiqué en cas d'épilepsie non contrôlée et d'association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Les effets indésirables communs aux opioïdes sont la sédation, des vertiges, la constipation, les nausées, vomissements, les bronchospasmes, la dépression respiratoire, la rétention d'urine, un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt.

Le tramadol peut entraîner en plus une sécheresse buccale, des douleurs abdominales, des troubles visuels et des convulsions (chez les patients avec des facteurs favorisants). Il y a un risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association à des traitements sérotoninergiques.(77)

Le recours aux morphiniques est assez rare.

III. Conseils aux patients

A. Délivrance des traitements

Au cours de la délivrance des traitements, il sera important d'insister sur la nécessité d'une bonne observance des traitements et en particulier des traitements de fond. Il sera également nécessaire de rappeler qu'il est très important de respecter les posologies des traitements. L'automédication doit être évitée et les patients doivent bien rappeler leur traitement à chaque professionnel de santé.

1. Délivrance des traitements de fonds

a. Délivrance du méthotrexate

Pour éviter des erreurs de prises quotidiennes au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate, qui peuvent avoir des conséquences graves voire mortelles, il est très important de rappeler aux patients que la prise de méthotrexate ne doit se faire qu'une seule fois par semaine. L'ANSM met à disposition des pharmaciens une fiche à remettre aux patients lors de la délivrance d'un traitement par méthotrexate (annexe 2), le pharmacien précise sur cette fiche le nom du médicament prescrit, la dose prescrite par semaine en milligrammes, le nombre de comprimés à prendre par semaine en une prise et le jour de la semaine de prise des comprimés et il la remet au patient.

Il faut rappeler aux patients que le méthotrexate est un médicament photosensibilisant et les prévenir qu'ils doivent se protéger du soleil en évitant l'exposition solaire, en portant des vêtements et en appliquant régulièrement une crème solaire de fort indice.

En raison du risque de toxicité hépatique du méthotrexate, la consommation d'alcool est à éviter.

b. Délivrance du léflunomide

En raison de l'hépatotoxicité du léflunomide, il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool.

Un contrôle régulier de la pression artérielle est nécessaire en cas de prise de léflunomide, le patient peut éventuellement faire de l'auto-mesure de la pression artérielle.

Il est important de bien avaler les comprimés entiers.

c. Délivrance de la sulfasalazine

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, de préférence après les repas, et surtout ils ne doivent pas être cassés ou écrasés.

En raison de la photosensibilité de la sulfasalazine, une protection vis-à-vis du soleil est nécessaire.

Une coloration jaune des lentilles de contact est possible, ainsi qu'une coloration brune des larmes et des urines.

Il est conseillé d'éviter la consommation d'alcool.

d. Délivrance des biothérapies

Les biothérapies doivent être conservés au réfrigérateur entre +2 et +8°C, le respect de la chaîne du froid est très important.

Si le patient se fait l'injection lui-même, il faudra vérifier qu'il connaît la marche à suivre pour faire l'auto-injection.

Le matériel d'injection doit être éliminé dans un collecteur DASRI, un collecteur sera remis aux patients.

En cas d'apparition de signes d'infection (fièvre, toux, infection urinaire, ...), il faut le signaler rapidement à son médecin.

2. Délivrance des traitements symptomatiques

a. Délivrance des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires sont à avaler au cours du repas.

Il faudra faire attention que le patient ne prenne pas d'autres anti-inflammatoires, comme l'ibuprofène ou l'aspirine, qui sont en libre-accès à l'officine.

b. Délivrance des corticoïdes

Les corticoïdes seront pris le matin au petit déjeuner.

Il ne faut pas arrêter brutalement le traitement.

Le traitement nécessite de suivre un régime pauvre en sel, riche en protéine et en apports calciques. Il est nécessaire de diminuer les apports de sucres d'absorption rapide et de graisses saturées.

c. Délivrance des antalgiques

Il faudra être vigilant sur les doses journalières de paracétamol, en effet celui-ci peut être dans la composition de plusieurs spécialités, il faut tenir compte de ces différentes spécialités.

Il faudra également être vigilant au niveau de la sédation pouvant être entraînée par les antalgiques de palier 2, notamment en cas de conduite de véhicule.

B. Règles hygiéno-diététiques

L'activité physique n'est pas contre-indiquée avec la polyarthrite rhumatoïde, bien au contraire, elle est conseillée. Elle devra être adaptée au stade de la maladie et pourra apporter de nombreux bénéfices aux patients.

La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire est importante chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde notamment l'arrêt du tabac, qui est

fortement recommandé, un amaigrissement en cas de surcharge pondérale. Une alimentation adaptée aux patients hypertendus ou présentant une dyslipidémie pourra être nécessaire.

L'ostéoporose est fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une alimentation riche en calcium et des apports suffisants en vitamine D sont donc nécessaires.

Une alimentation équilibrée est recommandée chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et si possible riche en oméga-3.

Un aménagement de l'habitat en fonction du handicap ainsi que l'utilisation des différentes aides techniques pourra aider les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans les activités de la vie quotidienne.

Partie 3 Le traitement homéopathique

I. Présentation de l'homéopathie

L'homéopathie, du grec *homoios* «semblable» et *pathos* «souffrance», est une méthode thérapeutique fondée en Allemagne à la fin du XVIII^{ème} siècle.

Son fondateur, le Docteur Samuel Hahnemann, est un médecin allemand né à Meissen en Saxe en 1755 et mort à Paris en 1843.

A. Les principes fondamentaux de l'homéopathie

1. Le principe de similitude

Toute substance qui est capable à dose pondérable d'induire des symptômes pathologiques chez le sujet sain, est susceptible, à dose spécialement préparée, de faire disparaître des symptômes semblables présentés par un malade.

2. L'infinitésimalité

Les médicaments homéopathiques sont préparés par des dilutions successives d'une substance active, appelée souche. Entre chaque dilution, on opère une série de secousses, c'est la dynamisation.

3. Le principe d'individualisation ou de globalité

L'homéopathie appréhende globalement la personne et pas uniquement les symptômes liés à la maladie.

B. Notions de diathèses et de constitution

1. Les diathèses (81,82)

Les diathèses traduisent un mode de défense de l'organisme, elles s'expriment par un mode réactionnel général qui correspond à des réactions spécifiques de l'organisme à des agressions diverses.

Hahnemann a décrit trois diathèses qui sont la sycose, la psore et la luèse. Une quatrième diathèse, le tuberculinisme, lui est postérieure.

a. La psore

La psore, dont le terme provient du latin psora qui signifie gale, était très répandue à l'époque de Samuel Hahnemann et était marquée par les affections cutanées dont la dermatose scabieuse.

De nos jours la psore se définit par un ensemble de perturbations dues à une intoxication chronique (d'origine soit endogène, soit exogène soit des deux), sur un organisme qui n'est pas suffisamment assaini par les organes d'élimination. Pour combattre cette intoxication, le corps va utiliser toutes les voies d'élimination possibles, d'abord naturelles puis de dérivation. Par la suite, l'élimination insuffisante des déchets de l'organisme produit une pathologie de surcharge.

Dans le mode réactionnel psorique, les maladies surviennent périodiquement et elles récidivent sous une même forme ou sous une forme différente.

Les principaux médicaments de la psore sont Psorinum qui est le biothérapeutique, Sulfur, Hepar sulfur, Calcarea carbonica, Graphites, Lycopodium, Sepia, Baryta carbonica et Silicea.

b. La sycose

La sycose appartient au concept de la maladie des fics. Ce mode réactionnel est caractérisé par la production de tumeurs cutanées et la permanence d'écoulements des muqueuses, c'est le terrain propice aux inflammations et aux néoformations chroniques.

Au niveau anatomique et histologique, elle serait la traduction de l'atteinte du tissu réticulo-endothélial. Sa physiopathologie se résume par la perturbation du

métabolisme de l'eau, le blocage des émonctoires, et une prolifération d'écoulements muqueux et de production cellulaires.

La sycose s'exprime dans un processus inflammatoire, qui est suivi par un écoulement muqueux épais et une rétention hydrique, c'est la sycose humide ou grasse, puis dans la déshydratation, c'est la sycose sèche ou scléreuse, elle est individualisée par une sclérose progressive des tissus.

Le biothérapique est Medorrhinum. Les médicaments de fond de la sycose humide sont Thuya occidentalis et Natrum sulfuricum, celui de la sycose sèche est Causticum.

c. Le luétisme

Autrefois, le mode réactionnel luétique était assimilé aux manifestations de la syphilis.

Les étiologies du luétisme recouvrent certaines infections virales, des intoxications comme le tabac ou l'alcool par exemple, des effets de pollutions et de carences minérales. L'action luétique se traduit par la désorganisation cellulaire, elle se réalise en trois stades, un stade inflammatoire puis ulcératif et pour finir, un stade scléreux.

Les principaux médicaments du luétisme sont Luesinum qui est le biothérapique, Argentum nitricum, Mercurius solubilis, Calcarea fluorica et Fluoricum acidum.

d. Le tuberculisme

Historiquement, le tuberculisme était rattaché à une hypothétique toxine tuberculeuse.

Le tuberculisme représente une prédisposition réelle, caractérisée par une accélération du métabolisme et une perte de substance.

Le premier stade est sanguin et ganglionnaire, il est essentiellement accompagné d'atteinte des voies aériennes supérieures et de congestion veineuses périphérique. Le deuxième stade est marqué par la déminéralisation, la sécheresse des muqueuses et les troubles intestinaux et hépatovésiculaires, ce stade produit un amaigrissement aggravé par toute élimination.

Le tuberculisme est le terrain des inflammations subaigües, aggravées par les éliminations.

Les principaux médicaments du mode réactionnel tuberculinique sont Tuberculinum qui est le biothérapeutique, Calcarea phosphorica, Ferrum metallicum, Sulfur iodatum, Natrum muriaticum, Phosphorus et Silicea.

Le mode réactionnel tuberculinique est considéré par certains comme étant un sous-groupe du mode réactionnel psorique.

2. Les constitutions (83)

La constitution est représentée par le bâti morphologique, c'est donc un composé statique qui repose sur des éléments stables. La constitution est influencée par des facteurs héréditaires et elle s'élabore au cours de la première partie de la vie.

a. La constitution carbonique

Il s'agit de sujets de type bréviligne, avec une allure plutôt rigide et qui présentent un rapport sensiblement égal des différents segments du corps.

Les membres mis en extension forcée conservent un angle légèrement ouvert, vers l'avant pour les membres supérieurs et vers l'arrière pour les membres inférieurs.

Au niveau de la mâchoire, les arcades supérieures et inférieures sont en contact normal, la voûte palatine est aplatie et légèrement arrondie.

Le sujet carbonique est régulier dans son mouvement, ses gestes sont plutôt lents et modérés. Il est résistant à la fatigue et sait se discipliner.

Le sujet carbonique est physiquement et psychologiquement stable, ses défenses immunitaires sont bien établies et ses réactions vis-à-vis des maladies seront franches même parfois brutales dans les accès aigus. Il a tendance aux maladies de surcharge.

La constitution carbonique a une certaine parenté avec la diathèse psorique.

b. La constitution phosphorique

Il s'agit de sujets longilignes avec des membres longs et minces et un thorax étroit.

Lorsque les membres sont en extension forcée, la rectitude est parfaite.

Ses dents sont plus longues que larges et facilement jaunâtres, la voûte palatine est ogivale.

Les gestes et la démarche du sujet phosphorique sont d'allure élégante, le geste est expressif et rapide.

Le sujet phosphorique est sensible, fragile et fatigable.

Il présente une certaine rapidité d'exécution et une certaine recherche de perfection. Ses faiblesses sont qu'il épuise rapidement ses défenses, une fragilité des voies respiratoires, des troubles de la circulation de retour et une déminéralisation.

Il y a une parenté entre la constitution phosphorique et la diathèse tuberculinique.

c. La constitution fluorique

Il s'agit de sujets qui présentent une note dysharmonieuse, asymétrique avec une hyperlaxité ligamentaire.

La dentition est mal plantée, la voûte palatine est nettement ogivale.

L'irrégularité prime dans le mouvement.

Au niveau psychique, il existe une note d'instabilité et parfois d'indécision.

Le sujet fluorique possède une grande souplesse d'adaptation, c'est un malade paradoxal, imprévu et dont la résistance étonne. Il a tendance à la sclérose.

C. Les médicaments homéopathiques

1. Les souches homéopathiques (84)

Les souches homéopathiques sont issues des 3 règnes naturels : végétal, animal et minéral.

a. Les souches d'origine végétale

Les végétaux sont les matières premières les plus utilisées en homéopathie.

Quand c'est possible, les plantes sont récoltées fraîches et sauvages. Les plantes cultivées poussent sur des terrains choisis pour la qualité de leur sol et de leur eau, et les lieux sont situés à l'abri de la pollution et exempts de radioactivité. Si l'habitat des plantes est éloigné, elles sont transportées desséchées.

En fonction des espèces, on utilisera toute la plante ou seulement une partie de la plante.

b. Les souches d'origine animale

Les souches d'origine animale proviennent d'animaux entiers, de parties d'animaux ou de sécrétions d'animaux.

c. Les souches d'origine minérale

Les souches d'origine minérale proviennent de corps naturels (comme le sel de mer, la nacre de la coquille d'huitre, la silice ou le pétrole), de corps composés définis par leur mode de préparation (c'est le cas de Causticum qui est un mélange de chaux et de bisulfate de potasse) et de substances chimiques pures (comme par exemple l'iode ou le soufre).

d. Les souches appelées biothérapeutiques

Les biothérapeutiques sont des produits non chimiquement définis (sécrétions, excréments pathologiques ou non, certains produits d'origine microbienne).

Ils sont classés en trois catégories, qui sont les biothérapeutiques codex, simples et complexes.

Les biothérapeutiques codex sont obtenus à partir de sérums, de vaccins, de toxines ou d'anatoxines. (Exemple : Influenzinum est un médicament obtenu à partir du vaccin antigrippal de l'année en cours).

Les biothérapeutiques simples sont des souches issues de cultures microbiennes spécifiques, pures, lysées et détoxifiées dans des conditions déterminées. (Exemple : Colibacillinum est obtenu à partir d'un lysat de culture d'*Escherichia coli*).

Les biothérapeutiques complexes sont des préparations obtenues à partir de sécrétions ou d'excréments pathologiques, ils ne correspondent pas à un produit pur. (Exemple : Medorrhinum est obtenu à partir d'un lysat à base de sécrétions urétrales de blennorrhagie).

Les isothérapeutiques sont également des biothérapeutiques, on distingue les hétéro- et les auto-isothérapeutiques.

Les hétéro-isothérapiques sont préparés extemporanément à partir d'allergènes de l'habitat (comme les plumes, les poils de chats, les poussières de maison, mais aussi des pollens), de l'environnement professionnel (notamment la peinture, le ciment, le vernis) ou de l'environnement personnel (comme les produits ménagers, vêtements) du malade.

Les auto-isothérapiques sont interdits, ils étaient préparés à partir de souches provenant du malade lui-même.

2. Les dilutions (85)

a. La dilution hahnemannienne

La dilution hahnemannienne peut être effectuée à l'échelle décimale et centésimale.

Les décimales hahnemanniennes sont obtenues par dilution de la teinture mère au $1/10^{\text{ème}}$. Pour cela, on prend 1 partie de la teinture mère que l'on met dans un flacon et on y ajoute 9 parties de solvant puis on secoue au moins 100 fois, c'est la dynamisation ou succussion, on obtient la dilution 1 DH. On met dans un deuxième flacon 1 partie de 1 DH, on y ajoute 9 parties de solvant, on dynamise et l'on obtient la 2 DH.

Les centésimales hahnemanniennes sont obtenues selon le même principe mais la dilution se fait au centième. On met 1 partie de teinture mère dans un flacon, on ajoute 99 parties de solvant, on dynamise et on obtient la dilution 1 CH. On prend 1 partie de cette solution 1 CH que l'on met dans un deuxième flacon, on ajoute 99 parties de solvant, on dynamise et l'on obtient la 2 CH.

b. La dilution korsakoviennes

Les dilutions korsakoviennes s'effectuent dans un seul flacon. On vide le flacon de teinture mère, il reste par adhésion sur les parois, l'équivalence d'une goutte de liquide, on ajoute dans ce flacon 99 gouttes de solvant, on agite 100 fois et l'on obtient la première centésimale korsakovienne ou 1 K. On vide le flacon, on ajoute 99 gouttes de solvant dans ce flacon, on dynamise et l'on obtient la deuxième centésimale korsakovienne.

3. Les formes galéniques

Les principales formes galéniques des traitements homéopathiques sont les granules et les globules.

Les granules sont des petites billes de couleur blanche et à la saveur sucrée, elles sont composées à 85% de saccharose et 15% de lactose. Les granules sont imprégnées de la solution homéopathique. On compte 20 granules au gramme et elles sont contenues dans des tubes de 4 grammes, il y a donc 80 granules par tube.

Les globules ont la même composition que les granules, mais les globules sont plus petits que les granules, on compte 200 globules au gramme, les globules sont présentés dans des récipients unidoses d'un gramme, il y a donc 200 globules par dose.(86,87)

Le contenu des doses de globules est à prendre en une seule fois, ce n'est pas le cas pour les tubes de granules, on prend 3 à 5 granules par prise. Les granules et les globules sont à laisser fondre sous la langue, on peut aussi les laisser fondre dans de l'eau pour les enfants.

Les autres formes galéniques sont les comprimés, les gouttes, les triturations, les pommades, les suppositoires, les collyres, les sirops, les ovules.

II. Les médicaments homéopathiques de la polyarthrite rhumatoïde

A. Médicaments des modes réactionnels chroniques

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique au long cours, elle ne présente pas une tendance spontanée à la guérison, elle relève donc du mode réactionnel sycotique. La polyarthrite rhumatoïde relève également du mode réactionnel psorique, principalement dans sa forme tuberculique, par ses poussées inflammatoires.(88)

1. Médicaments du mode réactionnel sycotique

Medorrhinum : (88-90)

Medorrhinum provient d'un lysat de sécrétions urétrales blennorragiques, qui ont été prélevées en période d'écoulement sur des patients n'ayant pas encore été traités.

C'est le biothérapie du mode réactionnel sycotique.

Les modalités de ce remède sont l'aggravation diurne, par le froid et en pensant à ses maux et l'amélioration à l'approche de la nuit, par le décubitus ventral ou en position genu-pectorale, par le temps humide et tiède, par le mouvement continu et au bord de la mer.

Au niveau des sensations, on retrouve une raideur articulaire douloureuse.

En rhumatologie, il est notamment indiqué dans les rhumatismes dégénératifs ou inflammatoires chroniques, localisés de préférence au niveau des grosses articulations.

Thuja occidentalis : (88-90)

Thuja occidentalis est un petit conifère, de la famille des Cupressacées, très répandu en Amérique du nord, il est cultivé à titre ornemental en Europe. Il est appelé cèdre blanc ou arbre de vie. Ses rameaux rougeâtres sont couverts de petites feuilles persistantes, écailleuses, imbriquées sur 4 rangs. La teinture mère est préparée à partir des rameaux feuillés frais récoltés au printemps, elle est essentiellement composée de tanin, d'huile essentielle dont le principal constituant est la thuyone, de lignanes, de polysaccharides, de proanthocyanidines, de flavonoïdes.

C'est le maître médicament du mode réactionnel sycotique.

Les modalités de Thuja occidentalis sont l'aggravation par le froid et l'humidité, par les vaccinations et certains traitements médicaux, vers 3 heures et vers 15 heures et également par l'ingestion d'oignons et la consommation abondante de thé ; et l'amélioration par la chaleur sèche, la transpiration et les douleurs sont améliorées en s'étirant.

Thuya occidentalis en haute dilution est indiqué dans les rhumatismes chroniques, déformants, et qui sont accompagnés de raideur, de désir de s'étirer et de la modalité de dérouillage.

Natrum sulfuricum : (88-90)

Le sulfate de sodium anhydre (Na_2SO_4) est une poudre blanche, inodore, hygroscopique et facilement soluble dans l'eau.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation principalement par l'humidité (pluie, bord de mer, habitations humides, régions humides) mais également par l'immobilité, vers 5 ou 6 heures du matin, et l'amélioration par le temps sec, l'émission d'une selle abondante, molle ou diarrhéique et par le changement de position.

Natrum sulfuricum a une action dans les rhumatismes articulaires avec infiltration des articulations et avec des crises par temps humides, une raideur, une modalité de dérouillage et des craquements articulaires.

Causticum : (88–90)

La souche Causticum est une substance chimique complexe obtenue par Hahnemann, elle est définie par son mode préparation. Selon la pharmacopée française, le mode de préparation de Causticum est le suivant : on éteint, à l'aide de 45 ml d'eau, 140 g d'oxyde de calcium et on laisse réagir 30 minutes. On ajoute 180 g de sulfate monopotasique préalablement fondu et pulvérisé. On broie le mélange et on l'introduit dans un appareil à distiller en verre avec 180 ml d'eau. On chauffe et on recueille le distillat qui constitue la souche. C'est un liquide limpide, incolore, à odeur de lessive de potasse, de saveur astringente et brûlante, il est miscible à l'eau et à l'alcool.

Les modalités de Causticum sont l'aggravation par le froid sec, la nuit vers 3-4 heures et l'amélioration par la chaleur.

Causticum est, entre autre, indiqué dans les rhumatismes articulaires avec raideur, atrophie, limitation fonctionnelle et ankylose, et dans les tendinites avec sensation de tendons trop courts.

2. Médicaments du mode réactionnel psorique

Sulfur iodatum : (88–90)

L'iodure de soufre ou sulfure d'iode est obtenu par fusion de quatre parties d'iode et d'une partie de soufre sublimé lavé. L'iodure de sodium se présente sous la forme d'une masse gris foncé contenant des lamelles brillantes à odeur d'iode très marqué, il contient entre 75 et 82% d'iode. Il est insoluble dans l'eau, il est soluble dans le sulfure de carbone, l'alcool, l'éther et il se décompose à partir de 70°C.

Sulfur iodatum fait partie du sous-groupe tuberculique du mode réactionnel psorique.

Sulfur iodatum favorise la résorption de certaines inflammations subaigües ou chroniques notamment au niveau des séreuses dont les synoviales.

Ses modalités sont l'aggravation par la chaleur et l'effort, et l'amélioration par l'air frais.

Tuberculinum residuum : (81,88,89)

Tuberculinum residuum est la tuberculine résiduelle, elle est obtenue uniquement à partir de cellules lysées par des congélations successives de solutions glycinées renfermant les substances liposolubles de Mycobacterium tuberculosis.

Les modalités de Tuberculinum residuum sont l'aggravation par le repos, au réveil, au début du mouvement et l'amélioration par le mouvement continu.

Tuberculinum residuum est actif dans les troubles pathologiques d'évolution périodique avec tendance à la sclérose et à la fibrose, notamment au niveau des articulations, des tissus aponévrotiques et de la peau.

Ce médicament peut être prescrit dans les rhumatismes caractérisés par la raideur et l'ankylose des articulations, la mise en route matinale douloureuse, l'amélioration par la poursuite du mouvement et l'insensibilité des rhumatismes à la chaleur.

Sulfur : (89–91)

La souche de ce médicament est le soufre sublimé et lavé, il se présente sous la forme d'une poudre jaune, inodore et sans saveur. Il est partiellement soluble dans le sulfure de carbone mais il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le soufre est un élément constitutionnel essentiel de la matière vivante. On en trouve notamment au niveau de l'appareil ostéo-articulaire.

Sulfur est le médicament le plus important du mode réactionnel psorique.

Au niveau des modalités, il y a aggravation par la chaleur du lit, par la chaleur en général, à 11 heures du matin, périodiquement, dans une atmosphère confinée, par temps humide, par les applications chaudes et humides, par la station debout immobile, au repos ou au contraire par le mouvement, en se redressant, après le sommeil. Il y a amélioration par le froid, le temps sec et chaud, par le mouvement et parfois par le repos. Certaines modalités sont contradictoires, elles peuvent se rencontrer chez un même patient au cours du nyctémère ou au cours de l'évolution de sa pathologie.

Le soufre dilué et dynamisé a une action favorable sur un grand nombre de manifestations inflammatoires subaiguës ou chroniques. Il pourra être utilisé dans les arthrites inflammatoires de toutes les articulations mais principalement de l'épaule, du poignet, de la métacarpophalangienne du pouce et du genou.

Les malades Sulfur présentent souvent des crises entrecoupées de longues périodes de bonne santé apparente.

3. Médicaments du mode réactionnel luétique

Luesinum : (89-91)

La souche utilisée est un lysat de sérosités tréponémiques de chancres syphilitiques primitifs prélevées sur des patients n'ayant pas encore été traités.

C'est le biothérapie du mode réactionnel luétique.

La principale modalité est l'aggravation des symptômes la nuit, du coucher au lever du soleil. On retrouve également l'aggravation par l'orage, au bord de la mer, par l'alcool et l'amélioration à la montagne, par le bain froid.

On retrouve dans ses indications les arthralgies à recrudescence nocturne avec des articulations très déformées.

B. Médicaments d'action générale et locale

Phosphorus : (89-91)

Le phosphore blanc se présente sous la forme d'une masse incolore ou blanc jaunâtre.

C'est la forme la plus réactive et la plus toxique, c'est un agent réducteur puissant et très avide d'oxygène, il s'enflamme spontanément au contact de l'air. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, assez soluble dans le chloroforme et le benzène et très soluble dans le sulfure de carbone.

Ses modalités sont l'aggravation par le froid, le soir, l'effort physique et intellectuel, les émotions, par l'orage, dans la solitude, par le bruit, les odeurs, la lumière et l'amélioration par la chaleur et le sommeil.

Il peut être indiqué dans les rhumatismes articulaires avec dérochement brutal, il convient aux cas qui tendent à évoluer avec brutalité et intensité (les cas qui "flambent").

Arsenicum album : (90,91)

L'anhydride arsénieux (As_2O_3) se présente sous la forme d'une poudre cristalline ou de cristaux incolores, inodores et de saveur légèrement acide. Il est peu soluble dans l'eau.

L'anhydride arsénieux est un produit toxique.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation à 1 heure du matin, par le froid, par les boissons et aliments glacés, la tête basse, et l'amélioration par la chaleur, les aliments et boissons chaudes, par le changement de place ou de position.

Arsenicum album est le remède de l'aggravation, de la complication, des rechutes, des douleurs brûlantes améliorées par la chaleur locale. Les aggravations sont profondes, sévères et rapides. Le sujet est amaigri, affaibli et très frileux. Arsenicum album pourra être prescrit, entre autre, quand chaque poussée évolutive est plus grave que la précédente et qu'elle est accompagnée d'amaigrissement et d'altération de l'état général.

C. Médicaments d'action locale

1. Médicaments à visée anti-inflammatoire

Belladonna : (89-92)



La Belladone (*Atropa belladonna* L.) est une plante robuste de la famille des Solanacées, elle peut atteindre jusqu'à deux mètres. Ses feuilles sont ovales, entières, pratiquement glabres et souvent groupées par deux de taille inégale. Les fleurs sont grandes, solitaires, à corolle brun pourpre, campanulée et à 5 lobes très courts. Le fruit est une baie globuleuse, charnue, noire et brillante, de la couleur d'une cerise, entourée du calice accrescent étalé en étoile. La Belladone est spontanée en Europe central et méridional, en particulier en terrain calcaire, elle est très cultivée en Europe. On utilise la plante entière fleurie fraîche pour préparer la teinture mère. La teinture mère contient principalement des alcaloïdes à actions parasympathiques, l'atropine qui provient de la racémisation de la hyoscyamine lors du processus d'extraction, et la scopolamine (ou hyoscine).

Ses modalités sont l'aggravation par le bruit, le toucher ou les secousses, par l'air froid, par la chaleur sur la tête et l'amélioration par le repos.

C'est un médicament majeur de l'inflammation, il présente toutes les caractéristiques de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur.

Apis mellifica : (89-92)

La souche utilisée est l'abeille (*Apis mellifera* Linnaeus).

La teinture mère d'Apis mellifica est obtenue par macération d'abeilles ouvrières vivantes entières dans l'alcool.

Les modalités sont l'aggravation par la chaleur, par le toucher et l'amélioration par le froid. On retrouve dans les sensations des douleurs piquantes et brûlantes.

Apis mellifica pourra être prescrit dans les rhumatismes avec des œdèmes périarticulaires ou des épanchements intra-articulaires importants. Il n'y a pas d'indication d'Apis mellifica sans œdème.

Bryonia alba : (89-92)



La Bryone blanche (*Bryonia alba* L.) est une plante grimpante et vivace de la famille des Cucurbitacées, sa racine est charnue, elle est commune en Europe centrale. La teinture mère est préparée à partir des organes souterrains frais, elle contient des stérols, des acides gras insaturés, des triterpènes, des lectines, et surtout des hétérosides de cucurbitacines dont la structure est proche de celle des corticoïdes.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation par le mouvement, par la chaleur, vers 21 heures, et l'amélioration par le repos, par le froid, par la pression forte, par la transpiration. Au niveau des sensations, il y a des douleurs aiguës, piquantes, lancinantes, localisées en point fixes.

Bryonia alba est notamment indiqué dans les douleurs et l'inflammation articulaires et péri-articulaires ainsi que dans les épanchements intra-articulaires de constitution progressive.

2. Médicaments d'action locale actifs sur toutes les articulations

Fluoricum acidum : (89,90)

L'acide fluorhydrique (HF) est un gaz utilisé en solution aqueuse à 40%. Ce liquide toxique est limpide, incolore, fumant à l'air en vapeurs blanches épaisses, d'odeur piquante. Il est miscible à l'eau et à l'alcool. Il attaque le verre, la porcelaine, les métaux et tous les corps contenant du silicium.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation par la chaleur, par l'immobilité, par le vin et les stimulants, et l'amélioration par le froid et les applications froides, par le mouvement prolongé.

Fluoricum acidum a, parmi ses indications, les arthralgies caractéristiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Phytolacca decandra : (89-91)



Le raisin d'Amérique (*Phytolacca decandra* ou *P. americana* L.) est une grande plante herbacée à port de petit arbre, de la famille des Phytolaccacées. C'est une plante originaire de l'Amérique du nord, qui est subspontanée dans le sud-ouest de la France. Ses feuilles sont alternes, grandes et ovales. Ses fleurs, blanches ou rosées, forment des grappes cylindriques et allongées. Son fruit est globuleux à côtes, avec une dépression au milieu et il est noir violacé à maturité.

La teinture mère est obtenue à partir de la plante entière fraîche avec les fruits mûrs. Les principales substances actives sont des saponosides (dont les phytolaccosides A et B qui ont des activités antirhumatismales et anti-inflammatoires), des lignanes (dont les américanines A, agents antihépatotoxiques, et B), des lectines (qui ont un effet mitogène sur les lymphocytes) et de l'acide gamma-aminobutyrique.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation par le temps froid et humide, la nuit, par le mouvement malgré le besoin de remuer et l'amélioration par le temps sec et le repos.

Phytolacca decandra est notamment indiqué dans les arthralgies et les douleurs osseuses, avec des douleurs fulgurantes, par temps humide, nocturnes, erratiques, à début et fin brusque.

Rhus toxicodendron : (89,90,92)

Le Sumac vénéneux est un arbuste de la famille des Anacardiacees, qui pousse aux États-Unis et au Japon. Ses feuilles sont alternes, pennées composées de trois grandes folioles ovales, arrondies et entières. Les fleurs sont monoïques, verdâtres et réunies en petites grappes axillaires. Le fruit est une drupe jaune. La plante contient un latex irritant qui est particulièrement caustique pour la peau.

On obtient la teinture mère à partir des jeunes rameaux frais récoltés à la fin de l'été, elle contient des dérivés phénoliques (les urushiols I, II, III et V responsables de dermites aiguës), un tanin gallique et un flavonoïde (la fisétine).

Les modalités de Rhus toxicodendron sont l'aggravation par l'humidité, le froid humide, le contact prolongé de la peau avec un objet humide, le repos et l'immobilité, le début du mouvement, la fatigue excessive, et l'amélioration par le mouvement lent, le changement de position, la chaleur, les applications chaudes, le temps sec et chaud.

Rhus toxicodendron a, dans ses indications, la raideur articulaire douloureuse à l'immobilité conservée et au début du mouvement, qui est améliorée pendant le mouvement et qui réapparaît à la fatigue ainsi que dans les douleurs rhumatismales aggravées par l'humidité.

Ferrum phosphoricum : (89-91)

Le phosphate ferrosoferrique est un mélange de phosphate ferreux hydraté, de phosphate ferrique et de quelques oxydes de fer hydratés, il se présente sous la forme de poudre bleu ardoise qui est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool et soluble dans les acides minéraux.

Les modalités de ce médicament sont l'aggravation par le mouvement et l'amélioration par le froid local.

Ce médicament convient particulièrement à des malades qui présentent des processus inflammatoires (ou infectieux) répétitifs et trainants, qui surviennent préférentiellement au niveau des articulations (ou de l'appareil ORL ou respiratoire). Il pourra être prescrit dans les arthralgies inflammatoires.

Kalium iodatum : (89,90,92)

L'iodure de potassium (KI) se présente sous la forme d'une poudre blanche ou de cristaux incolores ou légèrement opalins, inodores, de saveur amère et salée, très solubles dans l'eau et la glycérine, solubles dans l'alcool.

Les modalités de Kalium iodatum sont l'aggravation par la chaleur, par la nuit et l'amélioration par l'air frais et le mouvement.

En rhumatologie, Kalium iodatum peut être indiqué dans les arthralgies aggravées la nuit ou par le vent chaud qui précède la pluie, dans les douleurs articulaires avec des besoins de bouger et de grand air, et également dans les douleurs osseuses nocturnes.

Mandragora officinarum : (89,93)

La mandragore est une plante herbacée de la région méditerranéenne, vivace par un gros rhizome anthropomorphe, elle appartient à la famille des Solanacées. Sa tige aérienne, très courte porte une rosette de feuilles ovales. Ses fleurs solitaires, courtement pédiculées, sont blanc verdâtre ou violet pâle. Son fruit est une baie orangée.

On utilise la partie souterraine séchée de la plante. On retrouve dans la composition des alcaloïdes dont les principaux sont l'hyoscyamine et la scopolamine.

On retrouve une amélioration par l'hyperextension et par la marche continue.

Cette souche peut être utilisée dans toutes les arthralgies. Elle est indiquée dans les rhumatismes inflammatoires.

3. Médicaments spécifiques des petites articulations

Actaea spicata : (89–91)



L'actée en épi est une plante herbacée vivace à tige grêle et nue à la base, de la famille des Renonculacées. Ses feuilles sont peu nombreuses, alternes, grandes, longuement pétiolées, elles sont composées de larges folioles incisées et dentées en scie. Ses fleurs sont petites, blanches, en grappes. Le fruit est une petite baie ovoïde, noire à maturité. On la trouve dans les bois humides d'Europe et d'Asie. On utilise les parties souterraines fraîches pour préparer la teinture mère, on retrouve dans sa composition des alcaloïdes, de l'acide *trans*-aconitique et de l'actéine.

Les modalités d'*Actaea spicata* sont l'aggravation par le mouvement, par le toucher et par l'humidité froide.

Actaea spicata est indiqué dans les arthrites déformantes des poignets et/ou des doigts (particulièrement dans les atteintes des phalanges proximales), en particulier dans les polyarthrites rhumatoïdes.

Polygonum aviculare : (89-91)



La renouée des oiseaux est une plante très polymorphe, qui est retrouvée dans le monde entier, elle appartient à la famille des Polygonacées. Les tiges couchées puis redressées mesurent 10 à 60 centimètres. Les feuilles sont oblongues. Les fleurs blanches ou rosées sont groupées à l'aisselle des feuilles. Le fruit est trigone.

On utilise la plante entière fraîche pour préparer la teinture mère. Cette dernière contient de la silice, des tanins, des acides organiques, des flavonoïdes, des coumarines, un polysaccharide complexe, une naphthoquinone.

Les modalités de ce remède sont l'aggravation par l'humidité et les efforts.

Polygonum aviculare possède une indication dans les rhumatismes de l'articulation interphalangienne distale.

Caulophyllum thalictroides : (81,89–91)



Caulophyllum thalictroides L. Michx. est une herbe vivace, rhizomateuse de la famille des Berberidacées, qui pousse dans les bois des montagnes du Canada et des États-Unis. La teinture mère est préparée à partir des parties souterraines sèches, elle contient des alcaloïdes quinolizidiques (dont la N-méthylcytisine, l’anagyrine et la baptifoline), des alcaloïdes isoquinoléiques (dont la magnoflorine) et des triterpènes (dont la caulophyllosapine), et a des activités spasmolytiques et anti-œstrogéniques.

Caulophyllum thalictroides a dans ses indications les douleurs rhumatismales des articulations des phalanges des doigts et des pieds (notamment celles en relation avec la suppression ou la diminution des règles).

Harpagophytum procumbens : (89,91)



Harpagophyton ou griffe du diable est une plante herbacée de la famille des Pédaliacées, c'est une plante originaire des savanes du désert de Kalahari. Ses racines secondaires sont tuberisées, ses feuilles sont assez profondément découpées, ses fleurs sont rouges et solitaires, son fruit est ailé ovoïde, anguleux et pourvu d'aiguillons crochus.

On utilise les racines secondaires pour préparer la teinture mère, on retrouve dans sa composition d'assez nombreux oses, des phytostérols, des triterpènes, des flavonoïdes, des acides-phénols et surtout des iridoïdes (ils sont responsables de l'activité anti-inflammatoire et faiblement analgésiques en phytothérapie).

Ce médicament est indiqué dans les rhumatismes inflammatoires avec une atteinte du carpe, du métacarpe et des phalanges.

4. Médicaments ayant une action sur le tissu osseux

Aurum metallicum : (90-92)

La souche de ce médicament est l'or, ce métal jaune qui est remarquablement inerte, malléable et ductile. Parfois, il peut se présenter sous la forme d'une poudre brune qui prend un éclat jaune vif sous la pression du pilon. L'or est soluble dans l'eau régale, c'est un mélange d'acide chlorhydrique et d'acide nitrique (4/1).

Les modalités d'Aurum metallicum sont l'aggravation la nuit, par le froid, par le bruit, par l'alcool, par le surmenage mental, et l'amélioration par l'air frais (malgré la frilosité) et par la musique.

Ce médicament est notamment indiqué dans les rhumatismes inflammatoires avec des douleurs profondes, nocturnes et ressenties dans les os.

Asa foetida : (89,90,92)

L'ase-fétide (*Ferula asa-foetida* L.) est une plante de la famille des Apiacées, et originaire des régions désertiques d'Asie (Iran, Turkestan, Afghanistan). C'est une plante robuste qui peut atteindre jusqu'à 2,5 mètres de haut, à tige fistuleuse dressée, dont la racine pivotante, rameuse, est riche en suc laiteux. Ses feuilles sont

divisées et couvertes de poils cendrés. Ses fleurs sont jaunes et réunies en ombelles d'ombellules. Le fruit est un diakène. On utilise la gomme résine séchée, obtenue par incision de la racine, pour préparer la teinture mère. La teinture mère contient une essence riche en disulfures (responsable de sa mauvaise odeur alliagée), une résine (surtout composée d'esters d'acides aromatiques et d'alcools terpéniques), une gomme, des coumarines (notamment de l'ombelliférone et dérivés).

Les modalités d'Asa foetida sont l'aggravation par le moindre toucher, la nuit et l'amélioration par l'air et par le mouvement lent.

Ce médicament est notamment indiqué dans les douleurs osseuses nocturnes et dans les douleurs ostéo-articulaires soulagées après une selle.

D. Immunothérapie à doses infinitésimales

L'utilisation de l'immunothérapie homéopathique est possible dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, notamment l'utilisation du TNF α à doses infinitésimales qui pourra être associé à l'IL-1.(94) Ces souches répondent bien au principe de similitude.

III. Les études réalisées

A. Essai clinique de R.G. Gibson réalisé en 1978 (95)

R.G. Gibson a réalisé deux essais cliniques, en 1978 et en 1980, qui portent sur l'effet de la thérapeutique homéopathique chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Dans ce premier essai clinique, réalisé en simple aveugle, 100 patients ont reçu un placebo, 54 ont reçu un traitement homéopathique (qui tenait compte des exigences de la méthode homéopathique) et 41 ont reçu de fortes doses de salicylate. Les patients ne furent pas informés de la nature des médicaments qui leur étaient prescrits. L'essai a duré un an.

36 patients sur 54 ont eu une amélioration avec l'homéopathie, dont 13 patients qui avaient besoin d'un traitement complémentaire en plus du traitement homéopathique mais à une posologie inférieure à celle qu'ils prenaient auparavant et 23 patients qui étaient suffisamment soulagés par le traitement homéopathique et qui ont pu interrompre toute autre thérapeutique. 14 patients ont quitté l'essai avant la fin de l'année pour insuffisance d'efficacité du traitement.

35 patients sur 41 qui ont reçu le salicylate sont sortis de l'essai avant la fin de l'année, soit pour une insuffisance d'efficacité du traitement, soit à cause d'effets indésirables trop invalidants.

Tous les patients traités par placebo ont quitté l'essai avant la fin de la sixième semaine de traitement.

Cette étude a été critiquée.

Tout d'abord, les patients qui ont reçu le salicylate ont dû arrêter leur traitement anti-inflammatoire avant l'inclusion dans l'essai alors que les patients qui ont reçu le traitement homéopathique continuaient de recevoir toutes les prescriptions antérieures.

Et ensuite, les deux groupes de malades étaient suivis par deux groupes de médecins différents.

B.Essai clinique de R.G. Gibson réalisé en 1980 (95)

Pour confirmer ou infirmer ce premier essai et en particulier les critiques qui lui ont été faites, un second essai clinique d'une durée de six mois a été réalisé en 1980.

Cet essai réalisé en double insu compare deux groupes de 23 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, chaque patient a reçu soit un ou plusieurs médicaments homéopathiques, soit un placebo. Les patients ignoraient la nature homéopathique du traitement qui leur était administré. Les patients ont pu poursuivre leur traitement anti-inflammatoire non stéroïdien qu'ils recevaient avant l'inclusion dans l'étude.

Les résultats montrent une amélioration significative pour le groupe traité par homéopathie et pour les paramètres suivants : intensité de la douleur spontanée, sensibilité articulaire, diminution de la raideur articulaire et l'augmentation de la force de préhension. Aucune différence n'a été observée pour les paramètres d'inflammation ni pour la circonférence des articulations atteintes.

Sur les 23 patients des deux groupes, 1 patient traité par homéopathie a quitté l'essai, 2 patients qui ont reçu le placebo l'ont quitté. Une aggravation a été observée chez 1 patient du groupe homéopathie et chez 3 patients du groupe placebo. Chez 2 patients du groupe homéopathie l'état était inchangé, c'était le cas pour 13 patients du groupe placebo. 15 patients qui ont reçu le traitement homéopathique ont ressenti une amélioration légère, 5 patients du groupe placebo l'ont ressenti. 4 patients du groupe homéopathie ont ressenti une amélioration importante, ce ne fut le cas pour aucun patient du groupe placebo.

C.Essai clinique d'homéopathie dans la polyarthrite rhumatoïde réalisé par P. Fisher et D.L. Scott (96)

Un essai randomisé contrôlé a été réalisé par P. Fisher et D.L. Scott, et a été publié en 2001.

112 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde séropositive pour le facteur rhumatoïde et recevant un traitement stable (DMARD et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien) ont reçu en plus de leur traitement conventionnel un traitement homéopathique individualisé pendant 3 mois puis un placebo pendant 3 mois ou l'inverse. La durée de l'essai était de 6 mois. Les médicaments homéopathiques étaient dans des dilutions 6 ou 30 CH, 7 médicaments ont représenté 80% des prescriptions, les plus courants ont été Rhus toxicodendron et Sulfur.

58 patients ont terminé l'essai, 54 ont arrêté avant la fin.

La seule différence significative a été sur les scores moyens de la douleur, ils ont été significativement inférieurs après 3 mois de traitement par placebo que 3 mois de traitement homéopathique.

Ces résultats contredisent les résultats positifs rapportés par R.G. Gibson.

D.Essai clinique s'intéressant à l'homéopathie et à la consultation homéopathique dans la polyarthrite rhumatoïde(97)

Un essai clinique multicentrique, en double aveugle, randomisé, contre placebo, mené en 2008 et publié en 2011, avait pour objectif d'identifier si les avantages thérapeutiques étaient attribuables au remède homéopathique, à la consultation homéopathique ou aux deux.

L'essai a duré 40 semaines, 83 participants, avec une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée depuis au moins deux ans et relativement stable, ont été randomisés, 6 patients ont arrêté après la randomisation et avant le début du traitement. 56 patients ont fini la phase de traitement.

Les patients ont été répartis en 5 groupes. Des consultations homéopathiques par un homéopathe ont été réalisées pour les groupes 1, 2 et 3. Les groupes 4 et 5 n'ont pas eu de consultations homéopathiques.

Le groupe 1 a reçu un traitement homéopathique individualisé, le groupe 2 a reçu un traitement avec un complexe homéopathique commercial normalisé précédemment rapporté comme efficace dans la polyarthrite rhumatoïde, le groupe 3 a reçu un placebo, le groupe 4 a reçu le complexe homéopathique et le groupe 5 un placebo.

Les participants ont continué leur traitement conventionnel.

Les résultats de l'essai clinique ont montré que l'intervention homéopathique, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chronique, active mais relativement stable, a entraîné des bénéfices cliniques significatifs, qui seraient principalement attribuables au processus de consultation homéopathique, Il semblerait qu'il n'y ait aucun bénéfice spécifique des remèdes homéopathiques eux-mêmes.

Conclusion

Actuellement, l'instauration précoce des traitements de fonds a pour objectif la rémission (ou au minimum un faible niveau d'activité de la maladie) afin de prévenir la progression structurale et le handicap.

Ces traitements classiques de la polyarthrite rhumatoïde peuvent parfois être lourds et ne sont pas dénués d'effets indésirables dont certains peuvent être graves.

L'homéopathie est une thérapeutique controversée et les études sur son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sont contradictoires.

Cependant, son utilisation dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est envisageable comme complément thérapeutique au traitement allopathique chez des patients demandeurs de cette médecine. L'utilisation de l'homéopathie peut s'avérer intéressante en raison de l'absence d'effets indésirables et de contre-indications. Un traitement homéopathique ne pourra se substituer à un traitement conventionnel et à un suivi rhumatologique régulier.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont une fréquence importante de troubles psychologiques, l'homéopathie pourra également être intéressante dans ces symptômes.

Le conseil officinal portant sur l'homéopathie à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est délicat en raison de la gravité de cette pathologie. L'orientation de patients demandeurs d'homéopathie chez un médecin homéopathe est préférable. La prescription par un homéopathe à la suite d'une consultation homéopathique est plus adaptée, d'autant plus qu'elle prendra en compte la personne dans son ensemble et notamment les troubles psychologiques qui peuvent être associés.

Le tabac est le principal facteur de risque environnemental de la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation de la souche homéopathique *Tabacum* dans le traitement homéopathique de la polyarthrite rhumatoïde pourrait-il avoir un intérêt thérapeutique ?

Bibliographie

1. Radideau E, Bah S, Dupont C, Hilliquin P. Polyarthrite rhumatoïde (1^{ère} partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM Tome XXXI, 4.
2. Rat A-C, El Adssi H. Épidémiologie des maladies rhumatismales. EMC - Appar Locomoteur. avr 2013; 8(2):1-15.
3. Roudier J, Balandraud N, Mugnier B, Guis S, Reviron D, Roudier C, et al. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. avr 2005;72(4):287-9.
4. Toussirot E, Semana G, Perdriger A. Région HLA et pathologie ostéoarticulaire : aspects fondamentaux et applications en clinique. EMC - Appar Locomoteur. janv 2012; 7(1): 1-14.
5. Morel J. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. juillet 2014; 9(3).
6. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2007; 357(10): 977-86.
7. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. TRAF1–C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genomewide study. N Engl J Med. 2007; 357(12): 1199-209.
8. Florea A, Job-Deslandre C. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse. Presse Médicale. nov 2008; 37(11): 1644-51.
9. Kahn M-F, Bardin T, Meyer O, Orcel P, Lioté F, Dieudé P, et al. L'ACTUALITE RHUMATOLOGIQUE 2013. Elsevier Masson, 2013; 456 p.
10. Berthelot J-M, Le Goff B. Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites. Rev Rhum. 2010; 77(6): 550-5.
11. Schaeffer T, Truchetet M-É, Richez C. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ? Rev Rhum. nov 2012; 79: A13-7.
12. Varoquier C, Salmon J-H, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. oct 2015; 82(5): 283-90.
13. Hommadi A, Ziadi T, Drissi SM, Moudden K, Tabache F, Rachid K, et al. Nodule rhumatoïde pseudo-tumoral révélant une polyarthrite rhumatoïde. Lett Rhumatol. mai 2009; (352): 22-3.
14. Hellier J-P, Combe B. Atteinte vasculaire au cours de la maladie rhumatoïde. Actual En Angiol [Internet]. mai 2000 [cité 18 avr 2017];(5). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/1209.pdf>

15. Lioté H. Manifestations respiratoires de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Pneumol. oct 2014; 11(4).
16. Masson C. L'anémie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. mai 2010; 77: S23-31.
17. Orphanet: Syndrome de Felty. [consulté le 11 mars 2016]
18. Lazaro E, Morel J. La survenue d'une neutropénie chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. mars 2015; 82(2): 75-9.
19. Lazaro E, Duffau P, Chaigne Delalande S, Greib C, Pellegrin J-L, Viillard J-F. Les leucémies à grands lymphocytes granuleux: de la clinique à la physiopathologie. Rev Médecine Interne. sept 2013; 34(9): 553-60.
20. Tricot L. Atteintes rénales des rhumatismes inflammatoires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-055-E-10, 2009.
21. Roux C, Briot K. Ostéoporose des rhumatismes inflammatoires. Rev Rhum. mars 2015; 82(2): 91-7.
22. Abdel-Ahad P, El Chammai M, Fneich A, Issa R, Kabbara W, Richa S. Les manifestations psychiatriques dans la polyarthrite rhumatoïde. L'Encéphale. avr 2016; 42(2): 172-6.
23. Devauchelle-Pensec V, Guellec D. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. mai 2015; 65(5): 719-29.
24. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2003.
25. LE GOUX P. Polyarthrite rhumatoïde: les éléments biologiques, diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique. Réal En Rhumatol [Internet]. juin 2013 [cité 19 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2013/07/LeGoux.pdf>
26. El Bakkouri J, Fellah H. Marqueurs immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Marocaine Rhumatol. 2014; (28): 3-9.
27. Cantagrel A, Degboé Y. Les nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde: des anticorps qui reconnaissent des protéines du soi ayant subi des modifications post-translotionnelles. Rev Rhum. janv 2016; 83(1): 12-8.
28. Nicaise-Roland P. Anticorps antiprotéine et peptides citrullinés. EMC - Biol Médicale. 2011;1-7.
29. N. Boutry, R.-M. Flipo, A. Cotten. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE: Musculosquelettique - Neurologique - Maxillofaciale 2008: 1-19 [Article 31-306-A-10].
30. Pham T. Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde? J Radiol. janv 2010; 91(1): 120-5.

31. Marhadour T, Foltz V, Jousse-Joulin S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Echographie et IRM dans la polyarthrite rhumatoïde. *Lett Rhumatol.* oct 2011; (375).
32. Boutry N, Cotten A. Apport de l'échographie dans les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélisque et spondylarthropathies). *Rev Médecine Interne.* janv 2010; 31(1): 29-40.
33. Combe B. Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Implications pour la pratique. *Rev Rhum.* déc 2011; 78(6): 497-9.
34. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* juill 2014; 81(4): 303-12.
35. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mars 2015; 44(3): 203-11.
36. Bardin T, Orcel P. *Traité de thérapeutique rhumatologique.* 2^e éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
37. Vital Durand D, Le Jeune C. *Dorosz guide pratique des médicaments 2017.* 36^e éd. : Maloine; 2016. 2048 p.
38. eVIDAL Novatrex [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=12013>
39. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. *Rev Prescrire.* 2011; Hors-série.
40. Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al. Foie et méthotrexate. *Gastroentérologie Clin Biol.* févr 2008; 32(2): 134-42.
41. Bonniaud P, Nunes H. Complications pulmonaires des traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Respir.* nov 2006; 23(5-C2): 129-33.
42. Mariette X. Lymphomes et maladies auto-immunes : peut-on prescrire du méthotrexate ? *Lett Rhumatol.* nov 2000; (266).
43. le CRAT : Méthotrexate chez la mère [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
44. le CRAT : Méthotrexate - exposition paternelle [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15
45. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques. *EMC - Appar Locomoteur.* janv 2016; 11(1).
46. Léflunomide - Document d'information à destination des médecins prescripteurs [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/be5cbc542306bd3c68f83db6c31fefa2.pdf

47. Arava, INN-leflunomide - anx_135954_fr.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160915135954/anx_135954_fr.pdf
48. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-20, 2006.
49. eVIDAL Salazopyrine [Internet]. [cité 26 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=14702>
50. Bannwarth B. Manifestations iatrogènes des traitements rhumatologiques et manifestations rhumatologiques des thérapeutiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-292-A-10, 2007.
51. Tekaya R, Neji O, Yahia CBH, Abdelmoula L, Chaabouni L, Zouari R. DRESS sous traitement par sulfasalazine. Lett Rhumatol. 2012; (381): 28-30.
52. Michel F, Navellou J-C, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome sous traitement par sulfasalazine au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. janv 2005; 72(1): 92-6.
53. Elefant E, Cournot M-P, Beghin D, Vauzelle C. Médicaments et grossesse en rhumatologie. Rev Rhum. nov 2010; 77: A1-5.
54. le CRAT : Salazopyrine [Internet]. [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=salazopyrine>
55. Rempenault C, Barnetche T, Morel J, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Efficacité Cardio-vasculaire et Métabolique de l'Hydroxychloroquine dans la Polyarthrite Rhumatoïde : Revue Systématique et Méta-analyse. Rev Rhum. nov 2016; 83: A225-6.
56. Lequerré T, Vittecoq O. Les anti-TNF α : Comment ça marche dans la polyarthrite rhumatoïde? Lett Pharmacol. 2010; 24(3): 96-101.
57. Remicade, INN-infliximab - anx_135419_fr.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135419/anx_135419_fr.pdf
58. Humira, INN-adalimumab - anx_137210_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170324137210/anx_137210_fr.pdf
59. Simponi, INN-golimumab - anx_135223_fr.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160624135223/anx_135223_fr.pdf
60. Cimzia, INN-certolizumab pegol - anx_133725_fr.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133725/anx_133725_fr.pdf
61. Sparsa A. Etanercept. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2005; 132(11-C1): 861-76.

62. Enbrel, INN-etanercept - anx_135935_fr.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135935/anx_135935_fr.pdf
63. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. déc 2007; 74(12): 1301-11.
64. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Rev Rhum. oct 2013; 80(5): 459-66.
65. Orenca, INN-abatacept - anx_135717_fr.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160825135717/anx_135717_fr.pdf
66. RoActemra, INN-tocilizumab - anx_135481_fr.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135481/anx_135481_fr.pdf
67. Fiche pratique du CRI. Prise en charge des patients sous tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde. Que faire avant d'initier le tocilizumab? [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2016/TOCI_01_Bilan.pdf
68. Harifi G, Chatelus E, Sordet C, Gottenberg J-E, Sibilia J. De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde: le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. Rev Rhum. mai 2010; 77: S32-40.
69. MabThera, INN-rituximab - anx_134793_fr.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134793/anx_134793_fr.pdf
70. Fiche pratique du CRI. Prise en charge des patients sous rituximab. Bilan pré-thérapeutique initial [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/rituximab2017/RTX_01_Bilan.pdf
71. Sibilia J, Gottenberg J-É, Mariette X. Le rituximab: une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. oct 2008; 75(9): 782-9.
72. Kineret, INN-anakinra - anx_135155_fr.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135155/anx_135155_fr.pdf
73. Chauffier K, London J, Beaudouin C, Fautrel B. Indications de l'anakinra. Presse Médicale. mai 2009; 38(5): 799-807.
74. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005121.pub3/abstract>

75. Brandstätter H, Samer CF, Ribi C, Piguet V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens: allergie ou pseudo-allergie? Rev Médicale Suisse [Internet]. 30 juin 2010 [cité 19 avr 2017]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immmediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>
76. Rappel des règles de bon usage des AINS - ANSM - Juillet 2013 [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
77. P. Vergne-Salle, P. Beaulieu, A. Coutaux, P. Sichère, S. Perrot, P. Bertin. Traitements de la douleur en rhumatologie. EMC - Appareil locomoteur 2014;9(4):1-18 [Article 15-918-A-14].
78. Sibilia J. Les corticoïdes: mécanismes d'action. Lett Rhumatol [Internet]. févr 2003 [cité 19 avr 2017];(289). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6581.pdf>
79. Vieillard M-H, Flipo R-M. Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2008; 3(2): 1-7.
80. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Saadoun D. Corticothérapie. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2013; 8(1): 1-7.
81. Chemouny B, Poulain F. Le guide de l'homéopathie. Paris: O. Jacob; 2008.
82. Sarembaud A, Poitevin B. Homéopathie: pratique et bases scientifiques. 3^{ème} éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
83. Desmichelle G. Homéopathie en rhumatologie: ostéopathie, kinésithérapie méziériste. Paris: Maloine; 1991.
84. Chemouny B. Dictionnaire des médicaments et des traitements homéopathiques. Paris: Odile Jacob; 2006. 499 p.
85. Babeau Kreiter N. Les dilutions en homéopathie. Rev Homéopathie. mars 2012; 3(1): 9-14.
86. Quemoun A-C, Pensa S. Homéopathie: guide visuel. 2016.
87. Bonnes pratiques de préparation des préparations homéopathiques à l'usage des pharmacies d'officine [Internet]. [cité 31 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.snphpharma.fr/IMG/pdf/bppHOMEOf1.pdf>
88. Dray-Rabotnik C, Guiraud G, Holtzscherer A. Précis de rhumatologie clinique: contribution de l'homéopathie. Paris (68 Bd Malesherbes, 75008): CEDH; 2003.
89. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, Saint-Jean Y. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. Paris: CEDH; 2009
90. Guermonprez M, Pinkas M, Torck M. Matière médicale homéopathique. Paris: Editions Similia; 2016.

91. Guernonprez M. Homéopathie principes, clinique, techniques. Paris: Boiron; 2008.
92. Villano G. Polyarthrite rhumatoïde et homéopathie. 3ème congrès national tunisien d'homéopathie à Tunis [Internet]. 2014 [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.homeopathietunis.org/pdf/Conf%C3%A9rences-3%C3%A8me-Congr%C3%A8s/Polyarthrite-rhumato%C3%AFde-G-Villano.pdf>
93. Tétau M. Abrégé de rhumatologie en homéopathie. Sainte-Foy-lès-Lyon: Editions Similia; 2010.
94. Hervieux L. La pratique de l'immunothérapie à doses infinitésimales. Limoges [France: R. Jollois; 1996.
95. Recherche en homéopathie: résultats, publications, commentaires. Sainte-Foy-les-Lyon: Ed. Boiron; 2007.
96. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 sept 2001; 40(9): 1052-5.
97. Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology*. 1 juin 2011; 50(6): 1070-82.

Annexes

Annexe 1 : fiche d'information pour les patients traités par léflunomide

Information importante pour les patients traités par le léflunomide

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base de léflunomide : cette fiche contient des informations importantes sur le risque de malformation pour un enfant à naître en cas d'exposition au traitement pendant la grossesse.

Vous ne devez donc pas prendre ce médicament :

- si vous êtes enceinte, ou si vous pensez l'être
- si vous n'utilisez pas de contraception efficace (que vous soyez une femme ou un homme traité)

A l'arrêt du médicament, vous devrez respecter un délai de deux ans, nécessaire à l'élimination du médicament, et en vérifier le taux dans le sang, avant de pouvoir concevoir un enfant, après avis de votre médecin. Par la prise d'un autre médicament, ce délai peut être réduit.

Avant de commencer le traitement, vous devez aussi lire la notice contenue dans la boîte de votre médicament.

→ Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants

Le léflunomide peut augmenter le risque de malformations congénitales graves pour un enfant à naître si :

- Vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement ;
- Vous devenez enceinte pendant le traitement ;
- Vous débutez une grossesse dans les 2 ans qui suivent l'arrêt du traitement et si vous n'avez pas suivi la procédure d'élimination du médicament (décrite ci-dessous)

Précautions d'utilisation

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous et votre partenaire devez prendre toutes les précautions afin d'éviter d'être enceinte.

Une méthode efficace de contraception est recommandée ainsi qu'à votre partenaire :

- Pendant toute la durée de votre traitement ;
- Et après l'arrêt du traitement, tant que les taux sanguins de léflunomide ne sont pas suffisamment bas (pendant 2 ans ou pendant la durée entière de la procédure d'élimination (voir ci-dessous)).

Il est TRES IMPORTANT que vous contactiez votre médecin IMMEDIATEMENT dès que vous constatez un retard de règles ou, si pour une toute autre raison, vous pensez que vous êtes enceinte.

Procédure d'élimination (*wash-out*)

Après l'arrêt du traitement, votre médecin vous prescrira une procédure appelée *wash-out* dont l'objectif est d'éliminer rapidement et suffisamment le médicament de votre organisme.

La procédure consiste habituellement en la prise pendant 11 jours d'un médicament qui accélère l'élimination du léflunomide par l'organisme.

Ce traitement est suivi de 2 examens sanguins à au moins 14 jours d'intervalle pour confirmer que le taux du léflunomide dans votre organisme est devenu suffisamment bas.

Si les taux sont encore trop élevés, une nouvelle procédure d'élimination sera nécessaire.

Quand il sera confirmé que le léflunomide a été suffisamment éliminé de votre organisme par 2 examens sanguins séparés, **vous devrez alors attendre encore au moins un mois avant de débiter une grossesse.**

Si vous n'avez pas suivi la procédure d'élimination du médicament, 2 ans peuvent être nécessaires pour atteindre ce niveau très bas de médicament dans votre organisme. Les taux de léflunomide dans le sang devront être contrôlés à l'issue de cette période avant d'envisager une grossesse.

→ Si vous êtes un homme

Comme il ne peut être exclu que le léflunomide passe dans le sperme, **une contraception efficace pendant le traitement doit être assurée.**

Si vous souhaitez avoir un enfant, vous devez en discuter avec votre médecin qui pourra vous conseiller d'arrêter le traitement et de suivre une procédure d'élimination (comme décrite ci-dessus).

Quand il sera confirmé que le léflunomide a été suffisamment éliminé de votre organisme par 2 examens sanguins séparés, **vous devrez alors attendre au moins 3 mois avant la conception.**

Fiche d'information remise à M..... par..... le

Source : ans.m.sante.fr V1 12/2010

FEUILLETS À REMETTRE
AUX PATIENTS

MÉTHOTREXATE

MODALITÉS DE PRISE DES COMPRIMÉS

A l'attention des patients traités par méthotrexate par voie orale

Plusieurs patients sous méthotrexate ont pris leurs comprimés tous les jours au lieu d'**une seule fois par semaine**. Ce type d'erreur est dangereux : il conduit à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

MÉTHOTREXATE
VOIE ORALE
Une prise
1 jour par semaine

- 1 Soyez vigilants et respectez strictement la prise 1 seule fois par semaine (prise unique).
- 2 Si ce n'est pas déjà fait, discutez avec votre médecin du jour qui vous convient le mieux.
- 3 Demandez à votre pharmacien de l'indiquer sur la boîte de votre médicament ou sur cette fiche.
- 4 Pour éviter toute erreur sur le jour de prise, reportez aussi la date dans votre agenda ou sur un calendrier.

A REMPLIR PAR VOTRE PHARMACIEN

(cette fiche est à conserver avec votre traitement) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :
.....

Dose par semaine (mg)

Nombre de comprimé(s)
PAR SEMAINE
EN 1 PRISE UNIQUE

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgences (15).

SYMPTÔMES LIÉS AU SURDOSAGE

Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.

Pour toute question ou pour plus d'information, consultez la notice présente dans la boîte ou contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Dewailly
Prénom : Maxime

Titre de la thèse : La place de l'homéopathie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, traitement, homéopathie

Résumé : La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et touche de nombreuses personnes. Il y a eu de grandes avancées thérapeutiques au cours des années, ce qui a permis d'améliorer considérablement sa prise en charge allopathique. Les traitements de fond sont commencés le plus tôt possible et ont pour but la rémission clinique. L'homéopathie est une thérapeutique qui s'intéresse au patient dans sa globalité, elle est utilisée par de nombreux patients. Cependant, une prise en charge homéopathique de la polyarthrite rhumatoïde qui est une pathologie rhumatismale lourde n'est pas très fréquente. Son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde est possible sous certaines conditions et de nombreuses souches sont susceptibles d'avoir une indication dans cette maladie.

Membres du jury :

Président : Sahpaz, Sevser, Professeur des universités, Lille

Assesseur(s) : Vion, Daniel, Professeur des universités, Lille

Membre(s) extérieur(s) : Delplace, Martine, Docteur en pharmacie, Douai