

Item192-Polyarthrite rhumatoïde.

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde. - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient au long cours.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- RPC HAS 07 > Phase initiale > Phase d'état > Synthèse - Polycopié national > Polyarthrite rhumatoïde	- Connectivite / auto-immun / HLA - Bilatéral et symétrique / arthrite « nue » - squeeze-test / synovite / respect IPD - Nodules rhumatoïdes / Felty / Sd sec - Radio mains / rachis / pieds (3/4) - Pincement diffus / déminéralisation - Erosion tête du 5ème métatarsien - Luxation atloïdo-axoïdienne - Ponction articulaire: inflammatoire - Créatininémie / protéinurie des 24h - MTX: TA / EFR / VHB-VHC / hCG - anti-TNFα: IDR / RTx (BK) - Erosions / FR / CCP / VS-CRP - NAD-NAG / DAS28/ HAQ / extra-A - Poussée: corticoïdes +/- infiltrations - Traitement de fond: MTX +/- anti-TNFα - Prise en charge à 100%	- Ex. bilatéral et comparatif - Ac anti-CCP + FR + AAN -Rx: recherche érosions - DAS 28 (activité) / HAQ - Facteurs de sévérité (≥ 10) - Bilan pré-thérapeutique +++ - Pluridisciplinaire et globale - Information et éducation - Rééducation-kinésithérapie - MA aux AINS / corticoïdes - critère ACR EULAR 2010

Généralités

Définition

- Polyarthrite rhumatoïde (PR): rhumatisme inflammatoire chronique diffus
- !! Remarque: c'est une maladie auto-immune / fait partie des connectivites (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))

Epidémiologie

- PR = le plus fréquent des rhumatismes chroniques: **0.5%** de la population
- Facteurs de risque
 - âge moyen = 50ans et sexe féminin (sex ratio = x4)
 - Atcd familiaux / facteurs génétiques (gène HLA DRB1)

Physiopathologie

- Facteur déclenchant
 - Inconnu / possible auto-Ag (collagène ?) ou Ag exogène (B ou virus)
- Activation immunitaire et inflammation
 - Activation des macrophages → recrutement des LT CD4 → LB
 - LB = production d'**auto-Ac**: facteur rhumatoïde (FR) et Ac anti-CPP
 - Production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 / IL-6 / TNFα) +++
- Mécanismes lésionnels: synovite pseudo-tumorale
 - Production de MMP et enzymes protéolytiques = destruction cartilagineuse
 - Complexes immuns FR-IgG + infiltrats → lésions vasculaires et néo-vascularisation

- Prolifération et inflammation du tissu synovial = « pannus » et synovite rhumatoïde

Diagnostic

Examen clinique

- **PR à la phase débutante**
 - Terrain = **femme** d'âge mûr: **40-50ans** / atcd auto-immuns en faveur
 - !! Examen bilatéral et comparatif / de toutes les articulations (**A savoir !**)
 - **Tableau de polyarthrite aiguë**: bilatérale / symétrique / distale / nue-isolée
 - **Signes fonctionnels = douleurs rhumatismales**
 - Atteinte **bilatérale et symétrique** des mains (MCP2/3 et IPP)
 - **Horaire**: inflammatoire = insomniantes / persistantes au repos
 - Raideur et **dérouillage** matinal (> 30min) / impotence fonctionnelle
 - Polyarthrite « **nue** » = aucun signe extra-articulaire ou axial associé + + +
 - **Signes physiques = synovite et pannus**
 - Synovite = gonflement articulaire par liquide synovial / rénitent voire tendu
 - Articulations douloureuses (**squeeze-test**) / tuméfiées / chaudes
 - Aspect des doigts « en fuseau » (**respect des IPD** / ≠ psoriasis)
 - si paresthésie des poignets dans le contexte = ténosynovites des fléchisseurs (syndrome du canal carpien)
 - **Autres tableaux inauguraux possibles**
 - Polyarthrite fébrile dans 10-15% des cas +/- AEG et fièvre élevée
 - ADP ou nodules rhumatoïdes sur face d'extension des membres (10%)
 - !! **Remarque**: monoarthrite = 1 A° / oligo-arthrite = 2-3 A° / poly-arthrite: ≥ 4 A°
- **PR à la phase d'état**
 - **Tableau de polyarthrite chronique**: déformante / destructrice / ankylosante
 - **Atteinte des mains (MCP/IPP) / poignet + + +**
 - « coup de vent cubital » / « col de cygne » / « dos de chameau »
 - Doigts en « boutonnière » / « en maillet » / « pouce en Z »...
 - Poignet = saillie de la tête cubitale « en touche de piano »
 - C°: ténosynovite +/- rupture du tendon (« doigt à ressort »)
 - **Atteinte des pieds (90% des cas)**
 - Hallux valgus et déviation des orteils en dehors (« coup de vent péronier »)
 - Pied plat valgus/ hallux valgus et quintus varus= avants-pieds triangulaires / cors et durillons → marche douloureuse: invalidant + + +
 - **Atteinte des épaules / coudes (40%)**
 - Atteinte des épaules fréquente: enraidissement / douleurs
 - Atteinte des coudes = attitude en flessum +/- valgus
 - **Atteinte du rachis cervical**
 - = arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (C1/C2)
 - !! Risque = **luxation atloïdo-axoïdienne** et compression médullaire
 - → radio rachis bouche ouverte +/- IRM devant toute suspicion (**A savoir !**)
 - **Atteinte du bassin (15%)**
 - Coxite rhumatoïde tardive mais retentissement fonctionnel + + +
 - **Manifestations extra-articulaires = « maladie rhumatoïde »**
 - **Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanés) (10-20%)**
 - Nodules fermes / mobiles / indolores
 - Sièges: crêtes ulnaires / extenseur des doigts / tendon achilléen
 - **Signes généraux / adénopathies / syndrome sec (20%)**
 - AEG avec fébricule lors des poussées évolutives + + +
 - ADP superficielles / mobiles / infra-centimétriques
 - Syndrome sec +/- Gougerot-Sjögren secondaire (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))
 - **Atteintes viscérales (plus rares)**
 - **Atteinte cardiaque**: péricardite (asymptomatique + +) / IC (amylose)
 - **Atteinte pulmonaire**: pleurésie +/- fibrose interstitielle (cf [Pneumopathie interstitielle diffuse.](#))
 - **Atteinte rénale**: iatrogène (+ +) ou par amylose AA (cf [Néphropathie glomérulaire.](#))
 - **Atteinte hémato**: syndrome de **Felty** = PR + SMG + leuconéutropénie
 - **Atteinte ophtalmo**: sclérite et épisclérite (de mauvais pronostic)
 - **Amylose secondaire de type AA**
 - Atteinte rénale = GN II avec protéinurie +/- SN (cf [Néphropathie glomérulaire.](#))
 - Si protéinurie sur PR → biopsie gingivale + rouge congo pour diagnostic

Examens complémentaires

- Pour diagnostic à la phase débutante
 - Bilan immunologique et biologique
 - Facteur rhumatoïde (IgM)
 - Détection par ELISA ou néphélobimétrie (Latex et Waaler-Rose = obsolète)
 - !! inconstant et non spécifique: ni indispensable ni suffisant au diagnostic
 - Ac anti-CCP (Ac anti-peptides citrullinés cycliques **A savoir !** ())
 - Sensibles (60% en précoce) et spécifiques (95%): bien mieux que FR
 - Mais ne permettent tout de même pas d'affirmer la PR
 - Ac anti-nucléaires (AAN)
 - faiblement positifs dans la PR (40% des cas)
 - Pour diagnostic différentiel: Ac anti-DNA natifs (-) (≠ LED)
 - VS-CRP
 - Syndrome inflammatoire biologique non spécifique (90% des cas)
 - VS ↑ (> 20mm à H1) / CRP ↑ (> 15mg/L) (≠ LED)
 - Imagerie: bilan bilatéral et comparatif
 - Radios: clichés à demander
 - Mains/poignets de face + pieds de face et de 3/4
 - **Rachis cervical** face-profil + bouche ouverte (cf état initial)
 - Radio de toute autre articulation douloureuse
 - Signes d'arthrite (cf infra):
 - Rechercher érosion et pincement: rares en précoce
 - (sauf érosion précoce de la **5ème tête métatarsienne**)
 - Si radios normales (!! le plus souvent)
 - Recherche d'érosions par **échographie** (++) ou IRM
 - Pour rechercher un diagnostic différentiel au minimum (**A savoir !**)
 - Ponction articulaire et examen du liquide synovial+++
 - = liquide inflammatoire (c. >2000 / prot. > 40g/L) / sans cristaux / stérile
 - Elimine: arthrose / arthrite micro-cristalline / arthrite infectieuse
 - Recherche d'une atteinte **extra-articulaire**
 - Bilan rénal: **créatinine / BU-ECBU et protéinurie des 24h** +++
 - Hémogramme (NFS-P): anémie inflammatoire fréquente
 - Bilan hépatique: ASAT-ALAT +/- GGT-PAL
 - Radio thorax F-P: recherche d'ADP de sarcoïdose, de tuberculose, etc.
 - AAN, anti ADN natif (LES)
 - sérologie virale : VHB, VHC
- A la phase d'état: aspects radiographiques
 - Modalités
 - Signes radios en général absents à la phase initiale / apparition après 6M-1an
 - → Radios de suivi: main face / pieds face et 3/4 +/- autres articulations
 - Signes d'arthrite (4)
 - **Erosions** péri-articulaires +/- géodes intra-osseuses juxta-articulaires
 - **Pincement diffus** des interlignes articulaires voire disparition
 - **Déminéralisation** épiphysaire en bande (classique mais subjectif..)
 - **Déformations** caractéristiques (cf supra) et subluxations
- Bilan pré-thérapeutique (**A savoir !**)
 - Bilan pré-corticoïdes (cf Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions)
 - infectieux: ECBU / RTx / NFS-CRP / EPS si Afrique/antilles / VHB
 - métabolique: glycémie / EAL / iono-urée-créatinine
 - imagerie: ECG de repos / ostéodensitométrie (si > 3M)
 - si femme jeune: hCG plasmatique et contraception
 - Bilan pré-méthotrexate (4)
 - Hépatique: BHC avec transaminases / sérologies **VHB-VHC**
 - Pulmonaire: radiographie thorax / **EFR** avec DLCO (cf PID)
 - Tératogène: DDR / contraception / **hCG** plasmatiques
 - Hémato: NFS-plaquettes / créatinine / albumine
 - Bilan pré-anti-TNFα (3)
 - Antécédents: [BK / néoplasie / SEP / IC / auto-immunité] / foyer infectieux
 - BK: **IDR et radiographie thorax** +/- BK-tubage ou ECBC si crachat (**A savoir !**), recherche de lymphocyte T activé par l'interféron gamma (T-Spot, Quantiferon)
 - Bilan infectieux: EPP-NFS / VHB-VHC et VIH / ECBU +/- sinus-panoramique

Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde ACR / EULAR 2009

- **Type d'atteinte articulaire (0-5 points)**
 - 1 articulation moyenne ou grosse (0)
 - 2-10 articulations moyennes ou grosses (1)
 - 1-3 petites articulations (2)
 - 4-10 petites articulations (3)
 - > 10 articulations (au moins 1 petite articulation) (5)
 - **Sérologie (0-3 points)**
 - Ni FR ni ACPA (anticorps anti-peptides cycliques citrullinés) (0)
 - Au moins 1 test faiblement positif (2)
 - Au moins 1 test fortement positif (> 3 N) (3)
 - **Durée de la synovite (0-1 point)**
 - < 6 semaines (0)
 - > 6 semaines (1)
 - **Marqueurs de l'inflammation (0-1 point)**
 - Ni CRP ni VS élevée (0)
 - CRP ou VS élevée (1)
- Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé si le score est ≥ 6 .

Diagnostiques différentiels +++

- **Arthrites inflammatoires: si polyarthrite**
 - **Connectivites: lupus** +++ / Gougerot-Sjögren / sclérodermie (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))
 - **Spondylarthropathies: rhumatisme psoriasique** / entérocolopathie (cf [Spondylarthrite inflammatoire.](#))
 - **Pseudo-polyarthrite rhizomélique:** A° proximales + AEG marqué / cf [Artérite à cellules géantes.](#)
 - **Polyarthrite micro-cristalline:** micro-cristaux à la ponction articulaire (cf [Arthropathie microcristalline.](#))
 - **Vascularites:** périartérite noueuse: purpura vasculaire + signes neuro (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))
 - **Polyarthrite aiguë oedémateuse:** oedème des mains important / non inflammatoire
 - **Arthrites paranéoplasique:** rechercher contexte tumoral: AEG / ADP, etc.
- **Arthrites infectieuses: si mono ou oligo-arthrite**
 - !! Ponction articulaire en urgence devant toute arthrite fébrile (**A savoir !**)
 - **Mono-arthrite septique à pyogène:** ponction articulaire et hémocultures
 - **Mono-arthrite tuberculeuse:** rarement BK à la ponction / biopsie synoviale
 - **Oligo-arthrite sur endocardite:** fièvre + souffle / confirmer par ETT + hémocultures
 - **Rhumatisme gonococcique:** atteinte asymétrique / sujet jeune / éruption cutanée
 - **Oligo-arthrite sur M. de Lyme:** érythème migrant / sérologie pour confirmation
- **...Arthrose**

Evolution

Histoire naturelle

- Evolution **imprévisible**: peut être sévère d'emblée comme bénigne
- En général, arrêt de l'évolution après **10-20ans** → séquelles fonctionnelles +/- importantes
- Dans 50% des cas = impotence fonctionnelle sévère voire grabatisation
- Diminution de l'espérance de vie = 10ans en moyenne (formes sévères ++)

Formes évolutives

- **PR évolutive: > 80% des cas**
 - Evolution chronique paroxystique par poussées entrecoupées de rémission
 - Aboutit au tableau de polyarthrite chronique déformante et ankylosante
- **PR de guérison rapide: 5-20% des cas**
 - « Avortement » de la PR: guérison sans séquelle fonctionnelle
 - Le plus souvent dans les PR « séro-négative »: à FR négatif
- **PR « maligne »: < 1% des cas**
 - Vascularite nécrosante et atteinte systémique importante (« tableau de PAN »)
 - !! Mise en jeu du pronostic vital possible: urgence médicale

Facteurs d'activité = évolutivité de la PR (HAS 07)

- **seuils:** DAS < 3 (en rémission) / 3-5 (active) / > 5 (très active)
- **DAS 28 (Disease Activity Score)**
 - Nombre d'articulations gonflées (NAG / sur 28)
 - Nombre d'articulations douloureuses (NAD / sur 28)
 - Evaluation de l'activité globale à l'aide d'une EVA par le patient
 - Syndrome inflammatoire biologique: VS à H1 (ou CRP)

- **NPO les autres facteurs d'activité +++**
 - Nombre de réveils nocturnes
 - Temps de dérouillage matinal
 - Intensité de la douleur sur EVA
 - Nombre de synovites (NAD + NAG)
 - **!! en fonction du traitement actuel du patient**
- Facteurs pronostiques = sévérité de la PR (HAS 07) (A savoir !)**
- **pour le pronostic structural**
 - des **érosions** précoces en imagerie (+++)
 - la quantité du FR IgM (critère quantitatif)
 - la présence d'Ac anti-CCP (qualitatif seulement)
 - VS-CRP: un syndrome inflammatoire intense et persistant
 - **pour le pronostic fonctionnel**
 - un **score HAQ** $\geq 0,5$ (Health Assessment Quality)
 - nombre de synovites (NAG + NAD)
 - une maladie active: DAS 28 > 3,2 (cf supra)
 - **pour le pronostic vital**
 - les manifestations **systémiques**
 - **Autres (non mentionés par la HAS)**
 - Retard à l'introduction du traitement de fond
 - Contexte socio-économique défavorable
 - Terrain génétique (HLA-DRB1)
 - Sexe masculin
 - Age de survenue < 35ans

Traitement

Prise en charge

- Pluri-disciplinaire et globale / au long cours (**A savoir !**)
- Hospitalisation pour bilan initial puis prise en charge ambulatoire
- **Bilan pré-thérapeutique = évaluation de la sévérité et de l'activité de la PR**
 - PR « active » = présence de facteurs d'activité (**DAS 28 > 3.2**)
 - PR « sévère » = **HAQ ≥ 0.5** ou **érosions** ou signes **systémiques** (!! **1** seul suffit)
- → le traitement est fonction de l'activité et de la sévérité de la PR +++

Mesures hygiéno-diététiques = repos

- Mise au repos des articulations si poussée +/- arrêt de travail si besoin
- Hospitalisation dans les poussées sévères +/- systémiques

Rééducation (**A savoir !**) (cf Principales techniques de rééducation et de réadaptation)

- **Kinésithérapie**: lutte contre [enraidissement / amyotrophie / déformations / douleur]
- **Orthèses**: orthèses posturales de nuit +/- plantaires pour limiter les déformations
- **Ergothérapie**: adaptation de l'environnement +/- outils / économie articulaire
- **Physiothérapie**: lutte contre la douleur

Traitement symptomatique

- !! Systématique tant que **PR active (poussée)**: cf délai d'efficacité des traitements de fond
- **Antalgiques**
 - Antalgiques de niveau adapté à l'EVA (cf **Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses**)
 - Niveau I (paracétamol) ou II (+ tramadol) voire III (morphiniques)
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**
 - Kétoprofène (Profénid®) 150 à 300mg/j ou aspirine à 3g/j: à visée antalgique
 - !! **Mesures associées aux AINS au long cours**: (cf **Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions**)
- **Corticothérapie générale ++**
 - Prednisone PO 0.5mg/kg/j (**max 10mg/j**: dose minimale efficace +++)
 - MP (solumédrol®) en bolus IV en cas de poussée sévère +/- systémique
 - !! **Mesures associées à la corticothérapie au long cours**: (cf **Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions**)
- **Infiltrations de dérivés cortisoniques**
 - Infiltration de cortisone si articulations inflammatoires malgré traitement médical

- o !! maximum 3 infiltrations par an et par articulation

Traitement de fond = immuno-suppresseur

- Objectifs du traitement de fond +++
 - o Contrôle de l'activité: rémission / activité faible (DAS < 3.2)
 - o Prévention du handicap (HAQ) / des lésions structurales (érosions)
 - o Limitation des conséquences psycho-sociales et professionnelles
 - o Amélioration de la qualité de vie / amélioration de la survie
- Molécules
 - o Méthotrexate (MTX)
 - Modalités
 - 1x/S / dose initiale: **10mg/S / PO** (IM ou SC en cas d'échec)
 - Réévaluation à S4-8 +/- ↑ posologique: 20mg/S maximum
 - Traitement complémentaires en association
 - Acide folique (**Spéciafoldine®**) 1x/S à 48H du MTX
 - **Contraception** orale si non ménopausée (+ 3M post-MTX), **contraception également chez les hommes**
 - o Anti-TNF α
 - Ex: infliximab (Rémicade®) en IV / Etanercept et Adalimumab en SC
 - Modalités: en hospitalier si IV, forme SC en ambulatoire / en association avec MTX
 - → contre-indications: à rechercher à l'interrogatoire (5) +++
 - BK active / infection évolutive / IC sévère / SEP / néoplasie
 - o Autres possibilités
 - Sulfasalazine: PR bénigne / CI = déficit en G6PD, insuffisance rénale / risque de DRESS syndrome
 - Hydroxychloroquine PR bénigne / ES: ophtalmo ++ (AV / FO)/ ERG à surveiller
 - Léflunomide: PR modéré si CI au MTX / CI = grossesse, HTA mal équilibré
- Stratégie thérapeutique (HAS 07)
 - o PR active modérée
 - **MTX** PO seul en 1ère intention (+ folates) et ↑ progressive jusqu'à 20mg/S
 - Si réponse insuffisante: MTX en parentéral (IM ou SC) +/- infiltrations
 - Si contre-indication: léflunomide (Arava®) ou sulfasalazine (Salazopyrine®)
 - o PR active sévère
 - = présence d'érosions **ou** atteinte extra-articulaire **ou** HAQ \geq 0.5
 - En 1ère intention: **anti-TNF α** en association **avec MTX**
 - Autre possibilité: [MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticoïdes]

Traitement chirurgical

- A visée préventive
 - o Modalités: synovectomie arthroscopique ou chirurgicale
 - o Indication: si synovite persistante malgré traitement médical
- A visée réparatrice / palliative
 - o Prothèse articulaire (PTH/PTG) en cas de destruction articulaire
 - o Arthrodèse si instabilité et pas d'indication à une prothèse

Mesures associées

- Mesures associées au anti-inflammatoires +++ (cf Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions)
 - o aux AINS: IPP si > 65ans ou atcd / contrôle fonction rénale / de la PA
 - o aux corticoïdes (6): éduP / régime / métabolique / ostéoporose / infections / RCV
- Mesures associées au traitement de fond
 - o **Contraception** efficace dans tous les cas (**A savoir !**)
 - o Education du patient / information orale et écrite
 - o Supplémentation en folates avec le méthotrexate
- Autres mesures associées
 - o **Education** et information du patient
 - o Proposer adhésion à une association de malade
 - o Soutien **psychologique**
 - o Prise en charge à **100%** pour ALD
 - o Evaluation et contrôle du risque cardio-vasculaire (**RCV**)
 - o **MDPH** si besoin

Surveillance

- Clinique +++ (4)
 - o **Activité**: **DAS 28** (NAD-NAG-EVA-CRP) - réveils nocturnes - temps de dérouillage
 - o **Sévérité**: échelle **HAQ** / érosions / déformations / manifestations systémiques
 - o **Retentissement**: social / professionnel / psychologique / handicap fonctionnel

- **Tolérance:** effets secondaires du MTX / de l'anti-TNF / des corticoïdes-AINS
- **Paraclinique**
 - **Evolutivité:** radiographies (A° douloureuses et rachis cervical +++) 1x/2ans
 - **Tolérance:** NFS-P / bilan hépatique (TA-GGT-PAL) / bilan rénal (créat/iono)
- **!! Arrêt immédiat du MTX si**
 - Cytopénie: P < 100 000/mm³ ou leucocytes < 4000/mm³
 - Clinique: **fièvre** / toux / dyspnée

Synthèse pour questions fermées

Quels sont les 4 composants du score de DAS 28 dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ?

- NAG
- NAD
- Evaluation de l'activité globale à l'aide d'une EVA par le patient
- Syndrome inflammatoire biologique (VS ou CRP)

Dans le bilan initial d'une PR quels sont les clichés systématiques à demander ?

- Mains / poignets de face
- Pieds de face et de $\frac{3}{4}$
- Rachis cervical face-profil + bouche ouverte

Quelle est le traitement de fond de 1ère intention dans la PR ? Quel traitement complémentaire faut-il associer systématiquement ? :

- Méthotrexate
- Acide folique