

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

Soutenue publiquement le 3 Juillet 2013  
Par M<sup>elle</sup> Justine BILLAUD

---

**La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur BRUNET Claude**  
**Professeur de Pharmacologie - Université Lille 2**  
**Praticien hospitalier – Centre hospitalier Loos**

**Assesseur : Monsieur KAMBIA Nicolas**  
**Maître de conférences en pharmacologie – Université Lille 2**

**Membre extérieur : Madame MEURILLON Christelle**  
**Docteur en pharmacie - Titulaire à Loos**



## 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



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique

Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

M. MORGENROTH Thomas Droit et déontologie pharmaceutique

---

### 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.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

---

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique – Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

---

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	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 Monsieur le Professeur BRUNET,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. J'en suis très honorée et vous prie de bien vouloir recevoir en cette occasion, l'expression de ma reconnaissance et de mes plus profonds respects.

## **A Monsieur KAMBIA,**

Vous avez eu la gentillesse d'encadrer mon travail de thèse. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil et j'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement durant mes études. Votre disponibilité, vos remarques et vos conseils ont largement contribué à l'aboutissement de ce travail. Pour tout cela, je vous en remercie vivement.

## **A Christelle,**

Tu m'as accueillie dans ton officine depuis ma 2<sup>ème</sup> année. Tu m'as épaulée tout au long de mes études en m'accordant tes conseils, tes encouragements et ton amitié. Merci de m'avoir donné l'amour et la vocation du métier de pharmacien d'officine grâce à tes convictions et à ton énergie inébranlable. Pour tout cela, je te suis très reconnaissante.

## **A ma famille,**

Je remercie de tout cœur ma famille et plus particulièrement mes parents, Marion et Nicolas qui m'ont permis de réaliser et de réussir mes études et sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci pour vos conseils, votre amour et vos encouragements, je vous en serai toujours reconnaissante.

**A Yoan,** pour ta présence, ton amour, ton soutien et ta patience.

**A Gabriel,** mon filleul et sa petite sœur Capucine, à qui je souhaite le meilleur pour les années à venir.

## **A ma marraine « Gege »,**

Merci d'avoir accepté de participer à ce travail. Tu m'as toujours soutenue tout au long de mes études et pour cela je t'en remercie.

**A Catherine**, toujours disponible, ton aide et tes conseils m'ont été précieux dans la réalisation de ce travail.

**Aux équipes officinales qui m'ont accueillie durant mes études :**

- **A toute l'équipe de la Pharmacie d'ENNEQUIN à Loos**, qui m'a accueillie tout au long de mes études, c'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Merci d'avoir pris de votre temps pour m'apprendre ce métier. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous, je garde tous ces bons moments gravés dans ma mémoire et ne vous oublierai pas. Merci à vous toutes.

- **A toute l'équipe de la Pharmacie des Flandres à Marquette-Lez-Lille**, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir intégrée au sein de votre équipe.

**A mes amies de pharma :** Anaïs, Julie, Elise, Célestine. Nous avons toujours tout partagé ensemble, vous avez toujours été là quand il le fallait, les bons moments dans l'amphi vont me manquer. Malgré nos chemins différents, nous sommes toujours présentes les unes pour les autres. Un grand merci pour votre aide.

**A mes amis de toujours :** Tib, Paula, Vaness, Nico, Matt, Clem, Alex, Anne, Thomas, merci pour votre amitié et votre présence durant toutes ces années et ce n'est pas près de s'arrêter....

**Aux membres de l'Association Française des Polyarthritiques et de l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde**, pour leur aide, les informations qu'ils m'ont fournies, les échanges avec les patients. Ils ont contribué à la réalisation de ce travail et je les en remercie.



# Sommaire

---

I.	Introduction .....	11
II.	Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde .....	12
A.	Définition.....	12
B.	Historique de la maladie .....	12
C.	Epidémiologie.....	13
1.	Prévalence .....	13
2.	Incidence .....	14
3.	Facteurs de risque .....	14
D.	Physiopathologie .....	17
1.	Phase de déclenchement de la maladie et initiation de la réponse immunitaire ....	18
2.	Phase d'inflammation de la membrane synoviale .....	18
3.	Phase de destruction articulaire .....	20
E.	Diagnostic.....	21
1.	Clinique.....	21
2.	Biologique.....	27
3.	Liquide synovial.....	30
4.	Imagerie .....	30
5.	Critères de classification .....	32
6.	Diagnostic différentiel .....	37
7.	Autres pathologies associées.....	38
III.	Prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde .....	39
A.	Prise en charge médicamenteuse de la PR.....	39
1.	Les traitements symptomatiques.....	39
2.	Les traitements de fond « classiques ».....	45
3.	Les nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge de la PR .....	49

4.	Les traitements locaux .....	58
B.	Prise en charge non médicamenteuse de la PR.....	58
1.	La kinésithérapie .....	58
2.	L'ergothérapie.....	59
3.	La chirurgie .....	62
4.	La psychologie .....	63
5.	Le chirurgien-dentiste .....	63
6.	Le pédicure-podologue, podo-orthésiste.....	64
7.	La phytothérapie et l'aromathérapie .....	64
8.	L'homéopathie .....	65
9.	La diététique.....	65
10.	La balnéothérapie.....	66
C.	Les perspectives thérapeutiques de la PR.....	66
D.	Stratégies thérapeutiques de la PR.....	69
IV.	Education thérapeutique et rôle du pharmacien .....	70
A.	L'éducation thérapeutique .....	70
B.	Rôle du pharmacien .....	71
1.	La dispensation des thérapeutiques.....	71
2.	Vaccination et prévention .....	73
3.	Conseils.....	76
4.	Aides techniques .....	80
V.	Conclusion .....	81
VI.	Bibliographie.....	82
VII.	Annexes.....	90

# **I. Introduction**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence estimée de 0.31 % en France. Ses origines sont multiples, impliquant les facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux etc...

La PR peut se déclarer à tous les âges de la vie mais touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans. Elle est due à une inflammation de la synoviale qui prolifère et détruit progressivement les articulations. Cette maladie évolue par poussées responsables de douleurs, de déformations ostéoarticulaires, d'atteintes fonctionnelles multiples. Parallèlement peuvent exister des manifestations extra-articulaires avec une véritable atteinte systémique possible.

Depuis une dizaine d'années des progrès considérables ont eu lieu dans la prise en charge de la PR, ce qui a motivé la réalisation de ce travail.

Pendant de nombreuses années les antalgiques étaient les seuls traitements permettant de diminuer la douleur. Dans les années 1930, la cortisone bouleverse le traitement des affections inflammatoires. En 1980, le méthotrexate (MTX), utilisé en traitement de fond, constitue une avancée dans la prise en charge de cette maladie. Depuis les années 2000, les biothérapies ont permis d'améliorer sensiblement la qualité de vie des patients.

La PR entraîne un retentissement sur la vie professionnelle, psychologique et sur la vie quotidienne. Les traitements non médicamenteux sont donc complémentaires à la prise en charge.

Le pharmacien d'officine, de par sa disponibilité et sa formation, occupe une place importante dans le parcours de soins des patients atteints de PR. Il a un rôle d'écoute, d'accompagnement et de conseil dans ces divers domaines.

## II. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

### A. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune qui évolue par poussées. C'est une affection très hétérogène caractérisée par une inflammation de la synoviale. La synoviale est un tissu qui tapisse l'intérieur des articulations ; c'est la face profonde de la capsule articulaire. Son rôle est de sécréter le liquide articulaire qui lubrifie l'articulation. En cas de PR, on observe alors une augmentation du liquide qui s'accumule dans l'articulation qui gonfle ce qui occasionne des douleurs (1). L'hyperplasie de la membrane synoviale génère un tissu: le pannus synovial. Le pannus synovial s'attaque au cartilage puis au tissu osseux (**Figure 1**).

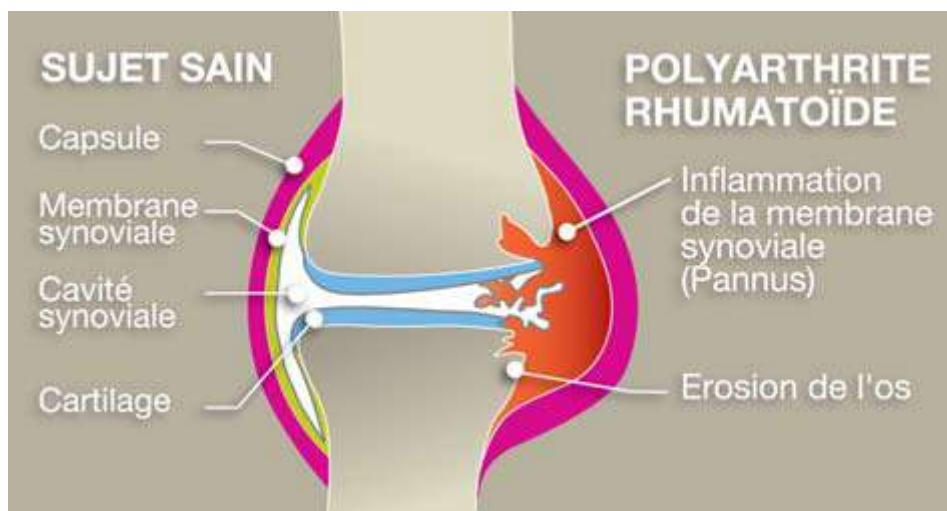


Figure 1: Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et chez un sujet atteint de PR (2).

### B. Historique de la maladie

La première description de la PR a été faite par Augustin Jacob Landré-Beauvais dans sa thèse de médecine soutenue en 1800 (3). Il présente la PR comme « goutte asthénique primitive ». En 1853, Jean Martin Charcot va consacrer sa thèse à la PR. Il décrit le rhumatisme articulaire chronique en le différenciant de la goutte. En 1859, Sir Alfred Baring Garrod donne le nom de « Rheumatoid Arthritis » (4). Dans les années 1930, Jacques Forestier utilise les sels d'or dans le traitement de la PR. A la fin des années 30, le travail de Waaler et Rose aboutit à la naissance du « facteur rhumatoïde » qui met la PR au rang de première maladie auto immune. A la fin des années 30, on assiste à la découverte de la

cortisone et de ses dérivés etc... Durant les années 50 et 60, la recherche évolue sur les traitements de fond et on utilise la D-Pénicillamine ainsi que l'Azathioprine. Au début des années 1980, le MTX à faible dose est utilisé dans la PR. Par la suite, les biothérapies anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) ont vu le jour.

## C. Epidémiologie

La PR est présente dans le monde entier. C'est donc le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent en France. Elle touche environ 300 000 personnes en France (5). Elle survient à tout âge, néanmoins on observe une prédominance chez les femmes entre 40 et 60 ans. Les données concernant la prévalence et l'incidence de la PR sont peu nombreuses.

### 1. Prévalence

La prévalence est variable en fonction des pays et des ethnies. En Europe du nord et en Amérique du nord, la PR touche environ 0.8 % de la population adulte. Aux Etats Unis, la prévalence de la PR est de 0.7 % chez l'homme et 1.6 % chez la femme (6). En Asie, elle est de l'ordre de 0.3 à 0.8 %. En Afrique, la prévalence peut être élevée (3.3 %). Dans certaines populations consanguines, par exemple chez les indiens Chipewa ou Pima, la prévalence atteint 5.3 % (7). La PR est rare en Chine. Il existe un gradient décroissant nord-sud européen. En effet, la prévalence est de l'ordre de 0.85 % au Royaume-Uni ; de 0.51 % en Suède et de 0.33 % en Italie.

En France, il existe des disparités régionales (**Figure 2**). D'après l'étude EPIRHUM-2 de 2005, la prévalence de la PR au niveau national est de 0.31 %. Il existe un gradient croissant nord-sud. En région PACA, la prévalence est de 0.66 % alors que dans le Nord-Pas-de Calais, elle est de 0.13 % (8). En 1995, une étude menée par la communauté urbaine de Lille montrait une faible prévalence à 0.172 %.

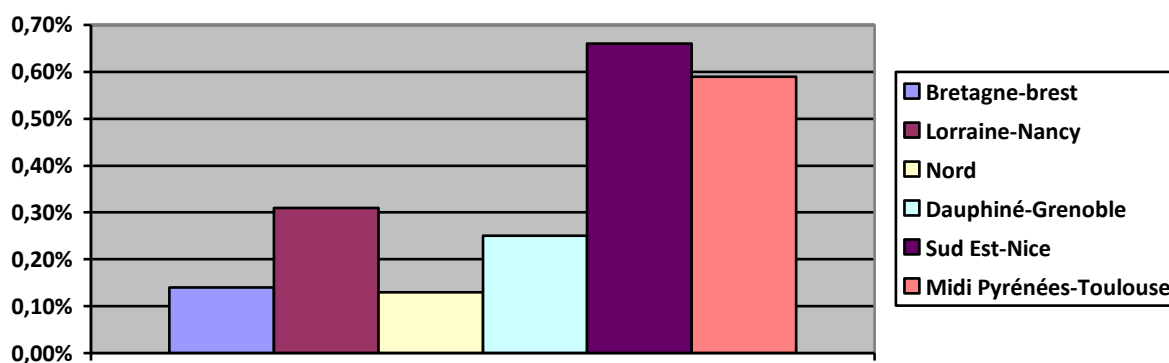


Figure 2 : Prévalence de la PR en France

## 2. Incidence

Un nombre limité d'études a permis de calculer l'incidence de la PR. Son incidence est stable avec 20 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an dans le monde (9). Aux Etats-Unis, elle est de 20 à 40 nouveaux cas pour 100 000 habitants. On estime qu'en France, elle est de 7,6 pour 100 000.

## 3. Facteurs de risque

La PR est une maladie auto-immune multifactorielle qui est issue de différents facteurs: génétiques, environnementaux, hormonaux, alimentaires, psychologiques etc...

### a) Facteurs génétiques

Ces facteurs génétiques sont de mieux en mieux connus.

En 1978, Peter Stastny met en évidence une plus grande fréquence des gènes human leukocyte antigen (HLA-DR) chez les patients atteints de PR. La sérologie HLA-DR confirme cette observation et plus tard l'antigène HLA-DR4 et plus précisément les haplotypes HLA-DR4Dw4 et HLA-DR4Dw14 ont été identifiés (10).

En 1987, le premier facteur génétique HLA-DRB1 situé sur le bras court de la 6<sup>ème</sup> paire de chromosomes au niveau du locus 21 (6p21) a été mis en évidence. Ce gène représente 30 % du risque génétique de développer une PR. Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404 et HLA-DRB1\*0101 (11). Les allèles à risque présentent une séquence commune d'acides aminés (QKRAA). Les allèles DRB1\*04 sont présents chez 60 % des personnes atteintes de PR tandis que les allèles DRB1\*01 sont

présents chez 30 %. Environ 85 % des personnes atteintes possèdent au moins l'un de ces deux allèles (6).

En 2007, le deuxième gène de susceptibilité : protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22) et plus précisément l'allèle PTPN22\*620W a été mis en évidence dans la PR (12). Ce gène qui code pour une tyrosine phosphatase est impliqué dans plusieurs maladies auto immunes tel que le diabète de type 1. Ce variant est retrouvé chez 30% des personnes atteintes et chez 20 % de la population générale.

Les chercheurs ont mis en évidence dans la PR une région de susceptibilité située sur le bras long du chromosome 9 au niveau du locus 33 (9q33), qui contient les gènes C5 codant le complément C5 et de TNF receptor-associated factor 1 (TRAF1), un facteur associé au récepteur du Tumor Necrosis Factor (TNF), le complément participant à l'inflammation synoviale dans la PR (12).

Le 4<sup>ème</sup> facteur mis en évidence est le TNF $\alpha$ -induced protein 3-oligodendrocyte lineage transcription factor 3 (TNFAIP3-OLIG3) situé sur le bras long du chromosome 6 au niveau du locus 23 (6q23) (12).

D'autres gènes de susceptibilité de la PR sont en cours d'identification.

### *b) Facteurs environnementaux*

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le tabagisme favorise le risque de développer une PR (13). Le tabagisme favorise le risque d'avoir des auto-anticorps anti peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) (14). L'interaction entre l'exposition au tabac et le stress oxydatif au niveau des voies aériennes conduit à une augmentation de la concentration des molécules d'adhésion inflammatoires et à la citrullination des protéines. La cohorte Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) a révélé une relation entre l'importance du tabagisme, supérieure à 20 paquets-année, mesurée avant l'émergence de la PR, et la fréquence des anticorps anti-CCP. La toxicité du tabac participe à la transformation de ces protéines en protéines anormales. Ce phénomène pourrait, sur certains terrains génétiques favorisant (par exemple chez les personnes possédant les allèles HLA-DRB1\*04) déclencher une réponse immunitaire à l'origine de la PR.

De plus, une augmentation des manifestations extra-articulaires de type vascularite et des nodules rhumatoïdes sont retrouvés chez les patients fumeurs atteints de PR en raison de l'effet néfaste du tabac sur les vaisseaux (15).

Certains antigènes bactériens ont une structure moléculaire proche de celle de certains antigènes articulaires. C'est le cas des protéines de choc thermique ou heat shock proteins

(HSP) qui représentent un moyen de défense de la cellule en réponse à une agression. Certaines d'entre elles pourraient avoir un rôle dans la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T de la synoviale humaine reconnaissent fréquemment la protéine HSP de 65 kilodaltons de *Mycobacterium tuberculosis*. Une réaction immunitaire croisée entre ces protéines et des composants de l'articulation pourrait déclencher la réaction inflammatoire observée dans la PR.

Le rôle du virus Epstein-Barr (EBV) a été évoqué dans la PR mais aucun lien direct n'a encore été formellement mis en évidence. Les relations entre PR et EBV sont complexes et multiples. Il a été constaté que :

- Les patients atteints de PR possèdent un taux d'anticorps anti-EBV plus élevé par rapport aux sujets sains.
- Il existe des séquences communes d'acides aminés entre la protéine virale et le gène HLA DQB1\*0302 présent dans la PR.
- Les antigènes du virus ont été retrouvés dans le liquide synovial de certains patients atteints de PR.
- Les patients atteints de PR ont un pourcentage plus important de lymphocytes B infectés par le virus que chez les sujets sains.

Le virus EBV peut donc avoir un rôle direct ou indirect dans la survenue de la PR (16).

D'autres facteurs environnementaux tels que le statut social, le mode de vie et l'état psychologique ont été mis en évidence dans la PR

### *c) Autres facteurs de risque*

#### ➤ *Les facteurs hormonaux*

Certaines données cliniques permettent d'évoquer le rôle des facteurs endocriniens dans la survenue de la PR.

La PR touche 4 femmes pour un homme. Cette prédominance féminine fait penser que les facteurs hormonaux peuvent être impliqués dans la survenue de cette maladie. De plus, une rémission est fréquente pendant la grossesse pendant laquelle on observe une modification du climat hormonal avec une augmentation de la production des hormones stéroïdiennes (17). L'augmentation des concentrations en œstrogène et progestérone au cours de la grossesse est à l'origine d'un décalage de la réponse cellulaire de type T helper 1 (TH1) à une réponse cellulaire de type T helper 2 (TH2) à l'origine de la production de cytokines anti-inflammatoires (18).



La tolérance immunitaire pendant la grossesse évite le rejet du fœtus considéré comme une allogreffe. Ce fœtus est entouré d'un tissu appelé le trophoblaste qui l'isole du système immunitaire maternel. Le trophoblaste, à travers sa fonction endocrine, contribue à établir une immunodépression maternelle qui facilite l'acceptation de l'allogreffe naturelle qu'est le fœtus.

Le placenta sécrète des protéines susceptibles d'intervenir dans les mécanismes de rémission : les immunoglobulines G, certaines cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10 (IL-10).

Une poussée inflammatoire est quasi constante dans les semaines suivant l'accouchement. Elle est liée à une hyperprolactinémie qui conduit à une initiation et une amplification du processus inflammatoire par l'intermédiaire de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et à la chute rapide des hormones stéroïdes anti-inflammatoires.

### ➤ L'alimentation

L'alimentation joue aussi un rôle dans la PR. Elle modifie la flore et la perméabilité intestinale, ce qui conduit à l'arrivée d'antigènes microbiens au niveau sanguin et influence l'activité de la maladie.

Une alimentation riche en poisson et en huile d'olive permet une protection contre la PR. L'effet bénéfique de l'huile d'olive réside en sa teneur en acide oléique qui élimine les médiateurs pro-inflammatoires et joue un rôle antioxydant (19).

Grâce à ses propriétés immunomodulatrices, la vitamine D pourrait être bénéfique dans la PR.

## **D. Physiopathologie**

La PR est l'une des maladies auto-immunes dont la physiopathologie est la mieux connue car elle a été largement étudiée (20). Son origine exacte reste encore inconnue même si les connaissances ont nettement progressé. La PR est caractérisée par une dysrégulation du système immunitaire.

Elle fait intervenir 3 phases :

## ***1. Phase de déclenchement de la maladie et initiation de la réponse immunitaire***

Cette phase fait surtout intervenir l'immunité innée avec la participation des cellules comme les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages, les mastocytes et les polynucléaires neutrophiles. L'immunité innée correspond à la première défense de l'organisme lors de la pénétration d'un élément étranger. Elle implique les facteurs hormonaux, génétiques, environnementaux... que nous avons décrits ci-dessus. Les agents environnementaux tels que les agents infectieux peuvent induire une immunité innée par activation des Toll like receptor (TLR) (9).

## ***2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale***

L'inflammation rhumatoïde est due à l'infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires. Les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont au cœur du processus inflammatoire. L'inflammation de la membrane synoviale fait intervenir différents acteurs :

### ***➤ Les cellules présentatrices de l'antigène***

Elles sont constituées par les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Elles sont capables de présenter l'antigène aux lymphocytes T et expriment à leur surface les molécules HLA de classe II.

Les lymphocytes B ont un rôle essentiel dans l'inflammation. Ils sont capables de présenter l'antigène, d'activer les lymphocytes T, de produire des auto-anticorps et des cytokines.

Dans la synovite rhumatoïde, le profil TH1 prédomine. Il génère la production de cytokines de type interféron gamma (INF $\gamma$ ), interleukine 2 (IL-2). Il y a aussi l'intervention d'une autre population lymphocytaire : TH17 qui joue un rôle important par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires et par le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

### ***➤ Les cytokines***

Ce sont des protéines solubles qui permettent un échange d'informations entre les différentes cellules.

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires telles que : tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), IL-1, IL-6, IL-17 au détriment des cytokines anti-inflammatoires telles que IL-10, IL-4 etc... (**Figure 3**). Ces cytokines ont un rôle local dans la destruction de l'os et du cartilage.



Figure 3: Déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde (9).

### ➤ Les cellules de l'articulation

Les synoviocytes fibroblastiques ont la capacité de proliférer mais une prolifération anormale de ces cellules est caractéristique de la PR (21).

#### Mécanisme d'action :

Les antigènes sont présentés aux lymphocytes T par une cellule présentatrice de l'antigène (surtout par la cellule dendritique). Le lymphocyte T « actif » entraîne la sécrétion des cytokines, soit directement, soit indirectement via les macrophages. Les lymphocytes TH1 majoritairement impliquent la sécrétion des cytokines comme l'INF $\gamma$  et IL-2. Une grande variété de cytokines va agir sur les macrophages présents sur la membrane synoviale entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF $\alpha$ ). Ces dernières vont agir sur les synoviocytes fibroblastiques, activer les chondrocytes ainsi que les ostéoclastes.

Parallèlement, les lymphocytes B activés vont synthétiser des auto-anticorps tels que les facteurs rhumatoïdes ou les anticorps anti peptides citrullinés. Les fibroblastes synoviaux se mettent à proliférer de plus en plus.

La synovite rhumatoïde est caractérisée par un phénomène inflammatoire, une augmentation de la prolifération cellulaire ainsi qu'une hypoxie. Ceci entraîne une néovascularisation qui a pour effet la synthèse de facteurs pro-angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF) (22). Ce phénomène d'angiogénèse joue un rôle dans le développement et l'entretien de la synovite rhumatoïde. C'est un phénomène nécessaire à la croissance du pannus en favorisant l'apport de nutriments, de cytokines et de cellules inflammatoires dans la synoviale (**Figure 4**).

### 3. Phase de destruction articulaire

Elle est secondaire à l'action des cytokines. Les synoviocytes vont être déréglés. On observe un défaut d'apoptose et la production de certains facteurs pro-angiogéniques. Les ostéoclastes, sous l'effet du receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) seraient activés et interviendraient dans la destruction ostéo-articulaire. L'IL-1 et le TNF $\alpha$  participent à la destruction articulaire en induisant la production de facteurs de croissance nécessaire à la prolifération de la synoviale ainsi que la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage (23).

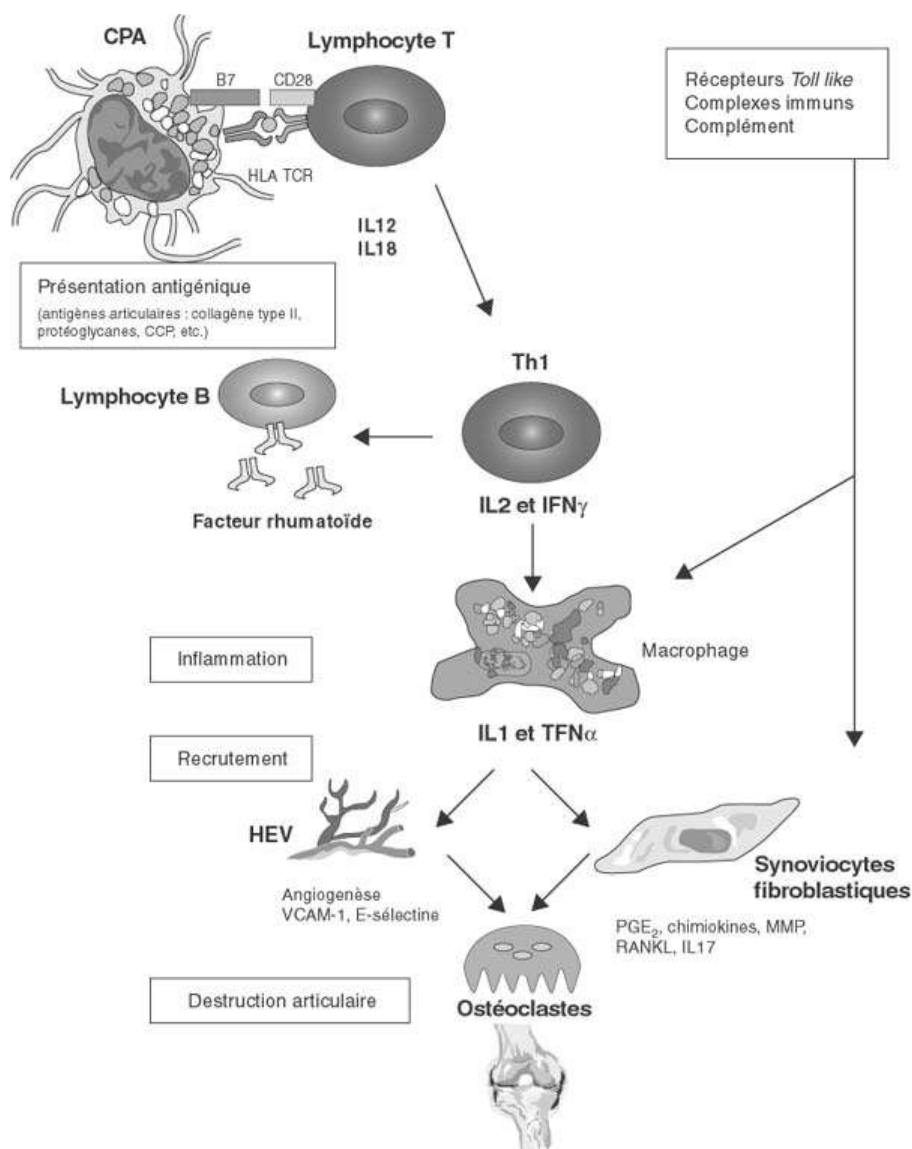


Figure 4 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (20).

## E. Diagnostic

### 1. Clinique

#### a) Phase de début

Dans la plupart des cas, la PR débute par des douleurs articulaires d'« horaire » inflammatoire, nocturne ou en fin de nuit. Elles réveillent le malade, ne sont pas soulagées par le repos et disparaissent le plus souvent au cours de la journée. La durée du dérouillage matinal est importante pour évaluer l'activité de la maladie. Dans la majorité des cas, l'atteinte est bilatérale, symétrique et sans signe extra-articulaire. Les articulations touchées sont les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes surtout les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> doigts ou les interphalangiennes proximales. Les articulations concernées sont douloureuses et quelquefois enraidies, voire enflées. Parfois, certains malades ont une altération de l'état général avec de la fièvre, une perte de poids et le plus souvent une asthénie notable.

#### b) Phase d'état

La PR associe des manifestations articulaires et extra-articulaires.

##### ➤ Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires touchent principalement les mains, les doigts, les poignets et les pieds.

➤ Au niveau de la main, la déviation métacarpophalangienne est très fréquente (**Figure 5**). Le pannus synovial détruit l'appareil capsuloligamentaire normal et aggrave la déviation cubitale (9).



Figure 5 : Déviation cubitale de la main en « coup de vent »

La déformation des doigts en « col de cygne » associe une flexion de la métacarpo-phalangienne, une hyper-extension de l'interphalangienne proximale, et une flexion de l'interphalangienne distale (**Figure 6**). La perte de hauteur du carpe entraîne un affaiblissement des muscles extrinsèques ce qui provoque un déséquilibre tendino-musculaire. Les adhérences des extenseurs empêchent la flexion normale des doigts. Cette déformation est à l'origine d'une gêne fonctionnelle importante (9).

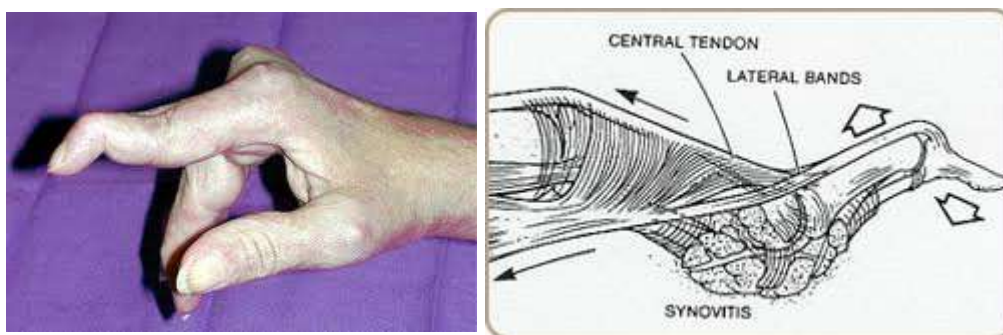


Figure 6: Déformation des doigts en « col de cygne »

La déformation des doigts « en boutonnière » associe la flexion de l'interphalangienne proximale, et l'extension de l'interphalangienne distale (**Figure 7**). Son origine est surtout la synovite de l'interphalangienne proximale. La flexion de l'interphalangienne proximale s'explique par la grande distension de la bandelette médiane du tendon extenseur. Dans la majorité des cas, elle est retrouvée au niveau des quatrième et cinquième doigts. La gêne fonctionnelle est limitée car la prise digitale est possible (24).

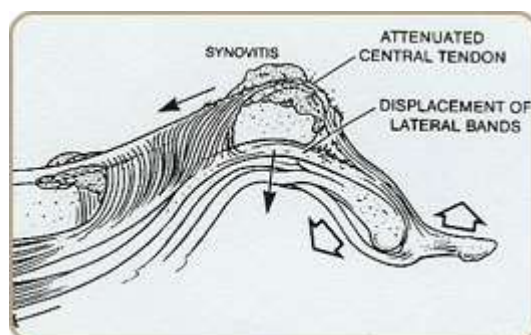


Figure 7: Déformation des doigts en « boutonnière » (24).

La déformation du doigt en maillet est caractérisée par une flexion de l'interphalangienne distale (**Figure 8**). Celle-ci provient de la rupture de la languette d'insertion distale du tendon extenseur fragilisée par une synovite de l'interphalangienne distale. Le plus souvent, la rupture du tendon extenseur touche le plus précocement le cinquième doigt (25).



Figure 8: Déformation du doigt « en maillet » (25).

La déformation du pouce en « Z » touche 60 % des patients (**Figure 9**). Elle associe une flexion de la métacarpophalangienne et une extension de l'interphalangienne proximale (24).

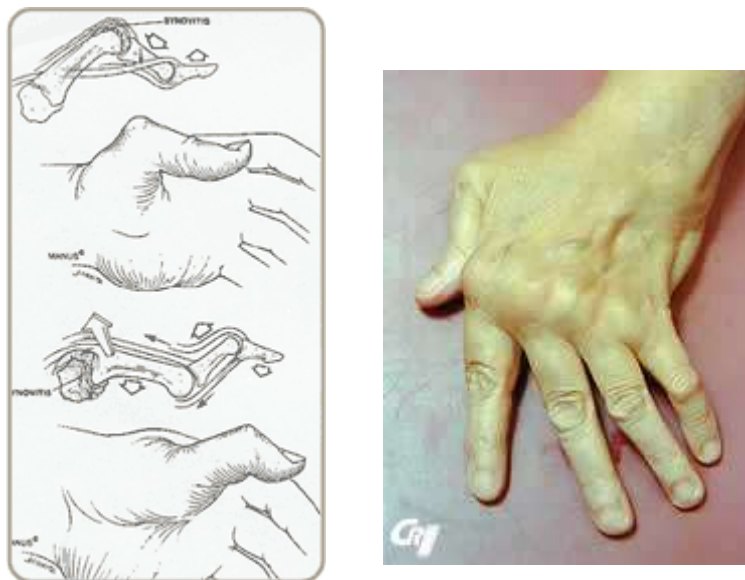


Figure 9: Pouce en « Z » (24).

La déformation du pouce adductus est caractérisée par une subluxation de l'articulation trapézo-métacarpienne et une adduction du premier métacarpien. Cette adduction se fixe secondairement par rétractation des parties molles. Le déséquilibre secondaire des muscles extrinsèques peut entraîner une hyperextension de la métacarpophalangienne qui masque la rétraction de la première commissure et une flexion de l'interphalangienne proximale.

➤ L'atteinte du poignet est très fréquente dans la PR. On retrouve le plus souvent une atteinte de l'articulation radio-cubitale avec une luxation postérieure de la tête cubitale et une luxation vers l'avant du tendon cubital postérieur. Le muscle cubital postérieur devient alors fléchisseur du poignet. L'articulation radio-carpienne peut être touchée. Elle se caractérise par un glissement ulnaire du carpe ainsi qu'une translation du carpe sur la pente du radius. Le risque de rupture tendineuse est très important (24).

➤ Au niveau du pied, les articulations métatarso-phalangiennes et celles du tarse sont les premières touchées. Le coup de vent fibulaire des orteils est typique de l'avant-pied rhumatoïde (**Figure 10**). Il est souvent accompagné d'un hallux valgus ainsi que de subluxations et luxations dorso-latérales des petites articulations métatarso-phalangiennes. Environ 80 % des personnes atteintes de PR présentent des orteils en griffe ou en marteau. Une atrophie du capiton plantaire ainsi qu'une érosion des têtes métatarsiennes peuvent être observées chez certains patients. Le pied plat valgus est caractéristique de l'arrière pied rhumatoïde (26).



Figure 10: Apparence clinique typique de l'avant-pied rhumatoïde

**A.** Coup de vent fibulaire des orteils, griffes, zones d'hyper-appuis sur le dos des orteils et en regard des première et cinquième têtes métatarsiennes.

**B.** La chirurgie doit corriger les déformations pour supprimer les zones d'hyper-appuis et faciliter le chaussage (26).



### ➤ Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires traduisent le caractère systémique de cette affection ainsi que la diffusion de l'inflammation aux autres structures du tissu conjonctif. Les principales manifestations sont : les ténosynovites, les nodules rhumatoïdes, les manifestations pleuro-pulmonaires, les atteintes cardio-vasculaires, les manifestations oculaires, et l'amylose. Ces manifestations extra-articulaires participent à la morbidité et à la mortalité au cours de la PR.

#### - *Les ténosynovites*

Les ténosynovites sont fréquentes chez les patients atteints de PR. Elles associent une inflammation des tendons et de leurs gaines. Elles sont retrouvées majoritairement au niveau de la main où elles favorisent les déformations. Elles peuvent se compliquer de ruptures tendineuses notamment au niveau des fléchisseurs des doigts ainsi qu'au niveau des extenseurs.

#### - *Les nodules rhumatoïdes*

Les nodules rhumatoïdes s'observent chez 10 à 20 % des malades. Le plus souvent, ce sont des nodules sous-cutanés indolores (**Figure 11**). Ils apparaissent souvent après plusieurs années d'évolution. Ils se situent majoritairement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils sont souvent petits et nombreux et sont très rarement localisés au niveau des pieds, du cuir chevelu, des genoux, du sacrum ou des épaules. Les nodules rhumatoïdes peuvent avoir d'autres localisations telles que les poumons, les yeux, les cordes vocales et les valves cardiaques (27).



Figure 11 : Masse nodulaire de la face dorsale de la main droite (28).

#### - *Les manifestations pleuro-pulmonaires*

Les manifestations pleuro-pulmonaires sont fréquentes au cours de la PR. Elles sont présentes chez 50 % des patients. Ces manifestations peuvent se présenter sous forme de pleurésie, de bronchectasies, de pneumopathies interstitielles et de nodules parenchymateux.

La pleurésie rhumatoïde est le plus souvent exsudative, unilatérale et peu abondante. Elle est retrouvée dans 3 à 5 % des cas. L'atteinte pleurale serait due à la rupture d'un micronodule sous-pleural dans la cavité pleurale (29).

La pneumopathie interstitielle diffuse représente la cause de décès de 35 % des patients atteints de PR. Elle se traduit par une toux parfois associée à une dyspnée ou à des douleurs thoraciques.

Les nodules rhumatoïdes pulmonaires sont fréquents surtout chez les hommes qui ont déjà des nodules cutanés. Ils sont le plus souvent asymptomatiques et de tailles variables (0.5 à 7 centimètres de diamètre). Ils sont souvent associés à des nodules rhumatoïdes sous-cutanés.

D'autres lésions peuvent apparaître telles que les adénopathies intra-thoraciques notamment médiastinales (30).

La PR est caractérisée par une hyperplasie lymphoplasmocytaire et macrophagique particulière, commune au pannus synovial, aux nodules cutanés mais aussi à la plèvre, au parenchyme et aux voix aériennes. Ces manifestations pulmonaires sont favorisées par le traitement de fond ainsi que la corticothérapie.

#### - Les atteintes cardiovasculaires

Chez les patients atteints de PR, on observe une augmentation de la mortalité surtout liée à une incidence élevée des maladies cardiovasculaires. Cet excès de morbi-mortalité est comparable à celui retrouvé chez les patients diabétiques (31). L'augmentation des risques cardiovasculaires est lié aux facteurs de risque « traditionnels » (tabac, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), à l'inflammation liée à la maladie, à l'utilisation de certains médicaments tel que les glucocorticoïdes (**Figure 12**).

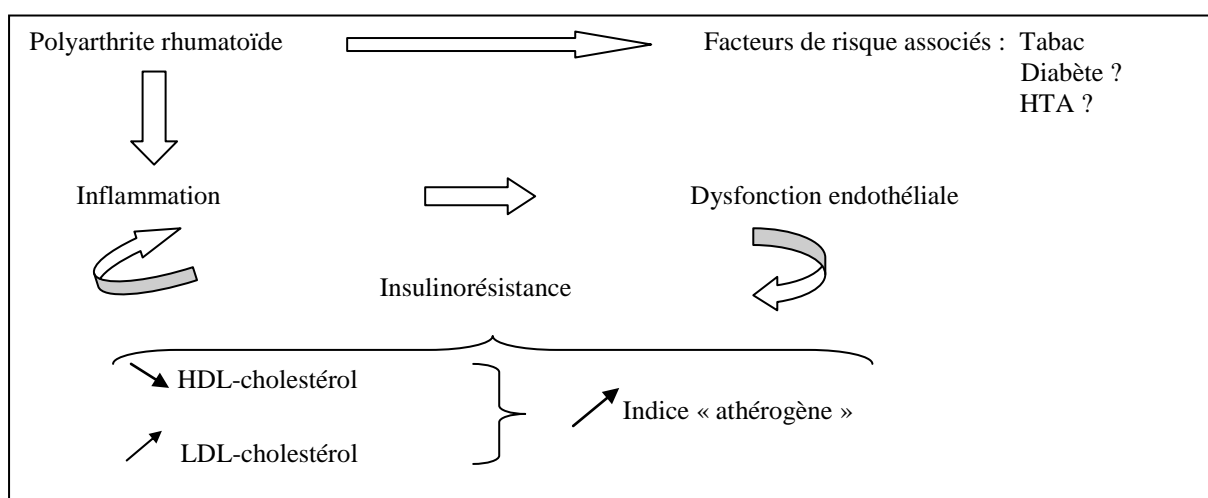


Figure 12: Évolution des paramètres lipidiques et inflammatoires au cours de la (PR) (32).

Des cas de péricardites, de lésions valvulaires, de dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique ont été rapportés chez des patients atteints de PR. Les facteurs de risque mis en évidence sont le plus souvent le sexe masculin, la gravité ou la durée de la maladie et la présence de nodules sous-cutanés. De plus, les PR évolutives sont souvent associées à des dyslipidémies qui augmentent le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire.

- *Les manifestations oculaires*

L'atteinte oculaire est présente dans 25 % des cas environ (33). Elle est caractérisée par une atteinte cornéenne, une épisclérite, et/ou une sclérite. La cornée périphérique peut être atteinte sous forme de kératite sclérosante ou de kératite interstitielle aiguë. La cornée centrale peut aussi être atteinte. Cela peut donner des ulcères creusants qui peuvent être à l'origine de perforations.

- *L'amylose*

L'amylose est une complication observée chez les patients atteints de PR dans 3 à 23 %. L'amylose est caractérisée par la présence de dépôts protéiques insolubles dans les tissus. L'amylose amyloïde associée (AA) ou amylose inflammatoire est le plus souvent retrouvée chez les patients atteints de PR (34). Elle est secondaire à une inflammation prolongée et se manifeste par une atteinte rénale, une protéinurie qui évolue vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale.

## **2. Biologique**

### *a) Syndrome inflammatoire*

Chez les patients atteints de PR, on observe une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) et une augmentation de la protéine C réactive (CRP). On observe parfois une augmentation des  $\alpha$  2 globulines et une augmentation des gammaglobulines. Une anémie peut être observée chez certains patients. Chez un quart des patients, on note une hyperleucocytose avec une augmentation des polynucléaires neutrophiles et quelquefois une augmentation des éosinophiles. Ce syndrome inflammatoire n'est pas spécifique à la PR.

### *b) Facteurs rhumatoïdes*

La recherche des facteurs rhumatoïdes dans le sérum est nécessaire pour le diagnostic même si ces facteurs sont peu sensibles surtout en cas de PR débutante. A la phase d'état, les facteurs rhumatoïdes sont retrouvés chez environ 70 à 85 % des personnes atteintes de PR. Dans ce cas, la PR est dite « séropositive ». Cependant, les facteurs rhumatoïdes sont peu

spécifiques, en effet on trouve les facteurs rhumatoïdes dans de nombreuses autres pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie, les connectivites etc... Ce sont des auto-anticorps de type immunoglobuline M (IgM) dirigés contre la fraction Fc des IgG. Ils sont de type polyclonaux dans la PR (35). Différentes méthodes permettent de détecter les facteurs rhumatoïdes :

- **La réaction de Waaler-Rose.** Elle est de moins en moins utilisée. Elle consiste à l'agglutination des globules rouges de mouton sur des IgG de lapin. Cette technique se révèle positive à partir du titre de 1/64.
- **Le test au latex :** Cette technique consiste à recourir à des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines. Ce test est positif à partir de la dilution 1/80.
- **La néphélogéométrie laser :** Cette technique repose sur l'agglutination rapide, automatisée et de bonne précision. Le résultat est positif lorsqu'il est supérieur à 15 unités internationales.
- **Le test ELISA :** Cette technique est très sensible. Elle permet de déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG).

#### *c) Anticorps anti-kératines*

Ils ont été décrits pour la première fois en 1979. Ils sont recherchés sur des coupes d'œsophage de rats. Ils ont la même cible que les anticorps anti-périnucléaires. Ces anticorps reconnaissent le stratum corneum de l'œsophage et le résultat est considéré comme positif par la technique d'immunofluorescence indirecte (36). Ils sont très spécifiques (> 90 %). Ils ont une sensibilité de 40 à 60 % pour les PR installées et de 30 % pour les PR récentes.

Cette technique peu reproductible a été remplacée par la technique des anticorps anti peptides cycliques citrullinés.

#### *d) Anticorps anti-périnucléaires*

Les anticorps anti-périnucléaires sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur les cellules buccales humaines (36). Le substrat est constitué par des granules cytoplasmiques de 0.5 à 4 microns situés autour du noyau. Les anticorps anti-périnucléaires ont une sensibilité d'environ 75 % alors que leur spécificité avoisine les 90 % dans la PR.

### *e) Anticorps anti-nucléaires*

La recherche des anticorps anti-nucléaires doit être systématique en cas de PR débutante pour la différencier de la maladie lupique. En effet, dans la maladie lupique, on observe la présence d'anticorps anti-nucléaires avec le plus souvent la présence d'anticorps anti ADN natif. Ces anticorps anti-nucléaires sont très rares au cours de la PR. Les autres anticorps anti-nucléaires comme les anticorps antigènes solubles anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP).

### *f) Anticorps anti peptides cycliques citrullinés (CCP)*

Les anticorps dirigés contre les peptides citrullinés sont synthétisés par les plasmocytes synoviaux.

La citrullination d'une protéine consiste à une modification post-traductionnelle qui équivaut à la perte d'un résidu NH<sub>2</sub> d'un ou plusieurs acides aminés de type arginine sous l'influence d'une enzyme calcium dépendante : la peptidyl arginine désiminase (PAD). Cette enzyme convertit les acides aminés de type arginine en acide aminé de type citrulline. Les peptides citrullinés sont de véritables cibles antigéniques de la réaction immunologique. La citrullination conduit à la rupture de la tolérance immunologique. La citrullination n'est pas spécifique de la PR. Néanmoins, les mécanismes conduisant à la production d'auto anticorps anti protéines citrullinés sont spécifiques de la PR. Ils seraient dus à l'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques. Les anticorps anti-CCP se manifestent quelquefois avant la phase clinique de la PR.

De nombreux tests sont utilisés :

- Le test Elisa anti-peptides cycliques citrullinés de première génération. Sa sensibilité est de 53 % et sa spécificité de 96 %.
- Le test VPC utilise le peptide de la protéine du virus d'Epstein Barr.
- Le test MCV emploie la vimentine citrullinée.
- Le test Elisa anti-CCP de deuxième génération a une sensibilité de 68 % et une spécificité de 95 %.
- Récemment on a vu apparaître un nouveau test, le test Elisa anti-CCP de troisième génération qui a une sensibilité de 77.5 % et une spécificité de 87.8 %.

Le diagnostic de PR est quasi certain en cas de positivité des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP. Cependant, la présence d'anticorps anti-CCP prédit une évolution chronique et destructrice de la maladie.

Les anticorps anti-CCP sont complémentaires aux facteurs rhumatoïdes. Il a été montré dans une récente étude que les anticorps anti-CCP et plus particulièrement la séquence

« DERRA » de HLA-DRB1 influencent l'âge d'apparition de la PR chez les patients colombiens [36-38].

La présence des anticorps anti-CCP permet donc un diagnostic précoce de la maladie.

### **3. Liquide synovial**

Le liquide synovial est de type inflammatoire. Il est riche en protéines et en cellules notamment une prédominance de lymphocytes. Le taux d'acide lactique peut être augmenté et des facteurs rhumatoïdes peuvent être retrouvés. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est présent dans le liquide synovial des patients atteints de PR.

### **4. Imagerie**

#### *a) Radiographie*

La radiographie a été l'examen de référence dans le diagnostic de la PR pendant de très nombreuses années [39-40]. Les radiographies sont indispensables au diagnostic précoce de la PR. Elles permettent d'explorer l'ensemble des articulations synoviales en particulier les petites articulations telles que les poignets, les articulations métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, et les métatarsophalangiennes. Les radiographies doivent toujours être bilatérales et comparatives (**Figure 13**). Un bilan radiologique de base comprend la radiologie :

- Des poignets de face en incidence postéro-antérieure
- Des mains de face en incidence antéro-postérieure et de trois quarts
- Les avants pieds de face et de trois quarts

La radiographie est également nécessaire pour établir le diagnostic différentiel.

Les radiographies n'évaluent pas l'activité de la maladie, ne permettent pas de repérer les changements érosifs précoces et enfin ne permettent pas de déterminer l'ostéoporose péri-articulaire.



**Figure 13 :** Radiographie des mains atteintes de PR (41).

### *b) Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (IRMN)*

L'IRMN est devenue l'examen de choix dans le diagnostic de la PR car elle permet de mettre en évidence des lésions précoces telles que :

- Les érosions osseuses
- L'œdème intra osseux
- Les synovites, les ténosynovites et les bursites.

L'IRMN est un examen clinique plus sensible que l'examen radiologique ce qui permet de mettre en évidence les changements articulaires. Elle est nécessaire au suivi des articulations afin d'évaluer l'activité inflammatoire de la maladie et de mettre en place le plus rapidement possible un traitement adapté et de suivre son efficacité. L'IRMN permet ainsi de visualiser de façon directe la synovite et son degré de vascularisation ce qui reflète l'inflammation synoviale.

L'érosion osseuse, l'œdème intra-osseux et la synovite sont évalués par le score Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS) proposé par l'Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) qui apprécie les trois signes dans les vingt trois os des poignets et des métacarpophalangiennes, sans tenir compte des interphalangiennes proximales. Un des avantages de cet examen est d'être une technique non irradiante mais son coût peut être un frein dans la prise en charge et le nombre d'appareil disponible n'est pas suffisant en France. L'IRMN donne moins d'effets secondaires si l'on doit répéter les examens [42-44].

L'IRMN est utile dans le pronostic en détectant précocement les PR agressives caractérisées par un important volume synovial, un œdème osseux extensif. Elle peut avoir un rôle prédictif dans la rupture du tendon ou l'invalidité de la main. Elle a une place importante dans l'étude des complications liées à la maladie telles que les kystes synoviaux, les ruptures tendineuses, les bursites profondes.

### *c) Echographie*

L'échographie est une méthode non invasive de plus en plus utilisée dans le diagnostic précoce de la PR. Elle est plus sensible que l'examen clinique et la radiographie conventionnelle. Elle permet de mesurer l'épaisseur de la membrane synoviale. L'échographie est supérieure aux radiographies dans la détection des érosions osseuses mais elle est moins performante que l'IRMN. Elle ne peut pas détecter l'œdème osseux. Elle a l'avantage d'être beaucoup moins coûteuse que l'IRMN et plus facilement accessible. Elle est complémentaire à la radiographie [45-48]. Un des inconvénients de cet examen est d'être « opérateur dépendant », il faut donc du personnel formé et qui à l'habitude de ce type de pratique.

## 5. Critères de classification

### a) Critères ACR/EULAR

Les critères de classification ACR/EULAR résultent de la combinaison des signes cliniques, biologiques ainsi que l'imagerie qui permettent de classer les patients dans différents groupes homogènes.

En 1956, les premiers critères ont été définis par le Collège Américain de Rhumatologie (American Rheumatism Association) (ARA).

En 1987, l'Américan College of Rheumatology (ACR) simplifie ces critères. Ils sont peu à peu utilisés comme les critères de diagnostic de la PR en pratique courante. Leur sensibilité est de 91 % et leur spécificité de 89 %. Leur utilisation a été remise en cause du fait de leur faible valeur diagnostic chez les patients atteints de PR débutante [49-50].

Dans les années 2000, la découverte des anticorps anti peptides cycliques citrullinés plus spécifiques que le facteur rhumatoïde a permis à Liao et al de modifier les critères de l'ACR de 1987 (49). Le critère « nodule rhumatoïde » a été remplacé par « la présence d'anti CCP » (Tableau 1).

<i>Items</i>	<i>ACR 1987</i>	<i>Modification par Liao et al</i>
<b>Raideur articulaire matinale &gt; 1h</b>	X	X
<b>Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires</b>	X	X
<b>Arthrite des articulations de la main</b>	X	X
<b>Arthrites symétriques</b>	X	X
<b>Nodules rhumatoïdes</b>	X	
<b>Facteur rhumatoïde sérique</b>	X	X
<b>Modifications radiologiques typiques</b>	X	X
<b>Présence d'anti CCP</b>		X

Tableau 1: Items de l'ACR de 1987 et leur modification par Liao et al. (Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines pour être considérés comme présents) (49).



Ces critères ont été revus lors du congrès européen et américain de rhumatologie en 2009 grâce à un travail conjoint entre l'ACR et l'European League Against Rheumatism (EULAR). L'objectif de ces nouveaux critères est de détecter le plus précocement possible la maladie (**Tableau 2**).

<b>Articulation atteinte</b>	
<b>1 grosse articulation</b>	0
<b>2-10 grosses articulations</b>	1
<b>1-3 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)</b>	2
<b>4-10 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)</b>	3
<b>&gt; 10 articulations (au moins une petite articulation)</b>	5
<b>Sérologie</b>	
<b>FR négatif et ACPA négatif</b>	0
<b>FR positif à taux faibles OU ACPA positif à taux faibles</b>	2
<b>FR positif à taux élevés OU ACPA positif à taux élevés</b>	3
<b>Durée des symptômes</b>	
<b>Moins de 6 semaines</b>	0
<b>Plus de 6 semaines</b>	1
<b>Marqueurs d'inflammation</b>	
<b>CRP normale et VS normale</b>	0
<b>CRP anormale et VS anormale</b>	1

Tableau 2: Critères 2010 de l'ACR/EULAR de classification de la PR.

(FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anticorps anti peptide citrulliné ; CRP : protéine C réactive ; VS : vitesse de sédimentation) (51).

### *b) Critères d'évaluation de l'activité de la PR*

L'activité de la PR est liée aux dégâts structuraux et au handicap fonctionnel. L'activité de la PR est un moyen d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique proposée à un patient.

En 1992, la conférence de consensus de « Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials » (OMERACT) a défini les mesures de base de l'activité de la PR appliquées aux essais thérapeutiques.

Le développement des indices composites a permis d'avoir un seul critère de jugement pour mesurer l'activité de la PR et la qualité de la réponse clinique à un traitement [52-53].

Les différents scores développés et validés sont : le Disease Activity Score 28 (DAS-28), le Simplified Disease Activity Index (SDAI), le Clinical Disease Activity Index (CDAI), le Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) et le Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3).

➤ **Le Disease Activity Score 28 (DAS 28)**

Le DAS 28 est considéré par l'EULAR comme le score de référence d'activité de la PR. Le DAS 28 est une simplification du DAS. Il analyse 28 sites articulaires :

- 10 métacarpophalangiennes
- 8 interphalangiennes proximales des mains
- 2 interphalangiennes des pouces
- 2 poignets
- 2 genoux
- 2 coudes
- 2 épaules

Le DAS 28 est une formule mathématique complexe qui combine le nombre d'articulations douloureuses à la pression, le nombre d'articulations gonflées ainsi que l'évaluation par le malade de l'échelle visuelle analogique de la douleur (EVA) et le résultat de la vitesse de sédimentation à la 1<sup>ère</sup> heure.

Il se calcule selon la formule suivante :

$$DAS\ 28 = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

La valeur du DAS 28 détermine le niveau d'activité de la PR :

- $DAS\ 28 > 5.1 \Rightarrow$  PR très active
- $3.2 < DAS\ 28 \leq 5.1 \Rightarrow$  PR modérément active
- $2.6 < DAS\ 28 \leq 3.2 \Rightarrow$  PR de faible activité
- $DAS\ 28 \leq 2.6 \Rightarrow$  PR en rémission

Le DAS 28 permet d'évaluer la réponse thérapeutique (**Tableau 3**) et permet de définir trois types de patients : les non-répondeurs, les répondeurs modérés et les bons répondeurs.

Nouvelles valeurs du DAS 28 atteintes durant le suivi	Amélioration du DAS 28 par rapport à la mesure de base		
	> 1.2	> 0.6 et ≤ 1.2	≤ 0.6
2.6 < DAS 28 ≤ 3.2 PR de faible activité	<b>Bonne réponse</b>	Réponse modérée	<i>Absence de réponse</i>
3.2 < DAS 28 ≤ 5.1 PR modérément active	Réponse modérée	Réponse modérée	<i>Absence de réponse</i>
DAS 28 > 5.1 PR très active	Réponse modérée	<i>Absence de réponse</i>	<i>Absence de réponse</i>

Tableau 3: Evaluation de la réponse thérapeutique grâce à la nouvelle valeur du DAS 28 atteinte lors du suivi.

L'un des inconvénients du DAS 28 est de ne pas évaluer les articulations des pieds fréquemment douloureuses ou inflammatoires dans la PR. Certains auteurs hollandais ont développé le DAS 28-CRP car la protéine C réactive est considérée comme le meilleur marqueur sérologique inflammatoire (53).

➤ ***Le Simplified Disease Activity Index (SDAI) et le Clinical Disease Activity Index (CDAI)***

Le SDAI et le CDAI permettent de calculer l'activité de la PR sans formule mathématique. Le SDAI est la somme du nombre de synovites, du nombre d'articulations douloureuses à la pression, de la CRP et de l'appréciation globale de l'activité par le patient et par le médecin.

Le CDAI se différencie du SDAI par l'absence de l'utilisation de la valeur de la protéine C réactive donc il ne prend pas en compte le syndrome biologique inflammatoire (**Tableau 4**).

Critères	SDAI	CDAI
Nombre de synovites (sur 28)	X	X
Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)	X	X
Appréciation globale de l'activité par le patient selon l'EVA	X	X
Appréciation globale de l'activité par le médecin selon l'EVA	X	X
Valeur de la CRP en mg/Dl	X	

**Tableau 4:** Les critères utilisés dans les indices SDAI et CDAI (53).

➤ **Le Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)**

Le RADAI est un auto-questionnaire facile d'utilisation réalisé suivant une échelle de 1 à 10. Il peut être calculé grâce à cinq questions qui attribuent un score (54) :

- L'activité de la maladie les six derniers mois
- L'activité actuelle de la maladie en considérant les articulations douloureuses et gonflées
- La perception douloureuse par le patient
- L'état global de santé
- La raideur matinale

La moyenne des cinq items donnera un score entre 0 et 10.

➤ **Le Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3)**

Le RAPID-3 est un questionnaire d'autoévaluation réalisé par le patient portant sur 3 items. Ce questionnaire comprend une question sur la douleur, une question sur l'appréciation globale de la santé par le patient ainsi qu'un questionnaire d'évaluation du handicap fonctionnel. L'évaluation du handicap fonctionnel comprend dix domaines d'activité : les huit domaines du Health Assessment Questionnaire (HAQ) sous leur forme modifiée (MHAQ) et deux activités complexes.

## 6. *Diagnostic différentiel*

### a) *Rhumatisme post-streptococcique (RPS)*

Le rhumatisme post-streptococcique est caractérisé par une atteinte articulaire de type oligoarthritis ou polyarthrite non migratrice qui touche les grosses articulations des membres inférieurs. Il est caractérisé par un syndrome articulaire inflammatoire aigu qui survient à la suite d'une infection pharyngée à Streptocoque. Dans la majorité des cas, il donne des polyarthralgies fébriles.

### b) *Connectivite*

#### ➤ *Maladie lupique*

Les manifestations articulaires concernent jusqu'à 90 % des patients atteints de maladie lupique. Contrairement à la PR, il n'y a pas d'érosions osseuses.

Les anticorps anti-ADN natif sont des marqueurs sérologiques spécifiques de cette maladie ; ils sont positifs au cours de la maladie lupique contrairement à la PR.

#### ➤ *Syndrome de Gougerot-Sjögren*

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une affection inflammatoire chronique qui est souvent associée à des manifestations articulaires de type arthralgies. Il s'agit d'une maladie auto-immune systémique qui touche plusieurs organes. Il peut être ou non associé à d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Le diagnostic différentiel avec la PR est difficile, néanmoins elle se distingue de la PR par l'absence d'érosions articulaires. Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être associé à un syndrome sec secondaire (insuffisance chronique de sécrétions de larmes et de la salive). Ce rhumatisme inflammatoire est marqué par un taux important de facteurs rhumatoïdes.

### c) *Goutte polyarticulaire*

La goutte polyarticulaire ne doit pas être exclue chez des patients prédisposés. Il faut mettre en évidence un tophus, une hyperuricémie ainsi que des microcristaux à l'examen du liquide synovial.

### d) *Rhumatisme psoriasique*

Le rhumatisme psoriasique est une inflammation des articulations associée à des plaques de psoriasis. Le plus souvent, il apparaît avant les manifestations articulaires, et concerne environ 5 à 30 % des personnes atteintes de psoriasis. Les symptômes sont des

démangeaisons et des plaques blanchâtres au niveau du bas du dos, des coudes, des genoux ainsi qu'un cuir chevelu squameux. Les symptômes articulaires sont identiques à ceux de la PR mais l'inflammation est souvent asymétrique et peut toucher les interphalangiennes distales. Il n'y a pas de vascularite alors que l'uvéïte y est très fréquente. Dans la majorité des cas, on différencie le rhumatisme psoriasique de la PR par l'absence de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP (55).

#### *e) Pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)*

La pseudo-polyarthrite rhizomélique est un syndrome clinique du sujet âgé qui se caractérise par des douleurs inflammatoires au niveau de la ceinture scapulaire ou pelvienne. Elle s'accompagne de cervicalgies et de lombalgies ainsi que d'une inflammation de la synoviale et/ou péri-articulaire (56). Le syndrome inflammatoire est commun entre la PR et la PPR et l'échographie est utile pour poser le diagnostic différentiel par rapport à la PR. En effet, une atteinte marquée des petites articulations synoviales est plutôt caractéristique d'une PR. L'absence de signes articulaires distaux et l'amélioration des symptômes sous faible corticothérapie est en faveur d'une PPR.

### **7. *Autres pathologies associées***

La PR peut être associée à d'autres maladies auto-immunes comme les thyroïdites auto-immune (Thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Basedow) avec une prévalence de 1450 dans la population générale pour 100 000 ; le vitiligo avec une prévalence de 380 et le diabète de type 1 avec une prévalence de 340 (57). De nombreuses études ont observé chez des frères et sœurs de même sexe, une plus forte prévalence de la PR chez ceux ayant déjà une maladie auto-immune par rapport à ceux n'en ayant pas.

### **III. Prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde**

Depuis une dizaine d'années des progrès considérables ont eu lieu dans la prise en charge de la PR. L'introduction des biothérapies constitue l'avancée la plus significative dans la prise en charge médicamenteuse. L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission précoce de la maladie, de prévenir les érosions et les déformations articulaires et le handicap moteur.

La prise en charge multidisciplinaire permet une amélioration de la qualité des soins du patient.

D'après les recommandations de l'EULAR, le patient doit bénéficier du meilleur traitement le concernant, la décision doit être débattue entre le rhumatologue et son patient, en discutant des avantages et des inconvénients. Depuis la loi hôpital, patient, santé et territoire (HPST), le patient doit jouer un rôle plus actif dans sa prise en charge, et acquérir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec sa maladie.

Donc, le traitement doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue.

#### **A. Prise en charge médicamenteuse de la PR**

Le traitement médicamenteux de la PR comporte les thérapeutiques à visée symptomatique qui permettent de soulager la douleur et de réduire l'inflammation et les traitements de fond qui ont un effet sur l'évolution de la maladie. Un traitement de fond doit être systématiquement associé pour stabiliser la maladie et prévenir les destructions articulaires.

##### ***1. Les traitements symptomatiques***

Le premier motif de consultation auprès des rhumatologues est la douleur. Face à cette douleur, le médecin va rechercher différents éléments nécessaires à la démarche diagnostique tels que le siège de la douleur, le type de douleur, l'intensité, le caractère évolutif, les facteurs déclenchants et apaisants. Comprendre l'origine de la douleur c'est permettre de mieux la soigner. Les traitements symptomatiques font donc appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, aux antalgiques et aux corticoïdes.

### a) *Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases et entraînent une diminution des prostaglandines en particulier vasodilatatrices, pro-inflammatoires et des thromboxanes (Figure 14). Ils présentent des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques par leur action périphérique au niveau du site inflammatoire. Ils inhibent la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë.

Les anti-Cox-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires. Les anti-Cox-2 « sélectifs » présenteraient moins d'interférences.

On distingue 3 classes d'AINS :

- Les AINS « classiques »,
- les inhibiteurs sélectifs de cox-1
- les inhibiteurs sélectifs de cox-2.

L'aspirine et les autres AINS dits « classiques » (les salicylés, les pyrazolés, les indoliques, les arylcarboxyliques, les fénamates, les oxicams) bloquent les 2 types de cox et sont donc à l'origine de fréquents effets indésirables gastriques et sanguins en plus de leur action anti-inflammatoire.

Les coxibs inhibent sélectivement la cox-2 et bloquent « exclusivement » la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. Ils n'ont pas d'effet antiagrégant plaquettaire (celecoxib).

Les inhibiteurs sélectifs de cox-1 représentés par l'aspirine sont peu utilisés chez les patients atteints de PR.



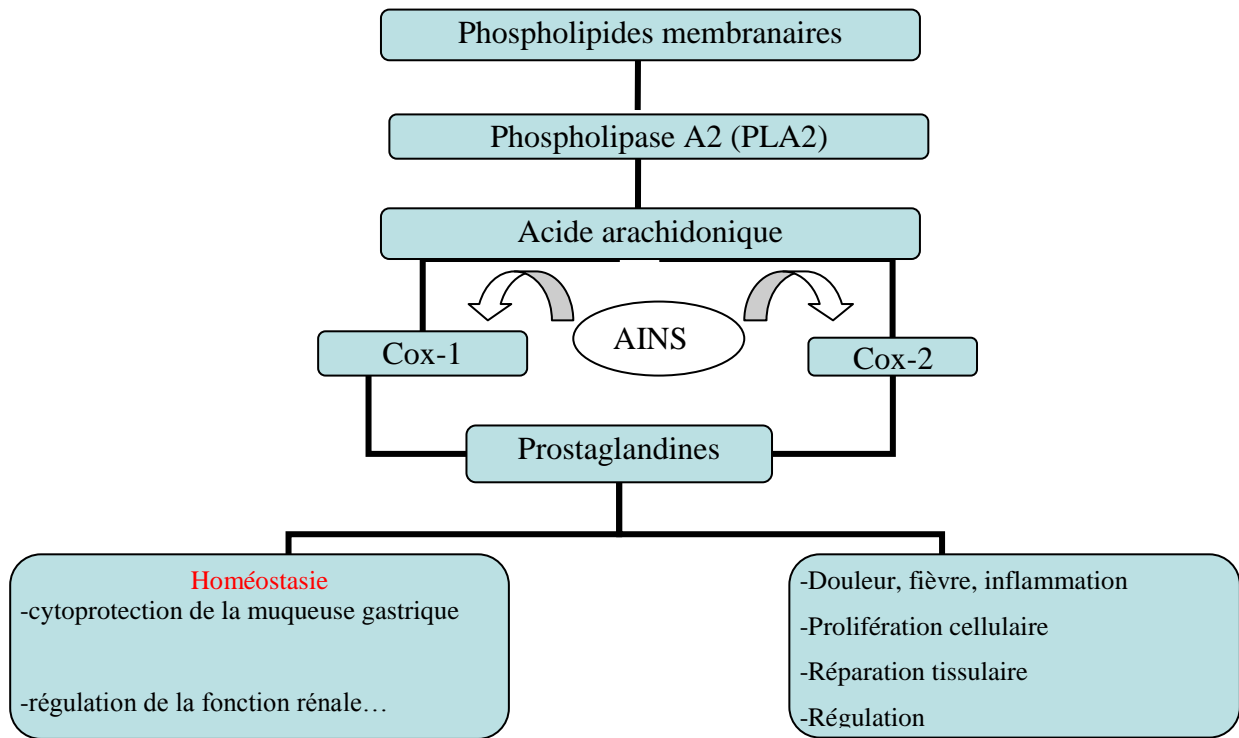


Figure 14 : Mécanisme d'action des AINS (58).

Les AINS ont prouvé leur efficacité dans la PR et leurs effets indésirables sont corrélés à leur mécanisme d'action.

La toxicité des AINS est surtout digestive. Elle se manifeste sous la forme de troubles digestifs hauts ou sous forme de troubles intestinaux. Elle peut être à l'origine de troubles plus importants tels que les ulcères gastriques jusqu'aux perforations digestives. Le choix du traitement dépendra donc de la tolérance digestive et la prise se fera au cours des repas. Un inhibiteur de pompe à proton est souvent associé afin de limiter l'atteinte digestive. Les coxibs ont été introduits sur le marché afin de diminuer cette toxicité gastro-intestinale (59).

Une toxicité cardiovasculaire est aussi observée. En effet, les coxibs, comme les AINS classiques, majorent la pression artérielle systolique et diastolique d'environ 4 mmHg. L'inhibition de l'activité enzymatique de la cox-1 est responsable d'une chute de la pression de perfusion glomérulaire en diminuant la synthèse de prostaglandines. D'où l'utilisation d'AINS classiques est associée à une augmentation de la pression artérielle systolique, à la survenue d'œdèmes et d'une insuffisance rénale aiguë, surtout chez les patients déshydratés, âgés ou déjà traités par diurétiques.

### *b) Antalgiques*

Ils permettent de soulager rapidement la douleur et agissent directement au niveau du système nerveux afin d'interrompre le circuit de la douleur. Ils n'ont pas d'impact sur l'évolution de la maladie. Dans la PR, on utilise principalement les antalgiques périphériques.

Le paracétamol est utilisé en première intention et sa tolérance est bonne en cas de respect des doses maximales. Le patient peut lui-même adapter son traitement suivant ses besoins. La posologie est de 1 à 4 grammes par jour.

En cas de réponse insuffisante, l'utilisation d'antalgique du palier 2 comme la codéine ou le tramadol peut être suggérée en deuxième intention. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la somnolence et la constipation.

### *c) Corticoïdes*

Au milieu des années 1930, Philip Hench constatait que la grossesse provoquait souvent une amélioration de la PR. Il reliait cette observation à une augmentation des hormones surrénales. Un programme de recherche fut réalisé avec Edward Kendall sur les effets de la cortisone dans la PR. Les résultats furent remarquables car elle est très cortico-sensible et depuis les années 1950, les corticoïdes sont utilisés dans la PR (60).

Les corticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires qui permettent de soulager rapidement les douleurs en attendant l'efficacité des traitements de fond (61).

Le mécanisme d'action des corticoïdes est bien connu : ils pénètrent dans le cytoplasme de la cellule cible et se fixent au récepteur aux glucocorticoïdes qui change de conformation. Le complexe corticoïde/récepteur activé franchit la membrane nucléaire et module la transcription de séquences génomiques. Cela entraîne une induction génomique qui induit la synthèse de la lipocortine qui inhibe la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. Les corticoïdes inhibent la transcription des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF $\alpha$  et l'IL-6 (**Figure 15**).

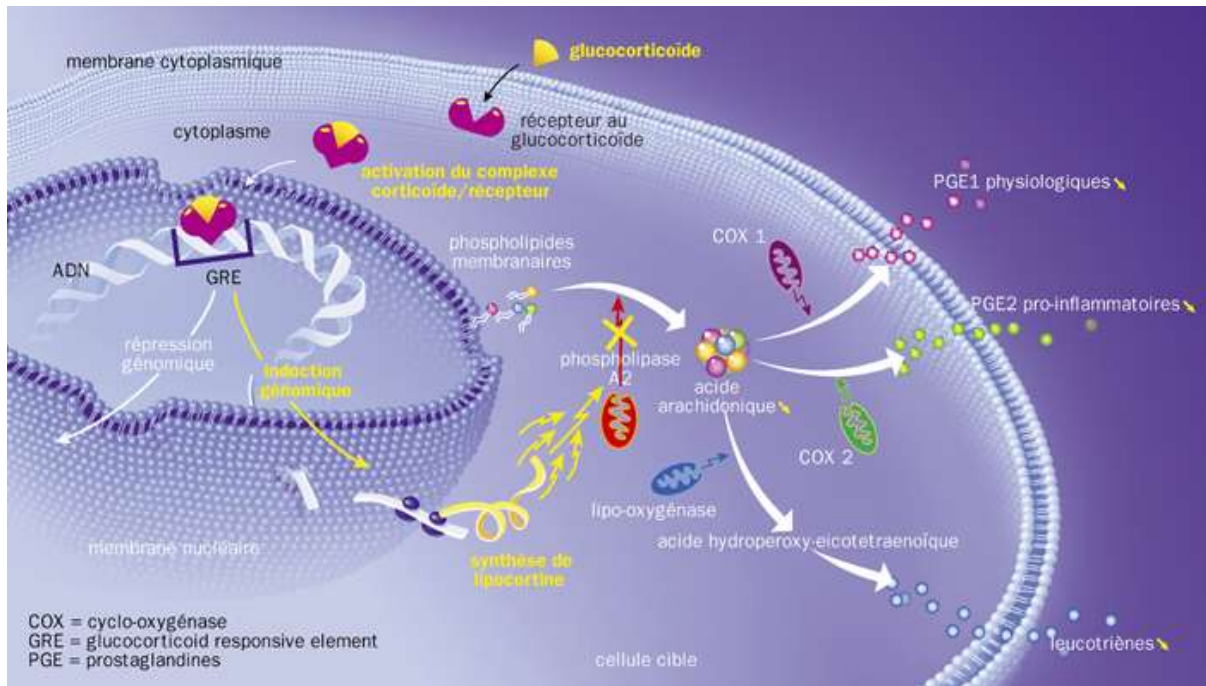


Figure 15 : Mécanisme d'action des corticoïdes (61)

Lors d'une PR débutante, les douleurs et l'inflammation nécessitent le recours à une corticothérapie initiale par voie générale. Selon la HAS, la dose doit être de 0.15 mg/ kg/ j.

Lorsque la phase initiale est passée, on diminue la dose progressivement jusqu'à un possible arrêt ou jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. La décroissance est réalisée milligramme par milligramme.

Lorsque la PR est équilibrée par le traitement de fond et qu'il survient une poussée, certains rhumatologues préconisent une cure de corticothérapie ou une augmentation transitoire de la dose. Néanmoins, si le nombre de poussées augmente, le traitement de fond devra être réévalué (61).

En général, la cortisone est prescrite par voie orale à la dose de 5-10 mg par jour (prednisone : Cortancyl®, prednisolone : Solupred®) de préférence le matin au petit déjeuner pour respecter le cycle du cortisol.

Dans de rares cas, en cas de réveils nocturnes intenses ou de raideur matinale intense, la cortisone sera prescrite en 2 prises, le matin et à 16 h.

Les corticoïdes ont de nombreux effets indésirables :

- L'atteinte osseuse de la corticothérapie est une des complications les plus fréquentes du traitement (62). C'est ce qu'on appelle l'ostéoporose cortisonique. Elle est liée à une inhibition de la formation osseuse qui est due à un dysfonctionnement des ostéoblastes et à leur différenciation sous glucocorticoïdes. Il en résulte une baisse de la densité osseuse et une fragilité conduisant à un risque élevé de fracture. Le risque de fracture du col du fémur

serait doublé chez les patients sous glucocorticoïdes et atteints de PR. L'ostéoporose cortisonique est associée à la dose et à la durée de la corticothérapie.

La prévention de l'ostéoporose cortisonique est envisagée en cas de corticothérapie supérieure à 3 mois par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7.5 mg d'équivalent prednisonne par jour (63). On réalise une ostéodensitométrie pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO).

D'autres voies de prévention associent un dépistage des différents facteurs de risque (tabac, âge, antécédents familiaux et personnels etc...).

Un traitement sera systématiquement envisagé en cas d'antécédent de fracture ostéoporotique. En l'absence d'antécédent de fracture, un traitement devra être envisagé si le T-score (écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe) rachidien ou fémoral est inférieur à -1,5.

Les bisphosphonates (risédronate (Actonel®), alendronate (Fosamax®)) sont les traitements de choix de l'ostéoporose cortisonique. Ils obéissent à des règles de prescription stricte. Le comprimé doit être pris le matin à jeun au moins 30 minutes avant la première prise de boisson ou alimentaire. Il doit être pris avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée et le patient ne doit pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé.

Chez les patients à risque élevé de fracture, une supplémentation vitamino-calcique sera apportée.

- Les corticoïdes peuvent favoriser le risque cardiovasculaire par le dépôt de cholestérol sous forme de plaques sur la surface interne des artères.
- D'autres effets indésirables sont : l'augmentation du risque infectieux, la prise de poids, les anomalies de répartition des graisses, les troubles métaboliques etc... qu'il convient de surveiller.

## ***2. Les traitements de fond « classiques »***

Les traitements de fond doivent être introduits le plus tôt possible dans le traitement de la PR dès le diagnostic de la maladie. Le choix du traitement de fond est fonction de l'activité de la maladie, de l'existence d'érosions, des manifestations extra-articulaires, des comorbidités, des traitements associés etc...Les Anglo-Saxons utilisent le terme de « DMARD » pour « Disease Modifying Anti Rheumatic Drug » pour qualifier un traitement de fond de la PR.

### *a) Le Méthotrexate (MTX)*

Le MTX (Novatrex®) est un antifolique aux propriétés anti-prolifératives. Il bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la synthèse de l'ADN. Il agit sur les leucotriènes B4 et sur les cytokines en diminuant l'activité de l'interleukine 1 et de l'interleukine 6. Il possède donc des propriétés antiprolifératives, immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Il est utilisé à faible dose comme anti-inflammatoire en première intention dans le traitement de fond de la PR. Le MTX entraîne une diminution de la vitesse de sédimentation globulaire (VS) et de la protéine C réactive (CRP) et provoque un ralentissement de la progression radiographique de la maladie.

La posologie est de 5 à 7.5 mg par semaine en une prise en augmentant si besoin de 2.5 à 5 mg par semaine jusqu'à 25 mg par semaine. L'administration d'acide folique se fait 48 heures après la prise du MTX afin de limiter ses effets indésirables.

En cas de réponse insuffisante à la voie orale, la voie sous-cutanée ou intra-musculaire peut être envisagée.

La fréquence des effets indésirables est élevée et les troubles digestifs sont les plus fréquents. Ils sont caractérisés par des nausées, vomissements, diarrhées et des douleurs abdominales.

Le MTX induit principalement des cytolyses hépatiques qui sont dose-dépendantes. Une interruption transitoire du traitement peut être réalisée en cas d'augmentation des transaminases supérieure à deux fois la normale. La biopsie hépatique n'est réalisée que lorsqu'il y a des facteurs de risque.

Les effets indésirables hématologiques notamment une thrombopénie, une leuconéutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopenie sont observés dans 3 % à 5 % des cas. Ils sont augmentés en cas d'insuffisance rénale.

Le MTX augmente le risque de complications infectieuses (infections virales surtout les zonas).

La toxicité pulmonaire constitue l'effet indésirable le plus sérieux du MTX. Cette pneumopathie se traduit par une dyspnée, une toux et de la fièvre d'apparition rapide (64). En raison de la gravité des symptômes, une radiographie pulmonaire doit être envisagée avant tout initiation de traitement.

Le MTX est tératogène et embryotoxique. Avant toute prescription, il est important de s'assurer que la femme en âge de procréer utilise une contraception efficace et qu'il n'y a pas de grossesse en cours par la réalisation d'un test de grossesse. Il est indispensable d'informer la patiente du bien-fondé d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt d'où la nécessité de prendre le temps d'aborder avec la patiente l'éventualité d'une grossesse, les différentes alternatives thérapeutiques, ainsi que le délai à respecter avant une grossesse (65).

Des surveillances cliniques et biologiques doivent être réalisées avant l'instauration du traitement et pendant toute sa durée.

Les autres effets indésirables rencontrés sont l'alopecie et la photosensibilisation.

Tous ces effets indésirables sont à prendre en considération car ils constituent la première cause d'arrêt du traitement.

L'association aux pénicillines et aux sulfamides est déconseillée à cause du risque de surdosage du MTX par diminution de son excrétion rénale. De la même manière, toute altération de la fonction rénale peut retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques.

### *b) La Sulfasalazine*

La Sulfasalazine (Salazopyrine®) est un anti-inflammatoire intestinal qui est clivé en un dérivé salicylé et un sulfamide. Elle possède des actions immunosuppressives, anti-inflammatoires et agit sur la synthèse des prostaglandines.

La posologie est de 2 grammes par jour par paliers hebdomadaires de 500 mg.

Elle est responsable de nausées, vomissements, de réactions allergiques ainsi que d'atteintes hématologiques telles qu'une anémie hémolytique, une agranulocytose, une aplasie médullaire, une leucopénie, ou une thrombocytopénie. Ses effets indésirables sont dose-dépendants. Des manifestations appelées Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) ont été rapportées (66). Une surveillance biologique est nécessaire au cours du traitement.

### *c) Le Léflunomide*

Le léflunomide (Arava®) est un immunosuppresseur qui a obtenu son AMM en 1999. Il est utilisé en traitement de fond dans la PR active. Il agit en inhibant la voie de synthèse des bases pyrimidiques par action sur une enzyme impliquée dans la prolifération de cellules responsables de la réaction auto-immune. C'est une prodrogue qui est transformée en métabolite actif après son administration. Sa posologie est de 10 à 20 mg par jour.

Le léflunomide est considéré comme une alternative au MTX (67). Son efficacité se traduit par une diminution des paramètres d'activité de la maladie, des indices fonctionnels ainsi qu'une diminution de la progression des lésions radiologiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, une perte de poids, une hypertension artérielle dans 10 % des cas, une alopécie ainsi qu'une toxicité hépatique. La cytolysse hépatique est présente chez 18 à 28 % des patients et quelques cas de nécroses hépatocellulaires ont été rapportés. Des cas de syndrome de Lyell ont été décrits (68).

En raison du risque tératogène, une contraception efficace est obligatoire pendant toute la durée du traitement.

C'est pourquoi en cas de désir de grossesse ou de paternité, une procédure de wash-out est nécessaire du fait de la demi-vie longue du léflunomide ( $t_{1/2} \sim 14j$ ). Un dosage du taux résiduel de léflunomide doit être réalisé à 15 jours. La conception ne sera autorisée que lorsque les taux résiduels seront inférieurs à 0,02 mg/l (69).

### *d) Les antipaludéens de synthèse (APS)*

L'hydrochloroquine (Plaquenil®) est un antipaludéen de synthèse utilisé dans la PR. Son mécanisme d'action est mal connu. Elle possède un effet antalgique et une action retardée sur les signes articulaires. Les APS inhibent l'activité des polynucléaires et des monocytes. Ils inhibent l'immunité innée en interférant avec les toll like receptor (TLR) ce qui diminue la synthèse des gènes codant pour la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (70). Des études ont récemment mis en évidence des propriétés anti-athéromateuses et anti-thrombotiques.

La posologie de l'hydrochloroquine est de 400 mg à 600 mg par jour en 2 à 3 prises en traitement d'attaque. Le traitement d'entretien est de 200 mg à 400 mg par jour en 1 ou 2 prises.

Le Plaquénil® est utilisé dans les premiers mois d'évolution de la maladie dans les formes bénignes.

La dose minimale efficace sera recherchée car les effets oculaires sont dose-dépendants. En effet, les dépôts cornéens, des rétinopathies, toxidermies, acouphènes, vertiges

et une coloration cutanée sont les principaux effets indésirables rencontrés. Un examen ophtalmologique devra donc être réalisé ainsi qu'une surveillance régulière de l'hémogramme et de la numération formule sanguine.

Cependant, les APS ne sont plus recommandés en 2012 dans la prise en charge de la PR car il existe de nouveaux traitements qui ont une meilleure tolérance et efficacité.

#### *e) Les sels d'or*

Les sels d'or (Allochrysine®) sont historiquement les premiers traitements de fond de la PR. L'Allochrysine® fut le traitement de référence jusqu'à l'apparition du MTX. Aujourd'hui son utilisation est restreinte en raison de ses effets indésirables. Les injections se font par voie intra-musculaire. Le traitement débute par des injections hebdomadaires puis se poursuit pendant plusieurs mois voir plusieurs années. Les effets indésirables sont cutanés, rénaux, hématologiques, hépatiques etc... Ils nécessitent l'arrêt du traitement.

#### *f) La D-pénicillamine*

La D-pénicillamine (Trolovol®) est un dérivé sulfhydrylé. C'est un antirhumatismal à action lente qui modifie le métabolisme du collagène et fixe les métaux lourds (59).

Sa posologie est de 300 mg par jour le 1<sup>er</sup> mois à augmenter au maximum jusqu'à 900 mg par jour. Les comprimés doivent être pris à distance des repas. On recherchera toujours la dose minimale efficace. La toxidermie, l'agranulocytose, la thrombopénie persistante, les stomatites, la thyroïdite sont des effets indésirables très fréquents qui nécessitent l'arrêt du traitement.

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire de façon hebdomadaire. La D-pénicillamine est toujours commercialisée mais reste très peu utilisée.

#### *g) La Ciclosporine*

La ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®) est un immunosuppresseur utilisé exceptionnellement dans la PR. Elle module l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle important dans la PR. Sa posologie est de 2,5 mg/ kg/ j jusqu'à 5 mg/ kg/ j. Les effets indésirables sont fréquents notamment sur la fonction rénale. Son administration impose une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction hépatique et de la fonction rénale. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses.



Elle est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement et nécessite donc une contraception efficace obligatoire. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Une prescription initiale hospitalière de 6 mois est obligatoire.

### *h) L'Azathioprine*

L'azathioprine (Imurel®) est un dérivé nitro-imidazolé de la famille de la 6-mercaptopurine. C'est un analogue des bases puriques qui inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN). Il s'agit d'une prodrogue qui est métabolisée après absorption intestinale et est transformée en métabolite actif par la xanthine oxydase et la thiopurine S-méthyltransférase. Il y a donc un risque d'interaction avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol : Zyloric ® et le fébuxostat : Adenuric ®. Ces médicaments sont donc à éviter afin de ne pas augmenter le risque de toxicité de l'azathioprine.

L'azathioprine est indiquée en cas de PR sévère. La posologie est de 1 à 3mg/ kg/ j en 1 à 3 prises en fin de repas pour éviter les troubles digestifs. De rares cas de toxicité hématologique, d'éruptions cutanées allergiques ont été observés. Une surveillance régulière de l'hémogramme, des transaminases et des enzymes pancréatiques devra être réalisée. Elle est contre-indiquée avec le vaccin contre la fièvre jaune ou un autre agent infectieux vivant. Son utilisation est contre-indiquée pendant toute la durée de l'allaitement.

### ***3. Les nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge de la PR***

Les années 2000 marquent le début des biothérapies. Ces biothérapies (ou biomédicaments) représentent une avancée dans le traitement de la PR. Elles sont produites grâce aux techniques de génie génétique. Elles bloquent les mécanismes essentiels de l'inflammation en ciblant une cytokine, un récepteur ou une cellule. Elles se distinguent suivant leur cible thérapeutique, permettent d'obtenir une diminution de l'hyperplasie synoviale et de l'infiltrat des lymphocytes (70). Elles sont administrées par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. On distingue :

- Les anti-TNF $\alpha$
- Les antagonistes du récepteur de l'IL-1
- Les antagonistes du récepteur de l'IL-6
- Les inhibiteurs des voies de co-stimulation
- Les antagonistes des récepteurs au CD-20

### a) *Les anti-TNF $\alpha$*

Les anti-TNF $\alpha$  ont révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques. Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui a un rôle central dans la physiopathologie de la PR. Dans la PR, la dysrégulation cytokinique conduit à un excès de TNF $\alpha$  et les récepteurs solubles sont insuffisants pour le neutraliser. Cela entraîne une inflammation du tissu synovial et la destruction ostéocartilagineuse. Le blocage du TNF $\alpha$  permet donc de lutter contre l'inflammation.

Le but du traitement par anti-TNF $\alpha$  est de diminuer les douleurs articulaires, les gonflements, la raideur matinale et la fatigue. Ils ralentissent les dégradations articulaires et contrôlent l'évolution de la maladie sur le long terme.

Le choix de l'un ou l'autre anti-TNF $\alpha$  se fait selon les co-morbidités et selon le patient. Il faut que la PR soit active, soit certaine et il faut tenir compte des contre-indications telles que les infections, cancers, hémopathie, maladie démyélinisante etc...

Toutes les formes intraveineuses sont disponibles en milieu hospitalier. Les formes sous-cutanées sont disponibles en ville mais elles nécessitent la prescription initiale par un médecin hospitalier sur une ordonnance d'exception. Dans l'intervalle, le renouvellement est réalisé par un médecin spécialiste de ville habilité. Les anti-TNF $\alpha$  sont réévalués en milieu hospitalier tous les ans.

Les effets indésirables des anti-TNF $\alpha$  sont nombreux et ne sont pas négligeables. Le TNF $\alpha$  ayant un rôle dans la défense anti-tumorale, on pourrait craindre l'apparition de tumeurs solides. Les manifestations cutanées des anti-TNF $\alpha$  sont des cancers cutanés non mélanomes, des infections cutanées de type zona et des éruptions paradoxales psoriasiformes. Concernant les lymphomes, les dernières données relevées lors de l'ACR 2012 sont rassurantes, il n'y avait pas d'augmentation du risque de lymphome sous anti-TNF à 5 ans.

Les complications infectieuses en particulier la tuberculose sont à prendre en compte en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$ . En général il s'agit d'une réactivation ou d'un réveil d'une ancienne tuberculose. Un dépistage des patients à risque de tuberculose latente ou active doit être réalisé avant l'initiation du traitement et doit comporter :

- Un interrogatoire détaillé avec recherche des antécédents de vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) ;
- Des résultats des intradermoréactions antérieures à la tuberculine ;
- Des antécédents personnels ou familiaux de tuberculose ;
- La recherche de signes cliniques en faveur d'une tuberculose ;

- Une radiographie pulmonaire ainsi qu'une intradermoréaction à la tuberculine avec mesure de l'induration entre la 48<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure. Les résultats devront être notés dans le carnet de surveillance du patient.

Les anti-TNF $\alpha$  doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque légère. Il est important de consulter le médecin en cas de fièvre, de toux, de plaies, de sensation de fatigue inhabituelle etc...

Avant la mise sous traitement, les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace obligatoire. Une mise à jour des vaccins est nécessaire.

En cas d'hospitalisation programmable sans risque septique, le patient peut continuer son traitement normalement. En cas de risque septique, les injections seront adaptées au cas par cas. En cas de chirurgie d'urgence, le traitement par anti-TNF $\alpha$  sera repris après une cicatrisation complète et après la guérison d'une infection éventuelle.

### ➤ **L'Infliximab**

L'infliximab (REMICADE®) est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 humain/souris. Il se lie avec une grande affinité aux formes solubles et aux formes transmembranaires du TNF $\alpha$  et forme des complexes stables ce qui entraîne la perte d'activité du TNF $\alpha$ .

Il est utilisé en association au MTX lorsque la réponse aux traitements de fond est inadéquate. L'étude anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy (ATTRACT) a montré l'efficacité radiologique et clinique de l'infliximab en association avec le MTX. Il est réservé à l'usage hospitalier.

La posologie est de 3 mg/ kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures renouvelée à 2 semaines et à 6 semaines puis toutes les 8 semaines. Lorsque la réponse au traitement n'est pas satisfaisante, la posologie peut être augmentée à 5 mg/ kg ou il est possible de diminuer l'intervalle entre 2 injections (6 semaines).

Une surveillance du patient est obligatoire dans les 2 heures suivant l'injection.

Il se conserve au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C.

Des effets indésirables sont couramment rapportés avec l'infliximab, notamment des céphalées, de la fièvre, des frissons, des nausées des réactions vagues et du prurit. Ces manifestations se déclarent au moment ou dans les 2 heures suivant la perfusion.

➤ **L'Adalimumab**

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal totalement humanisé, IgG1 humaine recombinante. Il se fixe spécifiquement au TNF et bloque son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75. Le traitement est initié à l'hôpital puis il est administré en ambulatoire. Il s'administre par voie sous-cutanée, une injection de 40 mg tous les 14 jours. En cas de réponse partielle, l'administration peut être augmentée à 1 injection de 40 mg toutes les semaines.

L'étude Abatacept versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive rheumatoid arthritis subjects With Background Methotrexate (AMPLE) est une étude de phase III, contrôlée et randomisée chez des patients atteints de PR active depuis moins de 5 ans, insuffisamment répondeurs au MTX, ils ont un DAS 28-CRP supérieur à 3.2 et ils sont biologiquement naïfs. L'objectif est de comparer l'administration de l'abatacept par voie sous-cutanée à la dose de 125 mg par semaine chez 318 patients à l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines chez 328 patients. Les résultats de l'ACR-20 sont comparables sur un an. La rapidité d'efficacité est comparable entre ces 2 molécules. Les réactions au point d'injection et les arrêts pour effets indésirables (vertiges, toux, douleurs musculaires) sont plus fréquents pour l'adalimumab.

➤ **L'Etanercept**

L'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion recombinante dimérique constituée de deux copies de la portion extracellulaire du récepteur soluble p75 humain du TNF $\alpha$  liées à la partie constante d'une immunoglobuline humaine de type IgG. Le traitement est initié à l'hôpital puis en relais en ambulatoire. Il s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 25 mg, 2 fois par semaine ou de 50 mg, une fois par semaine (71). Les effets indésirables sont communs à ceux des anti-TNF $\alpha$ .

➤ **Le Certolizumab**

Le certolizumab (Cimzia®) a obtenu son AMM dans la PR en octobre 2009. Il est constitué d'un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF $\alpha$  et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG) (**Figure 16**). Il ne possède pas de fragments Fc et donc il n'y a pas de fixation du complément. La pégylation du fragment Fab' permet d'augmenter les concentrations plasmatiques et le temps de demi-vie du médicament (72).

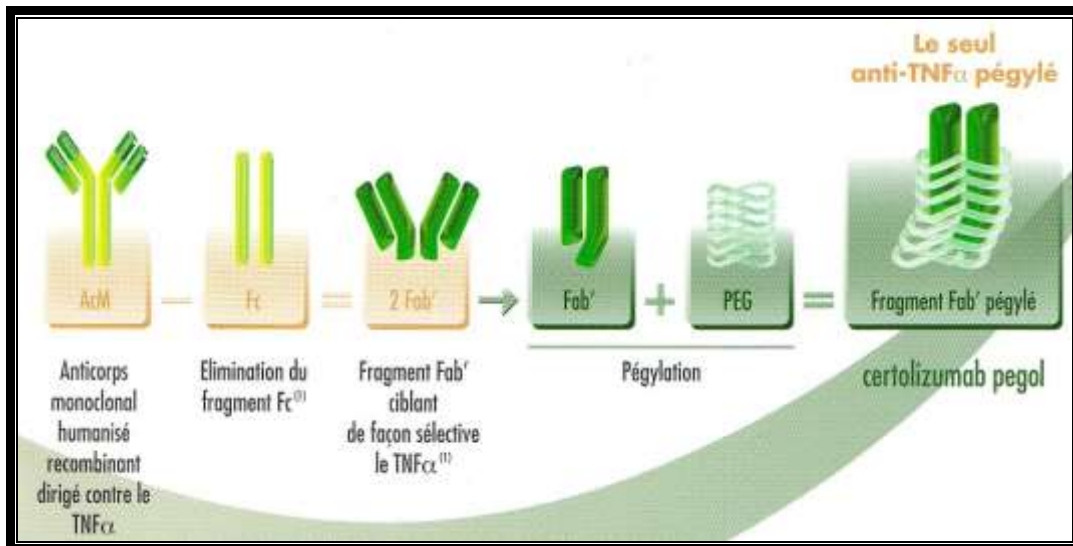


Figure 16 : Structure moléculaire du certolizumab (73).

Il est administré par voie sous-cutanée. La dose initiale recommandée est de 400 mg soit 2 injections de 200 mg chacune le 1<sup>er</sup> jour puis aux semaines 2 et 4. La dose d'entretien est de 200 mg soit 1 injection toutes les 2 semaines (**Figure 17**).

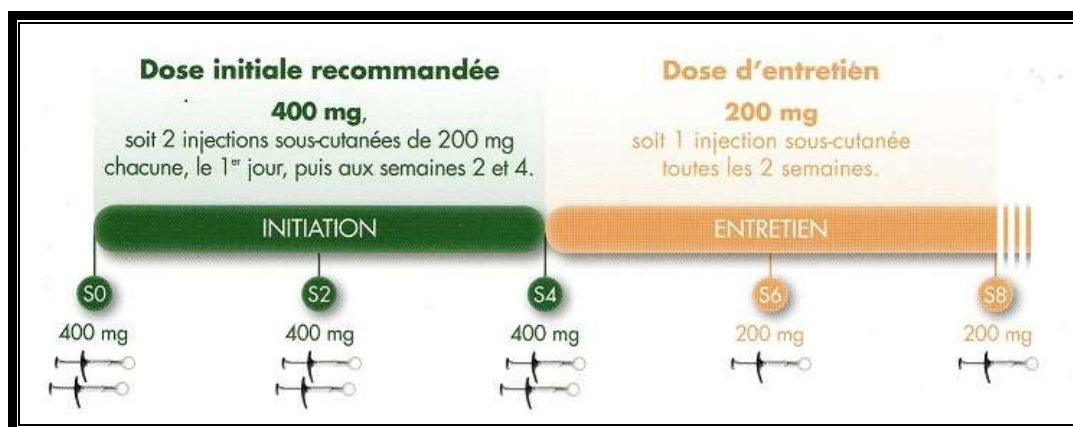


Figure 17 : Posologie du certolizumab (73).

### ➤ Le Golimumab

Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Il est utilisé en association avec le MTX dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes lorsque la réponse aux DMARD a été inadéquate ainsi que chez les patients ayant une PR active, sévère et évolutive non traités auparavant par le MTX. Les études ont montré que le golimumab, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire et améliore la fonction physique.

Il s'administre une fois par mois par voie sous-cutanée, à la même date chaque mois en même temps que le MTX. La réponse clinique est obtenue après 3 à 4 doses. Il est contre-indiqué en cas de tuberculose active ou d'infection sévère ainsi qu'en cas d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère. Les effets indésirables sont communs à ceux des anti-TNF $\alpha$ .

*b) Les antagonistes du récepteur de l'IL-1*

➤ *L'Anakinra*

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL1) humaine produit sur des cellules d'Escherichia coli par la technique de l'ADN recombinant. En inhibant de façon sélective le récepteur de l'IL1, il s'oppose aux effets de la cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale : IL1. La posologie est de 100 mg par jour par voie sous-cutanée à la même heure.

Un essai incluant 419 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX a mis en évidence l'efficacité de l'association entre anakinra et MTX. Des améliorations ont été démontrées en termes de limitation fonctionnelle et de qualité de vie. L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la réaction au point d'injection. Il est rarement prescrit dans la PR du fait du coût et des injections réalisées tous les jours.

*c) Les antagonistes du récepteur de l'IL-6*

➤ *Le Tocilizumab*

Le tocilizumab (Roactemra®) est un anticorps monoclonal qui bloque l'action de l'interleukine 6 (L'Il-6) une cytokine pro-inflammatoire qui induit la synthèse de la CRP et du fibrinogène par les hépatocytes. Elle favorise le passage à une réaction inflammatoire chronique, en stimulant la formation du pannus synovial et en activant la destruction ostéo-cartilagineuse [74,76]. Il a obtenu son AMM en janvier 2009. Le tocilizumab est utilisé en association au MTX, pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF. Chez ces patients, ce médicament peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il est administré par voie intraveineuse.

La posologie usuelle est de 8 mg/ kg/ j par voie intraveineuse une fois toutes les quatre semaines. La dose ne doit pas être inférieure à 480 mg.

Son efficacité a été montrée sur 4 types de population.

2L'étude tocilizumab in combination with traditional Dmard therapy (TOWARD) évalue des PR actives malgré un traitement par DMARD chez 1220 patients. Une amélioration de la CRP et de l'hémoglobine a été constatée dès la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement.

L'étude research on actemra determining efficacy after anti-TNF $\alpha$  failure (RADIATE) considère des personnes ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un anti-TNF $\alpha$ . Il n'y a pas de différence significative entre la proportion de malades mis en rémission selon qu'ils aient eu un, deux, ou trois anti-TNF avant le tocilizumab.

L'étude tocilizumab safety end the prevention of structural joint damage (LITHE) a évalué l'efficacité structurale du tocilizumab sur 2 ans et les résultats ont confirmé l'efficacité structurale du tocilizumab.

L'étude tocilizumab pivotal trial in methotrexate inadequate responders (OPTION) a inclus 632 patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX. La rémission a été observée chez 27 % des patients contre moins de 1% dans le groupe MTX.

L'étude « RONDO (Roactemra and monotherapy) » présentée au congrès de l'ACR 2011 vise à évaluer l'efficacité de tocilizumab en monothérapie. Ainsi , 126 patients atteints de PR sont traités par tocilizumab en monothérapie contre 128 patients atteints de PR et traités par anti-TNF $\alpha$ . Les résultats de l'efficacité clinique et de la rémission du tocilizumab en monothérapie sont comparables voir supérieurs aux anti-TNF $\alpha$ .

Comme le certolizumab, le tocilizumab fait l'objet d'un plan de gestion des risques en raison de la survenue plus fréquente d'infections graves telles que:

- Le zona grave. Il a été décrit dans la littérature chez une patiente atteinte de PR érosive avec un FR et des anticorps anti-CCP positifs. Le zona s'est manifesté quatre jours après la première perfusion. Il s'en est suivi de quatorze jours d'hospitalisation et compliqué d'une névralgie post-zostérienne (77). Les études de sécurité d'emploi et d'efficacité indiquent que le tocilizumab peut être associé à une augmentation du risque de zona.

- La gale croûteuse généralisée ou gale norvégienne. Les lésions cutanées sont apparues environ un mois après le début du traitement (78).

- La perforation gastro-intestinale
- La réaction d'hypersensibilité
- L'augmentation des transaminases hépatiques et des paramètres lipidiques,
- Les anomalies hématologiques

Avant chaque perfusion, une surveillance biologique spécifique avec un dosage des transaminases et un hémogramme est indispensable.

d) *Les inhibiteurs des voies de co-stimulation*

➤ **L'Abatacept**

L'abatacept (Orencia®) est un modulateur soluble du signal de co-stimulation CD80/CD 86. Il est utilisé dans le traitement du psoriasis depuis 1999 et a obtenu son AMM dans le traitement de la PR en mai 2007 (60). Il bloque l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T, diminue l'activation lymphocytaire T et favoriserait la régulation cellulaire.

Il est actuellement utilisé par voie intraveineuse aux doses de 500 mg par administration. L'étude AbataCepT In rOutiNe clinical practice (ACTION) a évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept sur une période de 2 ans. Cette étude a inclus 1138 patients dont 1120 ont reçu au moins une perfusion d'abatacept et 118 patients n'ont pas été traités préalablement par un anti-TNF $\alpha$ , 465 patients ont reçu un seul anti-TNF au préalable et 484 autres patients au moins 2 anti-TNF $\alpha$ . La tolérance fut relativement bonne avec 106 effets indésirables qualifiés de sévères rapportés chez 60 patients. 23 sujets ont développé au moins une infection sévère. Il n'y a pas eu de cas de tuberculose, mais 2 infections à germes opportunistes dont 1 décès par pneumocystose. 9 patients ont développé une affection néoplasique et 5 ont fait l'objet de complications cardiovasculaires sévères. La rémission DAS28 a été observée chez 28,6 % des sujets anti-TNF naïfs, 23,1 % chez les sujets en échec à un anti-TNF $\alpha$  et 16,9 % chez les patients ayant eu au moins 2 anti-TNF $\alpha$ .

e) *Les antagonistes des récepteurs au CD20*

➤ **Le Rituximab**

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal anti CD-20, présent sur tous les lymphocytes B matures. C'est un anticorps chimérique composé de domaines constants et variables humains. Il est utilisé en France depuis 1998 dans le traitement des lymphomes (59). Depuis 2006, il est utilisé dans la prise en charge de la PR, en association au MTX, en cas d'échec d'au moins un anti-TNF $\alpha$ .

Le rituximab permet de détruire les lymphocytes B tumoraux selon trois mécanismes : l'apoptose, la cytotoxicité complément-dépendante et la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène CD-20, cela entraîne la lyse du lymphocyte B par activation du complément et par un mécanisme de cytotoxicité (**Figure 18**).



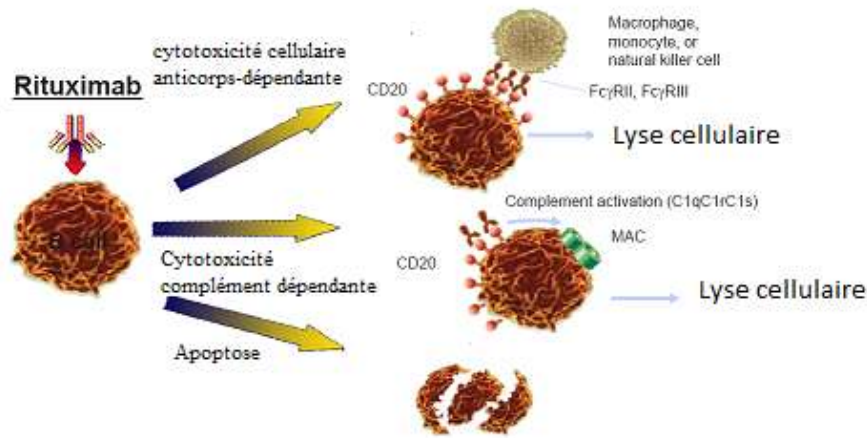


Figure 18 : Mécanisme d'action du rituximab (79)

La posologie usuelle est de 1000 mg par administration en 2 perfusions intraveineuses à 15 jours d'intervalle. L'injection doit être précédée d'une prémédication par un antipyrétique : le paracétamol, un antihistaminique : la diphenhydramine ainsi qu'un corticoïde : la méthylprednisolone. Cette prémédication permet de réduire la sévérité et la fréquence des effets indésirables.

La majorité des effets indésirables apparaissent lors de la première perfusion dans les 2 heures suivant l'injection d'où la nécessité d'une surveillance étroite. Les réactions sont caractérisées par une fièvre, des frissons, une hypotension voire un rash cutané.

Il est recommandé de commencer la perfusion à une vitesse de 50 mg/h puis d'augmenter par paliers de 50mg /h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Lors des perfusions ultérieures, la vitesse pourra être augmentée à 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h.

Le rituximab est bien toléré dans la PR, toutefois il a un impact sur le profil des gammaglobulines pouvant modifier le risque infectieux. Une étude a été réalisée entre 2005 et 2010 chez 65 patients ayant une PR répondant aux critères de classification de l'ACR et réfractaires aux traitements de fonds usuels. Ils ont été traités par rituximab en première ou en deuxième intention à la dose de 2 g de rituximab en deux perfusions d'un gramme à 15 jours d'intervalle. Les injections étaient précédées d'un bolus de méthyl-prednisolone de 100 mg pour favoriser la tolérance immédiate. Le « re-traitement » par une perfusion unique de 1 g était réalisé après un intervalle minimum de six mois.

Cette étude a mis en évidence après un suivi de 30 mois, une diminution significative des gammaglobulines sous rituximab en relation avec la dose cumulée administrée.

## **4. Les traitements locaux**

### *a) La synoviorthèse*

La synoviorthèse consiste à injecter dans l'articulation un produit chimique ou radioactif afin de détruire le pannus synovial. Elle est indiquée lorsqu'il y a persistance d'une inflammation locale. Le choix du produit dépend de l'articulation à soigner.

### *b) Les infiltrations de corticoïdes*

Les infiltrations de corticoïdes sont utilisées pour réduire l'inflammation locale dans une articulation. L'infiltration soulage rapidement la douleur, néanmoins, l'efficacité est souvent transitoire. Le cortivazol (Altim®), le triamcinolone acétonide (Kénacort® retard) et le triamcinolone hexacétonide (Hexatrione®) sont les corticoïdes par voie intra-articulaire les plus utilisés. Les effets secondaires sont rares de type malaise vagal, sensation de chaleur et réactions au point d'injection (60).

## **B. Prise en charge non médicamenteuse de la PR**

Le traitement de la PR nécessite une prise en charge globale tant médicamenteuse que physique, chirurgicale, éducative, psychologique, et diététique.

### **1. La kinésithérapie**

De nombreux patients ignorent les bienfaits d'une activité physique régulière.

La kinésithérapie permet de diminuer les douleurs, de prévenir ou de traiter les raideurs et les déformations et d'entretenir les capacités musculaires. Elle vient en complément de l'appareillage et de l'ergothérapie. Un bilan diagnostique kinésithérapique (BDK) doit être réalisé afin d'évaluer la douleur, la fragilité cutanée, l'état inflammatoire, les déformations, le bilan musculaire et le bilan fonctionnel (80).

Les massages ne sont pas recommandés de façon isolée, néanmoins ils ont des propriétés décontracturantes et sédatives. Ils sont réalisés en dehors des poussées inflammatoires.

Le renforcement musculaire est recommandé à tous les stades de la PR et il doit être adapté à l'état du patient et de l'articulation. Ces exercices de renforcement musculaire permettent de maintenir ou de restaurer la force des muscles et de mieux soutenir les articulations.

La pratique régulière d'activités physiques aérobiques a pour but d'améliorer l'endurance cardio-respiratoire et doit être adaptée à l'état articulaire, cardiovasculaire et à l'état général du patient.

L'exercice physique dans la PR permet d'améliorer la qualité de vie, d'augmenter la force musculaire ainsi que de diminuer la résorption osseuse et le risque d'ostéopénie. L'auto-rééducation à domicile avec des exercices spécifiques de la main est conseillée. Le patient doit suivre, une activité régulière et être sensibilisé du bénéfice de ce traitement.

## ***2. L'ergothérapie***

L'ergothérapie a un rôle essentiel dans le cadre de la réadaptation et de la rééducation, l'objectif étant de protéger au maximum les articulations. L'éducation gestuelle est primordiale. Elle consiste à éviter les gestes douloureux, gérer l'effort, éviter les positions qui favorisent les déformations et de garder la main dans le même alignement que l'avant-bras. Le patient doit apprendre à réaliser ces gestes du quotidien de manière différente en utilisant du matériel d'aide, en aménageant son environnement à la maison et au travail et en modifiant son organisation quotidienne. L'ergothérapeute doit donc tenir compte des habitudes de vie du patient et de son environnement. Il peut proposer différentes aides techniques (informations sur les orthèses) susceptibles d'améliorer la qualité de vie du patient.

L'orthèse est un agent thérapeutique qui peut être utilisé dans 4 situations cliniques : la douleur, l'instabilité, la limitation d'amplitude articulaire et l'atteinte cutanée ou sous-cutanée (**Figure 19**).

Les orthèses sont donc utilisées pour :

- Stabiliser
- Immobiliser
- Récupérer un déficit d'amplitude ou une déformation articulaire
- Suppléer un déficit moteur
- Favoriser la résorption liquidienne
- Guider la cicatrisation
- Limiter la rétraction cutanée

Objectifs thérapeutiques	Action de l'orthèse
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immobiliser</li> <li>- Stabiliser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récupérer un déficit d'amplitude ou une déformation articulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posture <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Statique</li> <li>→ Dynamique</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suppléer un déficit moteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabilisation</li> <li>- Limitation d'amplitude</li> <li>- Posture <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Statique</li> <li>→ Dynamique</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Favoriser la résorption liquidienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compression élastique</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guider la cicatrisation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophie cutanée</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compression <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Rigide</li> <li>→ Élastique</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limiter la rétraction cutanée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posture statique en capacité cutanée maximale</li> </ul>

Figure 19: Les effets mécaniques des orthèses de la main (81)

Il existe 3 types d'orthèses :

- Les orthèses de repos
- les orthèses de correction
- les orthèses de fonction

➤ **L'orthèse globale de repos**

C'est une orthèse statique, non déformable qui immobilise le poignet et la main. Elle est utilisée pendant les périodes de poussées inflammatoires. Elle maintient les articulations inflammatoires en position de protection articulaire. Elle a un effet antalgique et protecteur et prévient les déformations en évitant les raideurs en mauvaise position. Cette orthèse est portée la nuit et quelques heures pendant la journée (**Figure 20**) (82).



Figure 20 : Orthèse de repos de la main et du poignet

➤ **L'orthèse de fonction**

C'est une orthèse statique ou dynamique qui doit être portée lors des activités. Elle stabilise l'articulation douloureuse et améliore les performances gestuelles. Elle réduit les contraintes, prévient ou corrige une déformation réductible. Portée pendant la journée, sa durée devra être la plus courte possible afin de préserver le jeu des articulations saines tout en protégeant les articulations lésées.

L'appareillage utilisé doit suivre l'évolution clinique des déformations et une surveillance accrue est indispensable afin de corriger ou de remplacer certaines orthèses. Un document d'information ainsi qu'un manuel d'exercice sont remis au patient.

➤ **L'orthèse de correction**

Elle peut être statique ou dynamique et doit essayer de corriger la déformation (**Figure 21**). Elle est généralement portée le jour lors des activités quotidiennes.



Figure 21 : une orthèse dynamique dans la PR

Les orthèses doivent être réévaluées régulièrement en raison de l'évolution des déformations. Une fiche explicative est remise à chaque patient lui expliquant l'utilisation, le port, l'objectif de l'orthèse ainsi que les coordonnées de l'orthésiste en cas de problème.

### ***3. La chirurgie***

Le traitement chirurgical sera envisagé après échec du traitement médical, devant des douleurs persistantes, en cas de déformations importantes ou devant l'apparition d'une complication. La chirurgie a deux indications : favoriser la disparition du pannus synovial et rétablir une fonction défaillante ou perdue (83). Elle peut être conservatrice en enlevant le pannus synovial ou en stoppant la destruction articulaire, ou non conservatrice par arthrodèse ou par arthroplastie (84). L'utilisation des biothérapies a permis de diminuer le recours à la chirurgie. Le remplacement des articulations détruites par des prothèses permet d'améliorer la qualité de vie du patient.

Plusieurs types de chirurgies peuvent être utilisés :

#### ➤ **La synovectomie**

La synovectomie consiste à enlever partiellement ou totalement la membrane synoviale de l'articulation. Elle permet de diminuer la douleur, d'améliorer la fonction, d'éviter la récurrence et la détérioration articulaire. Elle améliore significativement la douleur mais elle a une faible action sur la mobilité. Son intérêt est donc aujourd'hui mineur. En ce qui concerne l'épaule rhumatoïde, la synovectomie est réservée aux atteintes sous-acromiodeltoïdiennes, aux atteintes glénohumérales dans le cadre de monoarthrites ou oligoarthrites et aux patients réfractaires au traitement médical.

#### ➤ **L'arthrodèse**

L'arthrodèse consiste à bloquer définitivement une articulation, de façon à ce qu'elle ne soit plus la cause de douleurs et qu'elle soit stable. On réalise cette intervention lorsque l'articulation est très abîmée, très douloureuse alors que la mobilité est quasiment nulle. Cette solution est utilisée lorsque les prothèses ne sont pas envisageables.

#### ➤ **L'arthroplastie**

L'arthroplastie est une intervention chirurgicale qui consiste à rétablir la mobilité articulaire. La mise en place d'une prothèse articulaire est généralement réalisée ce qui permet la conservation de la fonction articulaire. Les éléments importants à la prise de décision sont l'âge du patient, l'état de la fonction articulaire et la qualité de l'os.

Lors d'une intervention chirurgicale, l'arrêt du traitement par biothérapie est à envisager du fait de l'augmentation du risque infectieux. En théorie, on recommande de suspendre le traitement pendant une durée égale à 5 fois la demi-vie de la molécule. Cependant, pour certaines molécules ce n'est pas envisageable du fait de leur demi-vie trop longue. L'arrêt du traitement sera donc variable d'un patient à l'autre et suivant la molécule utilisée. La décision devra être prise en accord avec le rhumatologue, le chirurgien et le patient. La reprise du traitement en post-opératoire dépendra de la cicatrisation. Ce traitement ne sera repris qu'après l'accord du chirurgien, en l'absence d'infection et lorsque la plaie sera totalement cicatrisée.

#### ***4. La psychologie***

L'accompagnement psychologique fait partie de la prise en charge globale de la maladie. En effet, la dépression est plus importante chez les patients polyarthritiques. Les thérapies cognitivo-comportementales permettent de gérer au mieux la maladie. D'après une étude réalisée entre avril et novembre 2010 chez 60 patients atteints de PR, la prévalence de la dépression a été estimée à 45 %. Les scores d'activité de la PR étaient liés à la dépression. Il est donc nécessaire de dépister et de prendre en charge la dépression, les troubles anxieux et les phobies afin d'éviter un retentissement négatif sur la maladie.

#### ***5. Le chirurgien-dentiste***

Le rôle du chirurgien dentiste a été démontré dans la PR. La recherche d'un foyer infectieux latent ainsi que des éventuelles complications des traitements sont essentiels dans la prise en charge.

Les éventuelles portes d'entrées infectieuses bucco-dentaires doivent être recherchées avant tout traitement par biothérapies. Une antibioprofylaxie peut être proposée en cas de soins usuels ou de soins à risque infectieux.

En cas de soins usuels (caries, détartrage), il n'est pas justifié d'interrompre le traitement, mais on peut proposer une antibioprofylaxie.

## **6. Le pédicure-podologue, podo-orthésiste**

Le pédicure podologue doit être consulté rapidement afin de ralentir les déformations grâce à la posturologie. L'objectif est d'obtenir une posture moins génératrice de tensions musculaires, articulaires, ligamentaires et de soulager les douleurs de l'appareil locomoteur.

Les orthèses plantaires peuvent être prescrites en cas de douleur du pied ou de troubles statiques (85). Elles sont réalisées sur mesure et sont utilisées à des fins antalgiques, correctives quand les déformations installées sont réductibles, et palliatives pour décharger les zones d'appui pathologiques ou douloureuses. Des chaussures thérapeutiques thermoformées sur le pied du patient ou des chaussures de série spécifiques peuvent être utiles lorsque les pieds sont déformés, douloureux ou difficiles à chausser. Les chaussures thérapeutiques à usage prolongé sont utilisées après échec des autres types de chaussage.

## **7. La phytothérapie et l'aromathérapie**

Les plantes médicinales ont trouvé leur intérêt en complément des traitements médicamenteux. Toutefois, il ne faut pas oublier que, malgré leur bénéfice, ces plantes peuvent être toxiques (86).

➤ L'*Harpagophytum procumbens* ou « griffe du diable » est connue depuis de nombreuses années. Les iridoïdes qu'elle contient ont une action au niveau des cytokines. Les harpagosides inhibent la biosynthèse des thromboxanes B<sub>2</sub>, des leucotriènes et ont une action inhibitrice sur les COX-2 ce qui lui confère une action anti-inflammatoire.

➤ La feuille de cassis (*Ribes nigrum*) contient des tanins catéchiques responsables de la légère activité anti-inflammatoire.

➤ La reine des prés (*Filipendula ulmaria*) possède des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires grâce à ses dérivés salicylés.

➤ L'écorce de saule (*Salix alba*) source d'acide salicylique est recommandée pour soulager les douleurs et la fièvre.

L'aromathérapie apporte un accompagnement antalgique, anti-asthénique et anti-inflammatoire.



Les huiles essentielles de benjoin, d'ylang-ylang, de lavandin et de menthe poivrée sont utilisées comme antalgique par voie cutanée sur le lieu de la douleur.

Les huiles essentielles de gaulthéries et d'eucalyptus citronné sont utilisées comme anti-inflammatoires par voie cutanée sur les articulations ou les tendons enflammés. Ces huiles essentielles peuvent être associées à une alimentation riche en acide gras polyinsaturés et en oméga 3.

L'huile essentielle de pin sylvestre est utilisée comme antiasthénique par voie cutanée en massage.

## ***8. L'homéopathie***

- Medorrhinum 15 CH, 5 granules par jour et/ou Medorrhinum 30 CH une dose par semaine, est utilisé dans les sensations de raideur et de brûlures localisées aggravées par le froid, l'humidité, au premier mouvement et améliorées par le climat marin et le mouvement.

- Thuya 15 CH, 5 granules par jour ou Thuya 30 CH, 1 dose par semaine, est utilisé dans les sensations d'enraidissement aggravé par le froid, l'humidité et amélioré par la chaleur locale et le temps sec.

- Tuberculinum residuum 15 CH ou 30 CH, 1 dose 2 fois par mois, est utilisé dans les sensations de raideur aggravé au début du mouvement et améliorée par le mouvement continu.

## ***9. La diététique***

Les patients atteints de PR se demandent s'il existe un lien entre l'alimentation et leur maladie et s'il existe une action thérapeutique de la diététique. Il a été démontré que tout dépend des habitudes alimentaires antérieures. Dans tous les cas, une alimentation équilibrée est nécessaire car l'alimentation peut être utile pour agir sur les facteurs de risque (cardiovasculaire et ostéoporose).

Une alimentation riche en oméga 3 peut être préférée pour ses effets anti-inflammatoires. Une alimentation riche en calcium (produits laitiers, eaux minérales) permet de réduire le risque de fracture. Un régime équilibré peu salé, peu sucré et pauvre en graisses animales permet de prévenir les effets indésirables de la corticothérapie. D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2007, « Les régimes alimentaires visant à contrôler la douleur ou l'activité de la maladie, y compris les régimes riches en oméga 3, ne sont pas recommandés aux patients atteints de PR en raison de l'efficacité

clinique inconstante et modeste sur la douleur et la raideur, et du risque de carence induit par les régimes déséquilibrés (grade B) (87).

## ***10. La balnéothérapie***

La balnéothérapie ou les cures thermales sont utilisées depuis de nombreuses années dans les affections rhumatologiques. Ces cures permettent de diminuer les douleurs articulaires par des soins thermaux spécifiques (88). En cure thermale, l'eau joue un rôle essentiel. Elle va masser en profondeur les muscles qui, ainsi renforcés vont venir protéger et soutenir les articulations. L'application de chaleur au niveau des tissus inflammatoires permet d'éliminer des éléments nociceptifs, provoque des effets antalgiques, décontracturants et émollients. La balnéothérapie permet donc un entretien articulaire et musculaire individualisé.

### **C. Les perspectives thérapeutiques de la PR**

Dans les prochaines années, l'abatacept et le tocilizumab devraient voir le jour par voie sous-cutanée. Des études de phase III de l'abatacept ont montré une efficacité et une tolérance comparable à la voie intra veineuse (75).

Le tofacitinib appartient à la classe des inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) qui jouent un rôle important dans la transduction du signal induit par les cytokines. Il cible spécifiquement la JAK 1 et la JAK 3. Il a obtenu l'autorisation préliminaire de mise sur le marché aux Etats-Unis en mai 2012. C'est la première biothérapie orale dans la PR. Les études de phase II et III ont montré son efficacité clinique dans la PR. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents, mais le taux de perforation est similaire à ceux rapportés chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ . Des cas de cancers ont été identifiés pendant les études. Sur 4791 patients, l'incidence des cancers était de 65 patients. Le cancer le plus fréquent était celui du poumon chez 16 patients suivi du cancer du sein chez 11 patientes et des lymphomes chez 5 patients. Des études complémentaires devront être réalisées à ce sujet (89).

Le baricitinib est un inhibiteur de JAK 1 et JAK 2 qui est aussi en cours d'étude. Les résultats des études de phase 2 ont montré une efficacité clinique contre le placebo chez les patients en échec du MTX. Les effets indésirables sont dose-dépendants : augmentation des LDL, diminution des neutrophiles et de l'hémoglobine (90). Le baricitinib entraîne une diminution dose-dépendante de la synovite, de la perte du cartilage et des érosions après 12 à 24 semaines de traitement d'après les résultats de l'ACR 2012.

Le fostamatinib est le premier inhibiteur de syk kinase, impliquée dans l'inflammation chronique. Les résultats de l'étude Oral Syk Inhibition in Rheumatoid Arthritis (OSKIRA-1) de phase III ont montré une amélioration dans le taux de réponse ACR20 à 24 semaines chez les personnes ayant reçu 100 mg par voie orale deux fois par jour ou 100 mg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 150 mg par jour ensuite. Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : hypertension, diarrhée, nausée, mal de tête (91).

Le sarilumab (REGN88/ SAR153191) est le premier anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la sous-unité alpha du complexe du récepteur de l'IL-6 (IL-6R $\alpha$ ). C'est un inhibiteur spécifique de haute affinité de la voie de signalisation IL-6 qui bloque la liaison d'IL-6 à son récepteur et interrompt les cascades de signalisation inflammatoires médiées par les cytokines qui en résultent. L'administration se fait par voie sous-cutanée. Les résultats de phase IIb sont favorables. Lors du congrès de l'EULAR de juin 2012, l'étude MOBILITY (étude de phase II) a montré que le sarilumab à la dose de 150 mg par semaine en combinaison avec le MTX est efficace chez les patients avec une PR active et une mauvaise réponse au MTX. Les doses sélectionnées pour les études de phase III à 150 et 250 mg toutes les 2 semaines montrent une amélioration des scores ACR comparativement au placebo (92).

Le VX509 est un inhibiteur de JAK 3, utilisé par voie orale. Il a une efficacité et une tolérance correcte chez les patients atteints de PR en échec au MTX. Des études de phase 3 sont en cours aux doses de 200 mg par jour.

Le brodalumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 dirigé spécifiquement contre le récepteur de type A de l'IL17. Des études cliniques sont actuellement en cours.

Le mavrilimumab est un anticorps monoclonal anti GM-CSF, une cytokine qui régule l'expression de cytokines pro-inflammatoires. C'est une nouvelle approche thérapeutique dans la PR (93). Il est actuellement en phase 2. Les injections se font par voie sous-cutanée tous les 15 jours. Il a une bonne tolérance.

Un vaccin contre la PR est envisageable. La piste la plus prometteuse est celle du TNF Kinoïde. Le kinoïde est une construction associant la Keyhole Hemocyanin (KLH) et du TNF $\alpha$  humain ce qui permet d'induire la fabrication par le patient d'anticorps anti-TNF alors

qu'il ne s'immunisait pas contre le TNF seul. Cette molécule injectée, « mime » le TNF, et permet à l'organisme de développer une réponse immunitaire anti-TNF. Les anticorps sont donc produits par le malade et ne sont pas rejetés par l'organisme.

L'étude préliminaire de phase IIa (TNF-K-003) a été rapportée au congrès ACR en novembre 2012. 40 patients ont testé différents schémas et doses de TNF-Kinoïde. L'objectif était de trouver une dose et un schéma d'administration efficaces. Trois mois après l'administration, la réponse immunologique était de 100 % pour des doses de 360 µg administrées selon un schéma de 3 injections intramusculaires (J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et J<sub>28</sub>). Le TNF-Kinoïde a démontré un très bon profil d'innocuité (94).

Les recherches en thérapie cellulaire sont aussi prometteuses. L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses est apparue comme une option thérapeutique chez les patients atteints de PR. Ces cellules sont présentes dans la moelle osseuse et peuvent se différencier en ostéoblastes et en chondrocytes. Elles ne sont pas rejetées par le système immunitaire car elles ont une activité immunosuppressive.

Les biosimilaires sont en cours de développement. La place des biosimilaires est de plus en plus importante au sein des biomédicaments. Ils sont autorisés selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. L'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques. En France et en Europe, ils ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. Les brevets du Remicade et de l'Enbrel vont tomber dans le domaine public d'ici les prochaines années.

## D. Stratégies thérapeutiques de la PR

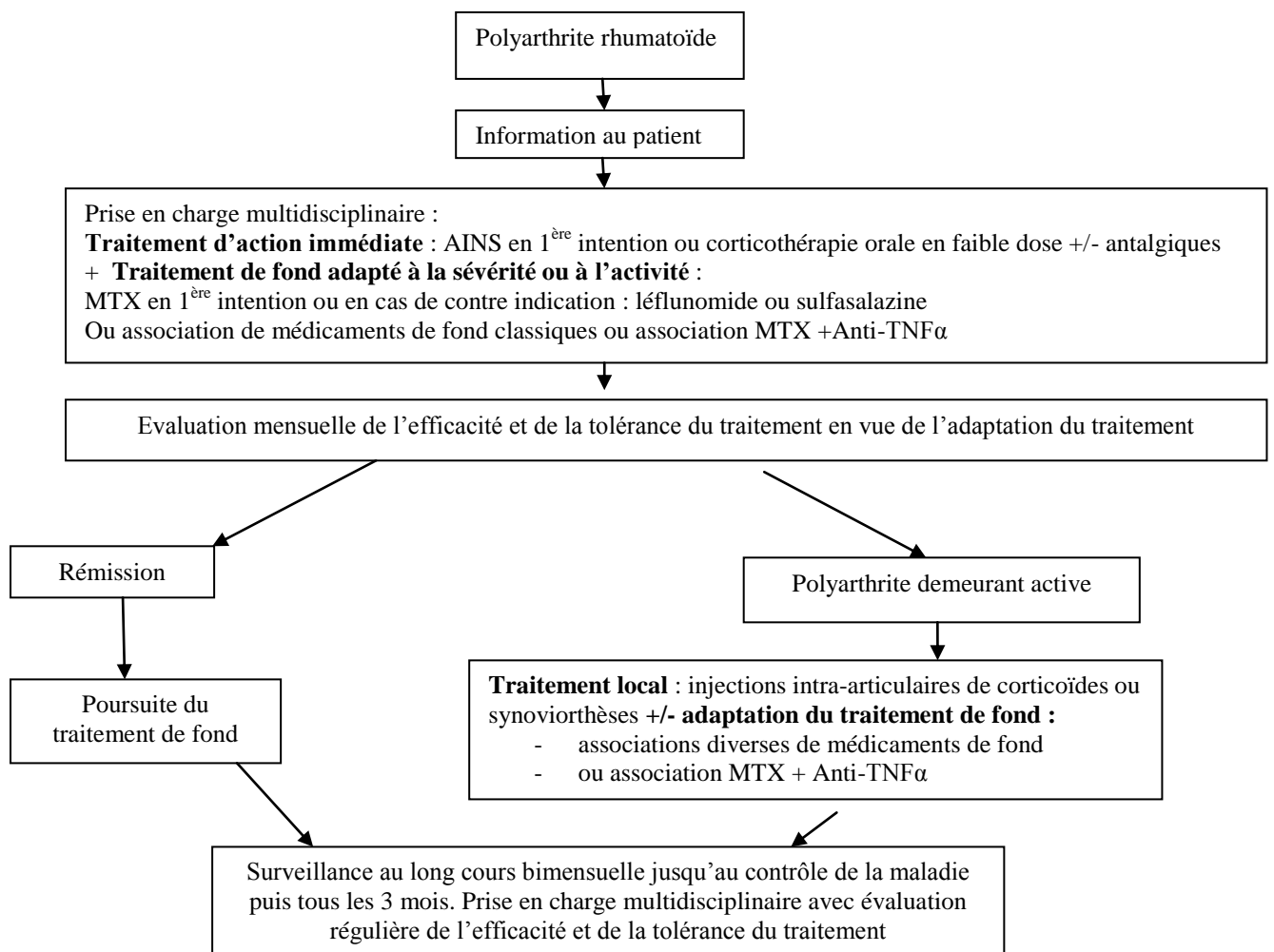


Figure 22 : Les différentes étapes dans la prise en charge de la PR (95).

Dès les premiers symptômes, le médecin généraliste demandera un avis spécialisé auprès d'un rhumatologue afin de diagnostiquer la maladie, de préciser l'activité et d'adapter le traitement de fond suivant les lésions. En première intention on administrera les AINS. En cas d'échec ou de contre-indication, on préférera une corticothérapie par voie orale (**Figure 22**). En parallèle, on administrera les antalgiques. Un traitement de fond sera envisagé systématiquement et le plus précocement possible. Le MTX sera utilisé en première intention. En cas de contre-indication, on envisagera le léflunomide ou la sulfasalazine. En cas de réponse insuffisante, on préférera l'association MTX et anti-TNF $\alpha$ . L'objectif des traitements est d'obtenir la rémission qui correspond à l'absence d'inflammation et de douleur. Néanmoins, la rémission ne signifie pas la guérison. L'observance médicamenteuse et le respect des règles hygiéno-diététiques est fondamental. De nombreux professionnels de santé participent à la prise en charge du patient atteint de PR, notamment le kinésithérapeute et l'ergothérapeute (95).

## **IV. Education thérapeutique et rôle du pharmacien**

### **A. L'éducation thérapeutique**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique doit permettre au patient d'accepter sa maladie et d'améliorer l'observance au traitement. L'objectif est de connaître et de comprendre sa maladie ainsi que les traitements. Elle comprend l'information, la sensibilisation, l'apprentissage, le support psychosocial et la motivation (96).

Une école de la PR a été mise en place au CHU de Saint-Etienne depuis 1998. Son objectif est d'accompagner les patients et leur entourage.

Un suivi a été réalisé sur 6 mois avec pour objectif principal d'évaluer l'impact de la prise en charge pluridisciplinaire et dans un deuxième temps, d'apprécier les changements des capacités fonctionnelles, le niveau d'anxiété et de la dépression des malades. Les sujets étaient des femmes majeures, présentant une PR avérée, et n'ayant pas eu de modification de traitement au cours des deux mois précédant la participation à l'école de la PR.

L'évaluation des patientes ayant suivi l'éducation thérapeutique a mis en évidence une diminution des douleurs mesurées par l'échelle visuelle anatomique (EVA).

Le statut psychologique s'est amélioré, avec une diminution de l'anxiété et de la dépression selon l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale). L'amélioration de l'état psychologique peut être due à un partage des expériences avec les autres patientes ainsi qu'à un meilleur vécu de leur pathologie (97).

Les associations de patients sont de plus en plus nombreuses. Elles permettent l'échange d'expériences et les témoignages.

L'association française des polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFP) est la plus importante association de patients dans le domaine de la rhumatologie. Depuis 2002, elle organise chaque année un salon rassemblant les différents spécialistes ainsi que les patients. C'est un lieu de rencontre et d'échanges pour les patients.

Eduquer un patient c'est aussi lui apprendre l'intérêt de prendre ses médicaments afin d'améliorer l'observance.

D'autres associations comme l'association française de lutte anti-rhumatismale (A.F.L.A.R) et l'association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (A.N.D.A.R) apportent une écoute, des informations et permettent aux patients d'échanger leur parcours.

## **B. Rôle du pharmacien**

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la prise en charge de la PR. Il informe, centralise les informations et donne les conseils. C'est un acteur majeur dans la prise en charge.

### ***1. La dispensation des thérapeutiques***

Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge de la PR. Ses missions sont diverses :

- Contrôler les ordonnances, expliquer le mode d'emploi et la posologie des médicaments prescrits et s'assurer de la compréhension du malade vis-à-vis de son traitement.

- Informer le patient sur les possibles effets indésirables des médicaments notamment la photosensibilisation, l'ostéoporose et les moyens permettant de limiter leur survenue.

La photosensibilisation (réaction exagérée de la peau lors d'une exposition solaire) est un effet indésirable important au cours du traitement par MTX. Le pharmacien peut donner différents conseils dans la prise en charge de cet effet indésirable. Eviter l'exposition au soleil et envisager une protection vestimentaire ainsi qu'une photoprotection. L'application d'une crème solaire doit être renouvelée toutes les 2 heures. Les mêmes mesures doivent être recommandées lorsque le temps est voilé.

La corticothérapie prolongée est une cause d'ostéoporose. Les apports calciques recommandés sont de 300 mg / jour ce qui correspond à 2 yaourts, 300 g de gruyère, 300 g de fromage blanc. Des eaux minérales riches en calcium peuvent aussi être proposées. Cependant, une consommation excessive de thé, de café ou de sel augmentent les fuites urinaires de calcium. Un apport en vitamine D est indispensable pour fixer le calcium.

- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.
- Insister sur la nécessité d'une bonne observance.

- **Pour les patients traités par corticothérapie :**

Le pharmacien peut remettre une fiche conseil (**Figure 23**) afin d'utiliser au mieux ce traitement, de gérer ses effets indésirables et prévenir les risques.

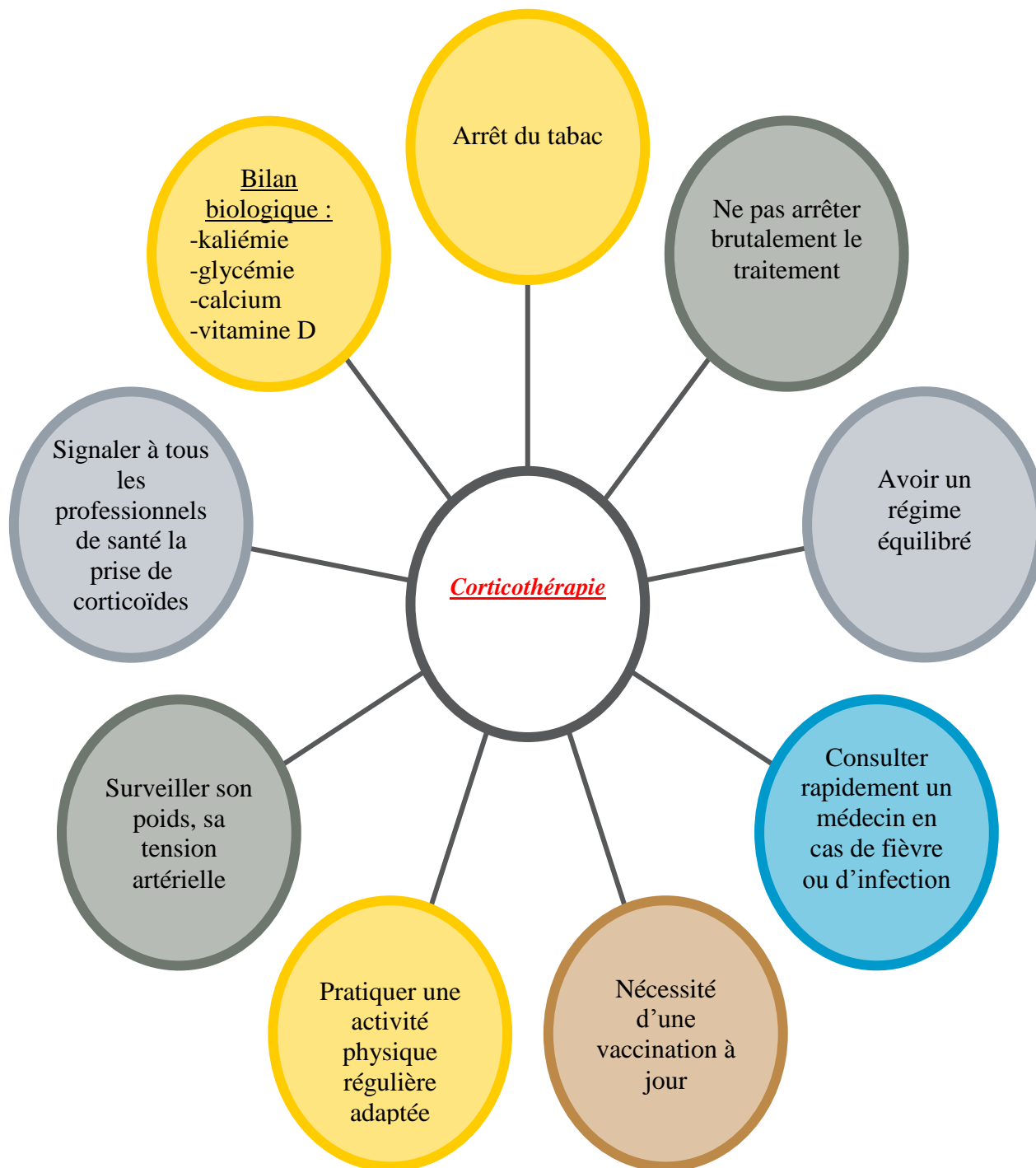


Figure 23 : Fiche conseil d'utilisation d'une corticothérapie au long cours

- **Pour les patients traités par biothérapies :**

Le pharmacien rappelle aux patients que les anti-TNF $\alpha$  se conservent entre +2°C et +8°C. Le respect de la chaîne du froid est indispensable entre la pharmacie et le domicile du patient. Un sac isotherme contenant des plaques réfrigérées sera remis au patient.

Si le patient s'administre lui-même le traitement, le pharmacien peut lui rappeler qu'avant chaque injection, le lavage des mains est indispensable. Les zones d'injection doivent être



contrôlées régulièrement. Les seringues usagées doivent être recueillies dans des collecteurs de déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI). Depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2011, les officines doivent obligatoirement fournir ces conteneurs gratuitement aux patients en auto-traitement. Ces collecteurs doivent être mis hors de portée des enfants et doivent être refermés avec un couvercle de sécurité.

- Chez les patients en incapacité de se déplacer, la livraison des médicaments à domicile peut être proposée. Ils doivent signaler l'évolution de la maladie à d'autres professionnels de santé (98).

## 2. Vaccination et prévention

### a) Vaccination

La mise à jour des vaccinations est recommandée avant de débiter un traitement de fond, les vaccins vivants étant contre-indiqués sous anti-TNF $\alpha$  (**Figure 24**).

<u>Vaccins autorisés</u>	<p><b>Vaccins inactivés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vaccin contre la grippe saisonnière</li> <li>-Vaccin contre les hépatites A (HAVRIX) et B (ENGERIX B)</li> <li>-Vaccin contre le pneumocoque et le méningocoque</li> <li>-Vaccin contre la fièvre typhoïde (TYPHIM vi)</li> <li>-Vaccin contre la poliomyélite par voie injectable</li> </ul>
<u>Vaccins contre indiqués</u>	<p><b>Vaccins vivants atténués :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Bacille de Calmette et Guérin (BCG)</li> <li>-Vaccin contre la fièvre jaune : STAMARIL®</li> <li>-Vaccin contre rougeole-oreillon,rubéole (ROR) : PRIORIX®, M-M-R Vax PRO®</li> <li>-Vaccin contre la varicelle : VARILRIX®, VARIVAX®</li> <li>-Vaccin contre la poliomyélite par voie orale</li> </ul>

Figure 24 : Vaccins autorisés et contre-indiqués sous anti-TNF $\alpha$

La vaccination antipneumococcique (Pneumo23®) est recommandée tous les 3 à 5 ans. La vaccination antigrippale annuelle est également recommandée.

Le pharmacien contribue à expliquer l'intérêt de la couverture vaccinale. Il peut proposer au patient (qui peut le refuser) l'enregistrement de la délivrance du vaccin dans son Dossier Pharmaceutique (DP). Un calendrier vaccinal peut être remis au patient.

### *b) Prévention*

Des fiches conseils pourront être remises par le pharmacien aux patients sous biothérapies.

- Proposer des rendez-vous de santé à l'officine afin de mesurer la pression artérielle, dépister un diabète, un surpoids etc...
- Signaler l'évolution de la maladie à d'autres professionnels de santé (98).
- Prendre en charge les différents facteurs de risque cardiovasculaire : Arrêt du tabac (patchs, gommes etc...), dépister et soigner l'hypertension artérielle. En effet, l'existence d'une inflammation chronique et le tabagisme sont corrélés et augmentent le risque cardiovasculaire au cours de la PR. Donc le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'arrêt du tabac. Le test de Fagerström peut être réalisé à l'officine pour évaluer la dépendance tabagique. Ce sevrage tabagique doit suivre plusieurs étapes:

- Préparation
- Sevrage
- Accompagnement

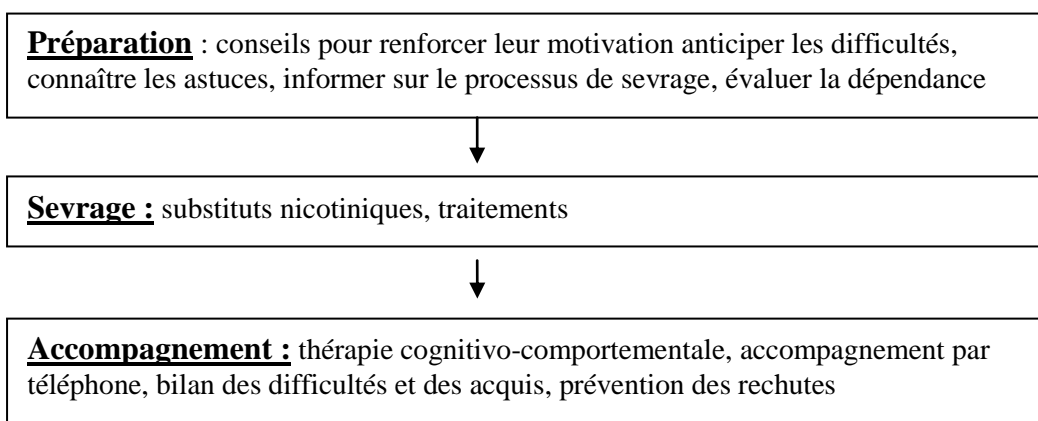


Figure 25 : les différentes étapes du sevrage tabagique

L'arrêt du tabac est indispensable et toujours bénéfique d'où la motivation à la réussite du sevrage. Le pharmacien doit remettre de la documentation aux patients sur les différentes méthodes de sevrage tabagique. Un programme de suivi peut être réalisé à l'officine avec des

fiches et des entretiens réguliers. Cela permet aux patients d'exprimer les difficultés rencontrées et en retour d'être encouragés et soutenus par l'équipe officinale.

De même un soutien psychologique est indispensable car il augmente les chances de réussite et diminue le risque de rechute.

Des conseils hygiéno-diététiques (**Figure 26**) peuvent être apportés aux patients hypertendus :

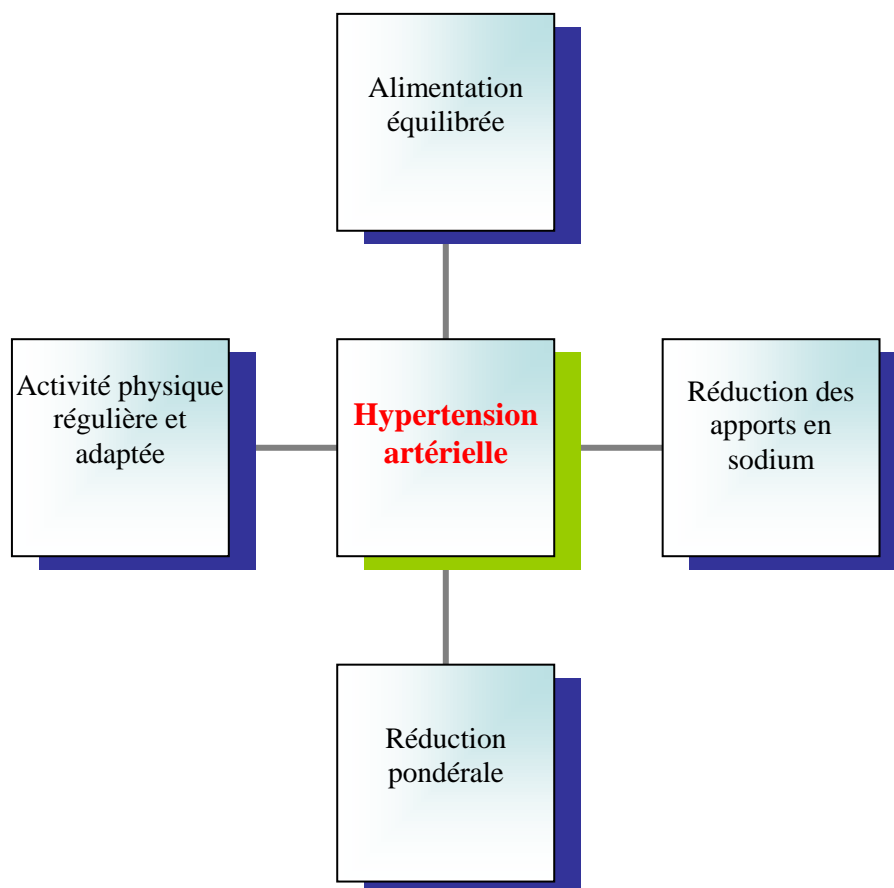


Figure 26 : Règles hygiéno-diététiques chez les patients hypertendus

Une réduction pondérale devra être envisagée chez les patients en surcharge pondérale.

Une réduction des apports en sodium à 6 g par jour est conseillée. Il est nécessaire d'éviter la consommation de chips, biscuits apéritifs, charcuteries, fromages secs, plats cuisinés et les eaux minérales effervescentes. Si possible on évitera l'utilisation de médicaments sous forme effervescente qui sont très riche en sodium.

Une alimentation équilibrée sera recommandée.

La pratique d'une activité physique régulière comme la marche sera conseillée. Néanmoins, les déformations liées à la maladie peuvent être un obstacle. L'activité physique sera donc adaptée en fonction de l'état du patient.

Le patient devra être observant et faire régulièrement des examens cliniques et biologiques.

### **3. Conseils**

#### *a) Voyage*

En cas de voyage, il faut s'assurer de ne pas oublier ses ordonnances.

Une trousse de secours comprenant des compresses stériles, des sparadraps, un antiseptique sont nécessaires pour nettoyer les plaies afin de prévenir le risque d'infection.

Pour les séjours à l'étranger le patient devra emporter une quantité suffisante de médicaments.

En cas de voyage dans l'union européenne, la carte européenne d'assurance maladie permet la prise en charge des frais médicaux suivant la législation en vigueur du pays.

Pour les patients traités par biothérapies, il est préférable, dans la mesure du possible, de planifier le voyage entre 2 injections. Des kits de voyages avec un mini réfrigérateur médical et une trousse isotherme portative peuvent être proposés.

#### *b) Grossesse*

Certains rhumatologues préconisent l'arrêt de certaines thérapeutiques avant le début d'une grossesse. Le pharmacien d'officine a un rôle d'écoute et de conseils lorsqu'une femme atteinte de PR a un désir d'enfant. Concernant les traitements prescrits il devra informer la patiente des contre-indications liées à une grossesse.

En cas de grossesse, la décision de poursuivre ou d'arrêter un traitement doit être envisagée avec le médecin (99) (**Figure 27**).

- La sulfasalazine peut être utilisée pendant la grossesse.
- Le MTX est mutagène, tératogène et embryolétal chez l'animal. Une contraception efficace est obligatoire chez la femme en âge de procréer. En cas de désir de grossesse, l'arrêt du MTX devra être envisagé 4 à 6 mois avant la conception. La supplémentation en acide folique devra être poursuivie. Le MTX devra être arrêté le plus rapidement possible lorsqu'une grossesse est découverte. Si néanmoins le MTX est poursuivi pendant la grossesse, un dépistage prénatal sera systématique.
- Le léflunomide est aussi tératogène. Chez différentes espèces animales, des malformations du squelette et des hydrocéphalies ont été rapportées.

- On ne dispose pas aujourd’hui d’un recul suffisant concernant le risque des anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse. Dans la plupart des cas, le praticien décide d’arrêter le traitement anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse.

Médicaments	Toxicologie clinique	Aspect malformatif	Aspect néonatal	Recommandations
AINS		Aucun retenu à ce jour	Toxicité fœtale ou néonatale cardiaque et/ou rénale parfois irréversible et fatale	Contre-indiqués (surtout à partir de 24 semaines d’aménorrhée)
Corticoïdes		Données rassurantes. Faible augmentation des fentes faciales	Retard de croissance intra-utérin, petit poids de naissance	Utilisation possible
Hydrochloroquine		Données nombreuses et rassurantes malgré son passage par le placenta	Aucune atteinte oculaire chez les enfants exposés <i>in utero</i> à ce jour	Poursuite possible et allaitement envisageable mais à la dose efficace la plus faible possible
Sulfasalazine	Non tératogène chez l’animal	Données nombreuses et rassurantes	Prématurité, hyperbilirubinémie néonatale	Utilisation possible quelque soit le terme de la grossesse
Méthotrexate	Mutagène, tératogène et embryolétale chez l’animal	Plusieurs malformations rapportées	Peu de données publiées à ce jour	Interruption obligatoire, allaitement contre-indiqué
Léflunomide	Tératogène, malformations céphaliques et du squelette	Données peu nombreuses	Risque accru d’affection materno-fœtale	Arrêt avant conception (wash out)
Anti-TNF $\alpha$	Non mutagène et non tératogène chez l’animal	Pas d’effets connus à ce jour	Risque d’infections à considérer	Envisager l’arrêt avant la conception. Allaitement à éviter.

**Figure 27:** Etat des connaissances sur les traitements des rhumatismes inflammatoires chroniques et la grossesse.

### *c) Aspects médico-sociaux et professionnels*

La PR justifiant d'un traitement de fond peut bénéficier d'une exonération du ticket modérateur. Elle est reconnue comme une affection de longue durée (ALD). L'exonération initiale est accordée pour une durée de cinq ans, renouvelable. Lors de la demande d'ALD, le médecin traitant remplit un protocole de soins demandant la prise en charge à 100 % de l'ensemble des soins et des traitements. Des aides financières peuvent être aussi accordées par les caisses d'allocations familiales (CAF) ou de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

La PR a des répercussions sur la vie professionnelle (100). L'avènement des biothérapies a permis aux patients de garder une activité professionnelle. Toutefois, des aménagements sont nécessaires. La loi de février 2005 a permis de renforcer les droits des personnes handicapées en matière d'insertion professionnelle et des aides sont possibles (**Figure 28**). Le médecin du travail évalue l'aptitude du salarié atteint de PR à occuper un poste adapté à ses conditions de travail dans l'entreprise. Ces adaptations de poste peuvent être proposées en fonction de l'âge ou de l'état de santé du salarié notamment une limitation des déplacements, la mise à disposition de siège ergonomique, le travail en journée à la place du travail la nuit etc... L'Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des personnes Handicapées (AGEFIPH) peuvent proposer une contribution financière afin d'aménager le poste ou l'outil de travail des personnes atteintes de PR.

Le télétravail est une alternative afin d'améliorer les conditions de travail. Il permet d'éviter le déplacement et de gérer l'organisation de travail.

Une carte européenne de stationnement peut être attribuée aux patients atteints de PR ayant une capacité de déplacement réduite et remplissant les conditions suivantes :

- ✓ Avoir un périmètre de marche limité et inférieur à 200 mètres ; ou
- ✓ Avoir une prothèse de hanche ; ou
- ✓ Avoir recours à une aide humaine, une canne, un déambulateur pour les déplacements extérieurs ou posséder un véhicule pour handicapé.

### Je suis en activité professionnelle

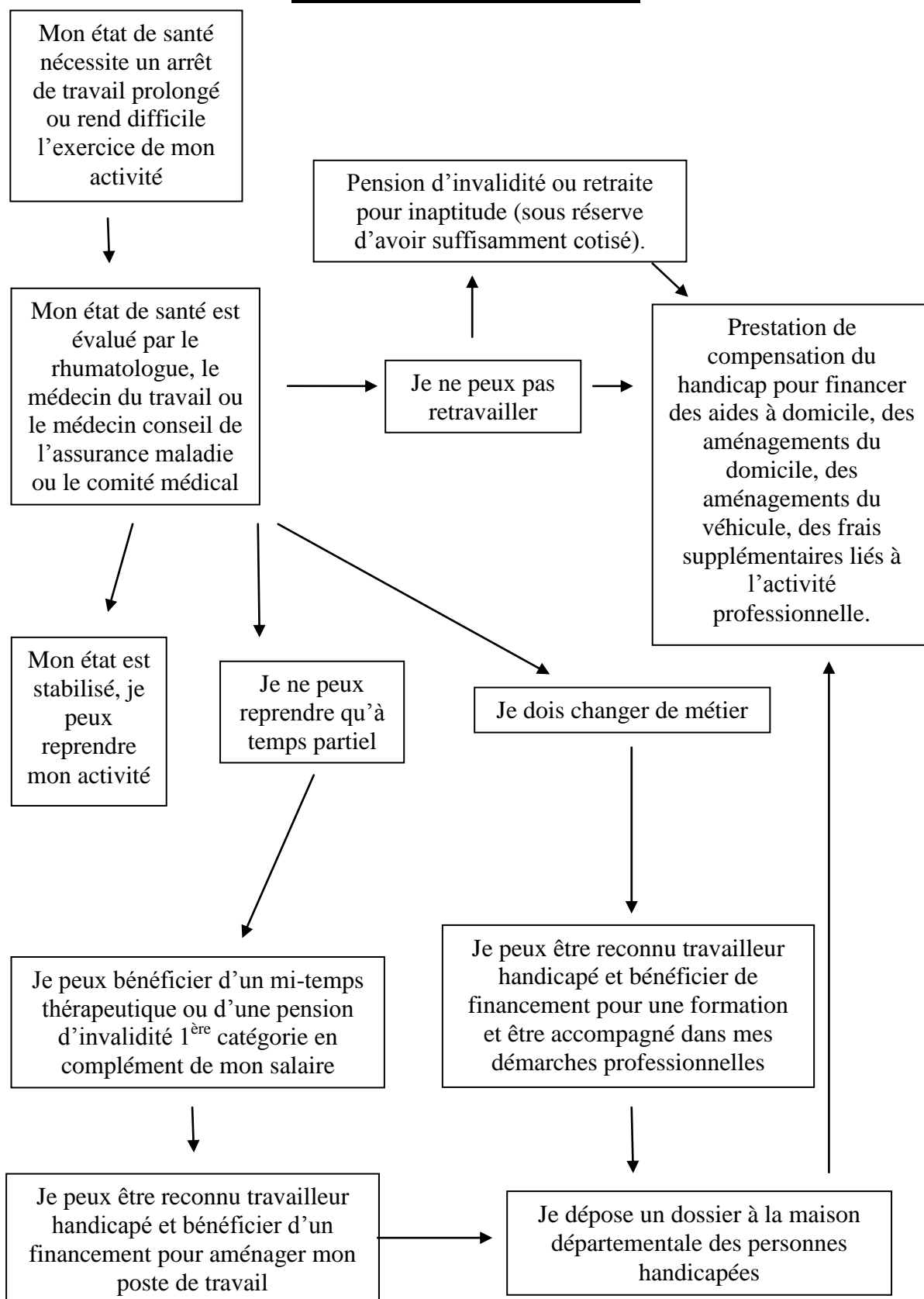


Figure 28 : Vie professionnelle et parcours des patients atteints de PR (100).

#### ***4. Aides techniques***

Les aides techniques sont des outils qui permettent de favoriser l'autonomie et de préserver les fonctions. Elles contribuent à diminuer la dépendance des personnes. Elles concernent le repas, la toilette, l'habillement, les activités ménagères...

- Les aides à la préhension compensent les déficits d'amplitude dans les mouvements. Elles permettent de saisir les objets à distance et de les ramasser sans se baisser.

- Les aides aux repas sont adaptées pour pallier aux difficultés par exemple l'ouvre-boîte, le couteau-cuillère, la tasse canard, les pinces culinaires à auto-ouverture etc...

- Les aides techniques de marche peuvent être proposées chez les personnes ayant des difficultés à se déplacer :

- Les cannes simples sont utilisées chez les personnes ayant des difficultés de marche. Elles soulagent le membre inférieur douloureux en allégeant le poids du corps. Le cadre de marche fixe apporte un soutien dans la mobilité. Le patient doit toutefois posséder une force et une capacité de préhension suffisantes pour se saisir du cadre de marche et le soulever.

- Le déambulateur à roulettes est quant à lui plus facile à manier néanmoins, le patient doit être entraîné.

- Des barres d'appui ou de relâchement peuvent être installées dans les endroits les moins accessibles (couloir, toilettes....)

- L'aménagement du domicile peut s'accompagner d'un monte-escalier.

- Un aménagement de l'environnement peut être envisagé afin de réduire la situation de handicap.



## V. Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune évoluant par poussées.

Si les traitements symptomatiques généraux (antalgiques, AINS et corticothérapie) gardent une place importante, en particulier dans le traitement des poussées inflammatoires et douloureuses, il est maintenant admis qu'un traitement de fond doit être utilisé dès le diagnostic de PR pour limiter le retentissement de la maladie et obtenir une rémission.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie notamment sur l'immunopathogénie a permis des avancées considérables en matière de traitement. Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  développées à partir des années 2000 représentent le plus grand progrès thérapeutique depuis le MTX. Ces molécules permettent un traitement plus ciblé de la maladie en bloquant les cytokines pro-inflammatoires. Cependant, leur coût élevé constitue un frein à leur prescription.

Si tous les traitements sont de mieux en mieux connus, l'étiologie de la PR reste encore inconnue. Néanmoins, on sait contrôler cette maladie avec une rémission.

Des traitements prometteurs tels qu'un vaccin ou l'utilisation de cellules souches sont actuellement à l'étude et pourraient révolutionner la prise en charge des malades.

A côté des traitements médicamenteux, les aides techniques, la kinésithérapie, l'ergothérapie et d'autres disciplines paramédicales offrent au patient des traitements adjuvants et un meilleur confort de vie.

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'accompagnement du patient. Il informe le patient sur la nécessité de l'observance du traitement et sur les différentes associations de malades. Il centralise les informations. Pour les patients traités par biothérapies, il donne les conseils sur le respect de la chaîne du froid et le recueil des seringues usagées dans les collecteurs DASRI. Il contribue à expliquer l'intérêt de la couverture vaccinale, de l'arrêt du tabac et remet aux patients de la documentation sur ces sujets. Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances dans cette maladie, le pharmacien doit rester informé pour pouvoir s'adapter aux nouveautés thérapeutiques via la formation continue.

## **VI. Bibliographie**

1. E. Radideau, S. Bah, C. Dupont, P. Hilliquin et la participation du comité de rédaction. “Polyarthrite Rhumatoïde (1ère Partie): Nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, Rituximab et Abatacept” XXXI, no. 4 (2010).
2. Laboratoire Abbott. « Guide à l’usage des professionnels de santé prenant en charge des patients par anti-TNF $\alpha$  », mai 2012  
<http://www.lesantitnf.fr/userfiles/documents/GUIDE-TNF-a-v6.pdf>. (Consulté en mai 2012)
3. Augustin-Jacob Landré-Beauvais. “La première description de la Polyarthrite Rhumatoïde.” Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS (2001).
4. M.-F.KAHN. “Histoire de la Polyarthrite Rhumatoïde.” *Rhumatologie Pratique*, 18–20, 2009.
5. Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes Inflammatoires Chroniques. “Dossier De Presse 2012”, 2012.
6. Charles-Joël Menkès. *La Polyarthrite Rhumatoïde de l’adulte*. Masson (mai 2004).
7. Silman AJ, Pearson JE: “Epidemiology and genetics of Rheumatoid Arthritis.” *Arthritis Res* (2002): S265–272.
8. Emmanuel Biver et al. « Une prévalence faible et stable de la polyarthrite rhumatoïde dans le Nord-Pas-de-Calais, une singularité régionale en France et en Europe ? », *Revue du Rhumatisme* 76, n°. 9 (octobre 2009): 869-872.
9. Jacques Sany. “Polyarthrite Rhumatoïde de l’adulte conception actuelle”. John Libbey Eurotext, 2003.
10. Jean Roudier , Nathalie Balandraud, Bénédicte Mugnier, Sandrine Guis, Denis Reviron, Chantal Roudier, Isabelle Auger. “Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la Polyarthrite Rhumatoïde.” *Revue Du Rhumatisme* 72, no. 4 (avril 2005): 287–289.
11. E. Toussiro , G. Semana , A. Perdriger. “Région HLA et pathologie ostéoarticulaire: Aspects fondamentaux et applications en clinique”. Elsevier Masson SAS, 2012.
12. Cornélis, François. “Génétique de la Polyarthrite Rhumatoïde : un tournant décisif.” *Revue Du Rhumatisme Monographies* 77, no. 4 (Août 2010): 279–282.
13. AFP. “Le Tabac, Quel impact réel ?” *Polyarthrite Infos*, décembre 2009, 77
14. Vincent Goëb, Nathalie Klemmer, Xavier Le Loët, Olivier Vittecoq. “Tabac et maladies systémiques.” *Revue Du Rhumatisme*, no. 74 (2007): 726–731.

15. Klareskog, Lars, Vivianne Malmström, Karin Lundberg, Leonid Padyukov, and Lars Alfredsson. "Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis." *Seminars in Immunology* 23, no. 2 (Avril 2011): 92–98.
16. Éric Toussirota, Jean Roudierb. "Relations physiopathologiques Polyarthrite Rhumatoïde et virus d'Epstein-Barr: état des lieux." *Revue Du Rhumatisme* 74 (2007): 814–823.
17. Jean-Marie BERTHELOT. "Grossesses et Polyarthrites Rhumatoïdes." *Polyarthrite Infos*, no. 79 (juin 2010).
18. Aurora Florea, Chantal Job-Deslandre. "Polyarthrite Rhumatoïde et grossesse." *La Presse Médicale*, Novembre 2008.
19. R.M. Flipo. "Que savoir et que penser des régimes alimentaires à visée thérapeutique dans la Polyarthrite Rhumatoïde?" *La Lettre Du Rhumatologue*, no. 344 (Septembre 2008): 14.
20. Morel, J, P Miossec, and B Combe. "Immunopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde." *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 1, no. 3 (Mai 2004): 218–230.
21. Géraldine Falgarone, Olivier Jaen, Marie-Christophe Boissier. "Rôle de l'immunité innée dans la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme*, no. 72 (2005): 17–26.
22. Semerano, L., G. Clavel, and M. C. Boissier. "Les vaisseaux dans la Polyarthrite Rhumatoïde: cible thérapeutique." *Revue Du Rhumatisme* 77 (2010): S3–S9.
23. Malika Essakalli, Nadia Benseffaja, Ouafa Atoufa, Chehrazade Bricka. "La Polyarthrite Rhumatoïde: un vieux système dans un nouveau concept." *Revue francophone des laboratoires* - 436 (Novembre 2011).
24. Vittecoq, Olivier, Marie Kozyreff-Meurice, and Isabelle Auquit-Auckbur. "Main et poignet rhumatoïdes." *Revue Du Rhumatisme Monographies* 79, no. 3 (juin 2012): 173–183.
25. Mathieu, L., and C. Dumontier. "Doigt en maillet récent et ancien." *Journal De Traumatologie Du Sport* 25, no. 4 (décembre 2008): 232–242.
26. Xavier Crevoisier, Mathieu Assal. "Chirurgie du pied et de la cheville rhumatoïdes." *Rev Med Suisse* no. 4 (2008): 2732–2736.
27. Docteur Christophe Richez. "Atteintes cutanées dans la Polyarthrite Rhumatoïde" *Andar* (octobre 2011). <http://www.polyarthrite-andar.com/article202.html>.
28. A. Hommadi, T. Ziadi, S.M. Drissi, K. Moudden, F. Tabache, K. Rachid, A. Mounach. "Nodule rhumatoïde pseudo-tumoral révélant une Polyarthrite Rhumatoïde." *La Lettre Du Rhumatologue* no. 352 (mai 2009).
29. Lioté, H. "Manifestations respiratoires spécifiques de la Polyarthrite Rhumatoïde : «Le poumon rhumatoïde»." *Revue Des Maladies Respiratoires* 25, no. 8 (Octobre 2008): 973–988.

30. Khammassi, N., A. Bayouth, H. Abdelhedi, I. Balhouane, I. Hergli, and O. Cherif. "Les adénopathies intrathoraciques : Une manifestation méconnue de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue De Pneumologie Clinique* 68, no. 1 (février 2012): 54–57.
31. Dr Julien Paccou. "Risque cardiovasculaire dans la polyarthrite rhumatoïde - Nouvelles Données," 15 (Novembre 2012)
32. Hansel, B., and E. Bruckert. "Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde : influence de la maladie et de la Thérapeutique médicamenteuse." *Annales d'Endocrinologie* 71, no. 4 (Septembre 2010): 257–263.
33. Korbaa, W., S. Zrou, R. Dimassi, M. Younes, S. Ben Yahia, S. Attia, I. Bejia, M. Touzi, M. Khairallah, and N. Bergaoui. "Manifestations oculaires au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme* 74, no. 10–11 (Novembre 2007): 1048.
34. Stankovic, Katia, and Gilles Grateau. "Amylose AA." *Néphrologie & Thérapeutique* 4, no. 4 (juillet 2008): 281–287.
35. Dubucquoi, Sylvain, and Sandrine Fily-Nalewajk. "Prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde en 2008: La biologie peut-elle répondre aux attentes des cliniciens?" *Revue Francophone Des Laboratoires* 2008, no. 404, Part 1 (août 2008): 51–57.
36. Nicaise-Roland, P., C. Delaunay, O. Meyer, and C. Labarre. "Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés : intérêt dans la Polyarthrite Rhumatoïde." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 18, no. 1 (février 2003): 41–45.
37. Caquet, René. "Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés Ac anti-CCP." 250 *Examens De Laboratoire (11e Édition)*, 45. Paris: Elsevier Masson, 2010.
38. Nicoloudi, A., Y. Renaudineau, V. Devauchelle, A. Saraux, and P. Youinou. "Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 22, no. 3 (juin 2007): 167–172.
39. Devauchelle-Pensec, Valérie, Alain Saraux, Sabine Alapetite, Danièle Colin, and Paul Le Goff. "Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde débutante ?" *Revue Du Rhumatisme* 69, no. 9 (Octobre 2002): 859–867.
40. Devauchelle, Valérie, Anne Cotten, and Frédéric Lioté. "Apport de l'imagerie au diagnostic d'une Polyarthrite débutante." *Revue Du Rhumatisme* 69, no. 2 (février 2002): 170–176.
41. <http://www.medscape.fr/rhumatologie/articles/1355905/> (consulté en décembre 2012)
42. Boutry, N., E. Hachulla, R.-M. Flipo, B. Cortet, X. Demondion, and A. Cotton. "IRM des mains et des poignets au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde débutante: comparaison avec le Lupus Erythémateux Disséminé Et Le Syndrome De Sjogren Primitif." *Journal De Radiologie* 85, no. 9 (Septembre 2004): 1278.

43. Khedher, F., A. Laatar, S. Lahbib, Y. Chettaoui, D. Bouanene, A. Chamekh, A. Oueslati, B. Khiari, R. Ghomrasni, and F. Azzouzi. "Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic précoce et l'évaluation de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Feuillets De Radiologie* 48, no. 5 (Octobre 2008): 303–308.
44. Argyropoulou, Maria I., Anastasia Glatzouni, Paraskevi V. Voulgari, Vassilios G. Xydis, Spyros N. Nikas, Stavros C. Efremidis, and Alexandros A. Drosos. "Utilisation de l'imagerie par résonance magnétique pour l'évaluation quantitative des synovites des mains chez les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde traités par Infliximab." *Revue Du Rhumatisme* 72, no. 12 (Décembre 2005): 1314–1319.
45. Ayral, X. "Echographie et Polyarthrite Rhumatoïde: le point de vue du clinicien." *Journal De Radiologie* 88, no. 10 (Octobre 2007): 1434.
46. Miquel, A. "Échographie des mains dans la Polyarthrite Rhumatoïde." *Feuillets De Radiologie* 48, no. 2 (Avril 2008): 95–99.
47. Guerini, H., X. Ayral, J.L. Drapé, A. Feydy, C. Briot, R. Campagna, F. Thévenin, D. Richarme, M. Dougados, and A. Chevrot. "Echographie et Polyarthrite Rhumatoïde: le point de vue du radiologue." *Journal De Radiologie* 88, no. 10 (Octobre 2007): 1434.
48. Lalande Champetier de Ribes, T., N. Sans, N. Margarit-Coll, M.-L. Despeyroux-Ewers, O. Loustau, B. Fournié, and J.-J. Railhac. "Intérêt de l'échographie des doigts dans la Polyarthrite Rhumatoïde et le Rhumatisme Psoriasique." *Journal De Radiologie* 85, no. 9 (Septembre 2004): 1278.
49. Saraux, Alain, Gabriel Tobon, Sandrine Jousse-Joulin, and Valérie Devauchelle-Pensec. "Les critères de classification et/ou de prédiction de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme Monographies* 77, no. 1 (Février 2010): 12–16.
50. Cornec, Divi, Sylvain Mathieu, Athan Baillet, Bruno Fautrel, Philippe Gaudin, Jean-Francis Maillefert, Thao Pha "Valeur discriminante des items des critères ACR/EULAR 2010: analyse Systématique de la littérature." *Revue Du Rhumatisme* 78, Supplément 1, n° 0 (Janvier 2011): S3–S10.
51. Combe, Bernard. "Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la Polyarthrite Rhumatoïde. Implications pour la pratique." *Revue Du Rhumatisme* 78, no. 6 (Décembre 2011): 497–499.
52. Gaujoux-Viala, Cécile, Gaël Mouterde, Athan Baillet, Pascal Claudepierre, Bruno Fautrel, Alain Cantagrel, Philippe Gaudin "Évaluation de l'activité de la Polyarthrite Rhumatoïde, quel indice composite faut-il utiliser?" *Revue Du Rhumatisme* 76, Supplément 1, n° 0 (Décembre 2009): S3–S10.
53. Combe, Bernard. "Critères composites de suivi d'activité dans la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme Monographies* 77, no. 1 (Février 2010): 17–21.

54. Leeb, Burkhard F., Judith Sautner, Harsono T.H. Mai, Pia M. Haindl, Christoph Deutsch, and Bernhard Rintelen. "Comparaison des questionnaires patients et des indices composites d'évaluation d'activité dans la prise en charge quotidienne de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme* 76, no. 12 (décembre 2009): 1315–1321.
55. AFP. "Les sœurs, les cousines de la Polyarthrite Rhumatoïde et les autres..." *Polyarthrite Infos* no. 82 (Mars 2011).
56. Soubrier, Martin, Jean-Jacques Dubost, and Jean-Michel Ristori. "Pseudopolyarthrite Rhizomélique : diagnostic et traitement." *Revue Du Rhumatisme* 73, no. 10–11 (Novembre 2006): 985–992.
57. Michou L. et coll. "Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families", *The Journal of Rheumatology* (2008) ; 35 :790-6
58. Bannwarth, B. "Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs." *EMC - Médecine* 2, no. 5 (Octobre 2005): 524–531.
59. AFP. *Dictionnaire De La Polyarthrite Rhumatoïde*. 2ème édition, 2012.
60. Scherverbeke Thierry. "Les corticoïdes dans la Polyarthrite Rhumatoïde: amis ou ennemis." *Polyarthrite Infos* no. 77 (décembre 2009): 12–13.
61. "Corticoïdes." *Le Moniteur Des Pharmacies* no. 2864 (15 Janvier 2011).
62. Perrot, Serge, and Claire Le Jeune. "Ostéoporose Cortisonique." *La Presse Médicale* 41, no. 4 (Avril 2012): 406–413.
63. HAS. "Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose," Juillet 2006.
64. Bonniaud, P., and H. Nunes. "Complications pulmonaires des traitements de la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Des Maladies Respiratoires* 23, no. 5, Part 2 (Novembre 2006): 129–133.
65. F. Assari, C. Vauzelle, M.-P. Cournot, E. Elefant. "Méthotrexate chez la femme en âge de procréer." *La Lettre Du Gynécologue*, no. 308–309 (Janvier 2006): 17
66. R. Tekaya, O. Neji, C. Ben Haj Yahia, L. Abdelmoula, L. Chaabouni, R. Zouari. "DRESS sous traitement par Sulfasalazine." *La Lettre Du Rhumatologue* 381 (Avril 2012).
67. Combe, Bernard. "Intérêt du Léflunomide en association aux traitements de fond traditionnels ou aux biothérapies dans la Polyarthrite Rhumatoïde." *Revue Du Rhumatisme* 73, no. 12 (Décembre 2006): 1283–1286.
68. Hassikou, Hasna, Mohamed El Haouri, Fatima Tabache, Mohamed Baaj, Somaya Safi, and Larbi Hadri. "Syndrome de Lyell au cours d'une Polyarthrite Rhumatoïde traitée par Léflunomide." *Revue Du Rhumatisme* 75, no. 9 (Octobre 2008): 871–874.

69. J. Sibilia, C. Varoquier, M.-O. Duzanski, C. Sordet, E. Chatelus, J.-E. Gottenberg Service de rhumatologie, Centre national de référence des maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, Hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France. “Immunomodulateurs dans les maladies inflammatoires.” *EMC-AKOS (Traité De Médecine)* 7, no. 4 (2012): 1–12.
70. AFP. “Les Traitements de fond de la Polyarthrite.” *Polyarthrite Infos* no. 81 (Décembre 2010): 12–13.
71. Sany, Jacques. “Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde par l’Etanercept en cas de réponse inadéquate ou d’intolérance au Méthotrexate.” *Revue Du Rhumatisme* 71, Supplément 2, no. 0 (Mai 2004): S49–S56.
72. B.Combe. “Place du Certolizumab Pégol dans la stratégie thérapeutique actuelle.” *La Lettre Du Pharmacologue* 24, no. 4 (Novembre 2010).
73. UCB. “Cimzia,”(Novembre 2012).
74. Daniel Wendling. “Thérapeutique – Biothérapies.” *La Lettre Du Rhumatologue*, no. 368 (Janvier 2011).
75. Ghita Harifi, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Jacques-Eric Gottenberg, Jean Sibilia. Service de Rhumatologie, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, BP 49, 67098 Strasbourg cedex, France. “De nouvelles cibles cytokiniques dans La Polyarthrite Rhumatoïde: Le Tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines.” *Revue Du Rhumatisme* 77, no. S1 (Mai 2010): 32–40.
76. Benoit Le Goff, Frédéric Blanchard, Jean-Marie Berthelot, Dominique Heymann, Yves Maugars. “Rôle de l’interleukine-6 dans les destructions ostéoarticulaires et la perte osseuse systémique au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde.” *Revue Du Rhumatisme* 77, no. 3 (Mai 2010): 233–238.
77. Zuzana Kubandova, Sylvain Mathieu, Claire Pourtier, Martin Soubrier. “Zona grave dans la Polyarthrite Rhumatoïde au cours d’un traitement par anti-IL6.” *Revue Du Rhumatisme* 77, no. 6 (Décembre 2010): 656–657.
78. Khadija Baccouche, Jérémie Sellam, Sarah Guegan, Sélim Aractingi, Francis Berenbaum. “Gale croûteuse norvégienne, une infection opportuniste, survenant sous Tocilizumab dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde.” *Revue Du Rhumatisme Monographies* 78, no. 4 (Juillet 2011): 382–384.
79. <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-rituximab.pdf> (Consulté en décembre 2012)
80. Forestier, R., J. André-Vert, P. Guillez, E. Coudeyre, M. M. Lefevre-Colau, B. Combe, and M. A. Mayoux-Benhamou. “Polyarthrite Rhumatoïde, aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie-aspects médicosociaux et organisationnels. Recommandations de la Haute Autorité De Santé.” *Revue Du Rhumatisme* 77, no. 1 (2010): 74–81.
81. A. Foisneau-Lottin, C. Gable, J. Paysant, C. Gavillot-Boulangé, J.-M. Galas, M. Hullar, H. Kwiatek, C. Lechaudel, D. Pétry, et J.-M. André. « orthèses de la main ». EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 2006.

82. J. Paysant, A. Foisneau-Lottin, C. Gable, C. Gavillot-Boulangé, J.-M. Galas, M. Hullar, H. Kwiatek, C. Lechaudel, D. Pétry, J.-M. André. « Orthèses de la main ». *Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation*, 2006, EMC (Elsevier Masson SAS) édition, sect. 26-220-C-10.
83. AFP. *Les multiples visages de la Polyarthrite Rhumatoïde* (décembre 2010)
84. P Bonneville A Cantagrel M Gigaud P Mansat. “Chirurgie de la Polyarthrite Rhumatoïde.” EMC- Appareil Locomoteur (2001).
85. Mejjad, Othmane, Olivier Vittecoq, Sophie Pouplin, Léocadie Grassin-Delyle, Jacques Weber, and Xavier Le Loët. “Les orthèses plantaires diminuent la douleur mais n’améliorent pas la marche au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde.” *Revue Du Rhumatisme* 71, no. 12 (Décembre 2004): 1150–1154.
86. P.O. Tauxe, M.I. Böhning. “Approche du terrain de la maladie chronique expérience de prescriptions dans la Polyarthrite Rhumatoïde,” 2010.
87. R.M.Flipo. “Que savoir et que penser des régimes alimentaires à visée thérapeutique dans la Polyarthrite Rhumatoïde?” *La Lettre Du Rhumatologue*, no. 344 (Septembre 2008): 14.
88. Mayoux-Benhamou, M.-A. “La Balnéothérapie.” *Annales De Réadaptation Et De Médecine Physique* 49, no. 1 (février 2006): 44–45.
89. J. Sibilía, M.-O. Duzanski, C. Varoquier, C. Sordet, E. Chatelus, J.-E. Gottenberg Service de rhumatologie, Centre national de référence des maladies auto-immunes rares et des maladies systémiques rares, Hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France. “Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives.” *MC - AKOS (Traité De Médecine)* 7, no. 1–11 (2012).
90. Résultats à 12 semaines d’un traitement par bicitinib en combinaison avec des traitements de fond conventionnels dans la PR  
[http://eular2012.rhumato.net/index.php?pageID=3e8d9e2aac9833a03d37c9b6a90f0ebc&from=sommaire&liste=0&id\\_categorie=1810&categorie](http://eular2012.rhumato.net/index.php?pageID=3e8d9e2aac9833a03d37c9b6a90f0ebc&from=sommaire&liste=0&id_categorie=1810&categorie) (Consulté en décembre 2012)
91. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121213-AstraZeneca-announces-results-OSKIRA-4-study-fostamatinib> (Consulté en décembre 2012)
92. [http://www.sanofi.com/Images/28509\\_20110712\\_SARILUMAB\\_fr.pdf](http://www.sanofi.com/Images/28509_20110712_SARILUMAB_fr.pdf) (Consulté en juillet 2011)
93. Daniel Wendling. “Polyarthrite Rhumatoïde : Thérapeutique.” *La Lettre Du Rhumatologue* 378 (Janvier 2012).
94. <http://www.neovacs.fr/files/news/160fd15549b2fe8f072f34c1a1099434.pdf> (Consulté en janvier 2012)
95. *Vidal Recos* 2013.



96. AFP. “Dossier l’éducation Thérapeutique”, no. 83. *Polyarthrite Infos* (Juin 2011): 8.
97. Gendey, Milly, Béatrice Pallot-Prades, Florence Chopin, Franck Chauvin, and Thierry Thomas. “Prise en charge multidisciplinaire et éducation thérapeutique dans une école de la PR : description du programme et évaluation de la qualité de vie des participants à six mois.” *Revue Du Rhumatisme* 79, no. 3 (mai 2012): 222–227.
98. Faure, Sébastien. “La Polyarthrite Rhumatoïde: prise en charge et rôle du pharmacien.” *Actualités Pharmaceutiques* 50, no. 509 (Octobre 2011): 11.
99. Florea, Aurora, and Chantal Job-Deslandre. “Polyarthrite Rhumatoïde et grossesse.” *La Presse Médicale* 37, no. 11 (Novembre 2008): 1644–1651.
100. AFP. *Polyarthrite Rhumatoïde et vie professionnelle*, 2008.

## **VII. Annexes : Exemple d'un cas de prise en charge d'une patiente atteinte d'une Polyarthrite Rhumatoïde en officine.**

Mme X âgée de 50 ans est atteinte de douleurs articulaires notamment de raideurs matinales. Pendant de nombreuses années, le diagnostic de la maladie était incertain. Puis en novembre 1990, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été posé.

Mme X a reçu de nombreux traitements parmi lesquels Allochrysine, Salazopyrine et a subi de nombreuses infiltrations à base de Diprostène, Hexatrione, Altim ainsi qu'une synoviorthèse.

En janvier 2010, elle se plaignait d'une synovite de l'inter-phalangienne proximale du majeur gauche et de douleurs des avants-pieds. L'inflammation s'est étendue et Mme X a fait une poussée polyarticulaire qui a nécessité une augmentation de la corticothérapie. Les radiographies montraient que l'inter-phalangienne était altérée. Son traitement de fond a donc été modifié. Le traitement par Méthotrexate (MTX) a débuté à raison de 15 mg, une fois par semaine (à augmenter en cas de non réponse), en remplacement de la Salazopyrine. Le traitement par corticothérapie et par anti-inflammatoire non stéroïdien sont poursuivis (ordonnance jointe). Une vaccination antigrippale ainsi qu'une injection de Pneumo 23 ont été réalisées.

Etude du cas de Mme X durant le stage de 6<sup>ème</sup> année (officine)



Identification du prescripteur

FÉDÉRATION DE RHUMATOLOGIE

Prs

FINESS

l'étiquette du patient est à coller ici

Mme X

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

de 18/10/2011

- Méthotrexate 25mg: 7 cp / le vendredi
- Spécipaldine 3 cp / ven le dimanche
- Cortancyl 3 mg / s
- Naproxène 550 0,5 / s
- Doliprane 1000: 3 / s
- Vaccination anti-grippale 1 dose

6 mois  
*[Signature]*

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée reconnue  
(MALADIES INTERCURRENTES)

351, rep. 1 FFE No. 460350  
17/12/2011, ord. 18/10/2011, CV RD

Renouvellement 1

Total: 38,63EUR SS: 38,63EUR Mt: 0,00EUR Assuré: 0,00EUR  
205,37EUR 1 3067068 METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR 20 (1173410)  
142,14EUR 7 3040891 SPECIPALDINE 5MG CPR BT20  
341,65EUR 7 3062887 CORTANCYL 1MG CPR BT30 (1173411)  
643,50EUR 7 3002417 NAPROXENE 550MG CPR BT10 (1173412)  
PHARMACIE DE LA GRNE  
TEL : 01 39 97 07 88  
503007169

Renouvellement 3  
Total: 20,53EUR SS: 20,53EUR Mt: 0,00EUR Assuré: 0,00EUR  
425,12EUR 3057048 METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR 20 (1173410)  
142,14EUR 7 3040891 SPECIPALDINE 5MG CPR BT20  
341,65EUR 7 3062887 CORTANCYL 1MG CPR BT30 (1173411)  
14,72EUR 7 3052803 NAPROXENE 550MG CPR BT10 (1173412)  
PHARMACIE DE LA GRNE  
TEL : 01 39 97 07 88  
503007169

351, rep. 1 FFE No. 460350  
21/11/2012, ord. 18/10/2011, CV RD

L'ordonnance jointe est une ordonnance bizona de Mme X datée et signée par un rhumatologue pour la prise en charge d'une polyarthrite rhumatoïde.

## 1. Analyse des différentes spécialités prescrites :

- *Methotrexate 2.5 mg*

Le Méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite en inhibant de façon compétitive la dihydrofolate réductase, enzyme qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques.

Il est utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

La posologie a débuté à 6 comprimés par semaine puis augmenté à 7 comprimés par semaine en une prise unique, soit 17,5 mg par semaine.

Les principaux effets indésirables sont des nausées, vomissements, diarrhées, la toxicité hépatique (élévation des transaminases), la toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, pancytopenie), une photosensibilisation, des éruptions cutanées etc...

Une surveillance biologique régulière (numération formule sanguine, plaquettes, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, créatininémie) est nécessaire durant le traitement. De même, une contraception efficace est nécessaire ce qui est le cas chez Mme X.

- *Speciafoldine 5 mg®*

La Spéciafoldine® (acide folique) est une vitamine du groupe B intervenant comme co-enzyme au cours de la synthèse des acides nucléiques et des purines, indispensables à la maturation des érythrocytes. La posologie est de 3 comprimés par semaine. La supplémentation en acide folique est prescrite pour limiter les effets indésirables du MTX. On l'administre 48 heures après la prise de MTX.

- *Cortancyl® 1 mg*

Le Cortancyl® (prednisone) est un corticoïde utilisé comme anti-inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde.

La posologie est de 3 mg par jour (adaptation à 5 mg par jour en cas de crise) en une seule prise le matin au petit déjeuner.

Les effets indésirables sont nombreux dans les traitements chroniques à savoir : rétention hyposodée, hypokaliémie, hypertension artérielle, effet orexigène et diabétogène, augmentation du catabolisme protéique, ostéoporose, troubles digestifs etc...

L'alimentation des patients devra être riche en protéines, calcium et vitamine D et pauvre en glucides et en lipides. Une supplémentation en potassium peut être nécessaire en fonction du bilan biologique.

Le régime devra être pauvre en sel d'où la nécessité de faire attention aux comprimés effervescents et de ne pas resaler les plats.

- *Naprosyne 500 mg®*

Le Naprosyne® (Naproxène) est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës en particulier des douleurs arthrosiques.

La posologie est de 1 comprimé 2 fois par jour pendant les repas.

Les effets indésirables sont : allergies (prurit, éruptions cutanées..) gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, élévations des transaminases, et exceptionnellement un ulcère gastro-duodéal.

- *Doliprane 1000 mg®*

Le Doliprane® (Paracétamol) est un analgésique périphérique utilisé dans les affections douloureuses. Il est utilisé en complément du traitement anti-inflammatoire.

La posologie est de 1 comprimé 3 à 4 fois par jour en espaçant les prises d'au moins 4 à 6 heures avec un maximum de 4 grammes par jour. Les effets indésirables sont : exceptionnellement une réaction allergique cutanée et des troubles digestifs.

## 2. Plan de prise :

<b>Médicaments</b>	<b>Matin</b>	<b>Midi</b>	<b>Soir</b>	<b>Coucher</b>	<b>Remarques</b>
<b>Methotrexate 2.5 mg</b>			7 par semaine		le vendredi
<b>Spéciafoldine 5 mg</b>			3 par semaine		le dimanche (48h après la prise du MTX)
<b>Cortancyl 3 mg</b>	3 cp de 1mg en une prise				
<b>Naprosyne 500 mg</b>		1cp	1cp		Pendant les repas
<b>Doliprane 1000 mg</b>	1cp	1cp	1cp		Maximum 4g/J

## 3. Conseils :

- ✓ Nécessité d'une contraception obligatoire efficace
- ✓ Eviter l'exposition au soleil dû à la photosensibilisation du MTX
- ✓ Eviter l'automédication
- ✓ Nécessité d'une bonne observance (pilulier)
- ✓ Réaliser régulièrement des examens cliniques et biologiques
- ✓ Avoir une alimentation équilibrée
- ✓ Pratiquer des exercices physiques adaptés et ciblés
- ✓ Prise en charge multidisciplinaire par un kinésithérapeute, un ergothérapeute, un pédicure-podologue, un chirurgien-dentiste etc...

Le 09/03/2012

*Docteur*  
**STOMATOLOGISTE**

-----  
**CHIRURGIE STOMATOLOGIQUE  
ET MAXILLO-FACIALE  
IMPLANTOLOGIE**  
-----

Madame X

**AMOXICILLINE 500**

une gélule matin, midi et soir pendant 15 jours

**SPIFEN 400**

1 en cas de douleurs. Pas plus de 4 par jours

**ALODONT**

A commencer le lendemain de l'intervention. 1 bain de bouche après chaque repas avec pendant 8 jours

N° PS :

**NE PAS OUBLIER LA RADIO PANORAMIQUE LE JOUR DE L'INTERVENTION**

L'ordonnance ci-dessus, est la 2<sup>ème</sup> ordonnance de Mme X datée et signée par un stomatologue pour la prise en charge d'une greffe de comblement de sinus en prévision de la pose de 2 implants dentaires.

L'analyse des spécialités prescrites fait apparaître :

- *Amoxicilline 500 mg*

C'est une aminopénicilline ayant un spectre d'action large, utilisée en prévention d'une infection.

La posologie est de 1 gélule matin, midi et soir en mangeant pendant 15 jours.

Les effets indésirables sont : réactions allergiques, troubles digestifs etc...

- *Spifen 400 mg® = Ibuprofène*

C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës.

La posologie est de 1 comprimé en cas de douleurs pendant les repas, maximum 4 comprimés par jour.

Les effets indésirables sont : allergies (prurit, éruptions cutanées..), gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, élévations des transaminases, exceptionnellement ulcère gastro-duodéal.

- *Alodont = Cétylpyridinium + chlorobutanol*

L'Alodont est un bain de bouche antiseptique utilisé en soins post-opératoires en stomatologie.

La posologie est de 1 bain de bouche (de 1 minute environ puis recracher) après chaque repas pendant 8 jours à commencer le lendemain de l'intervention.

Les effets indésirables sont de type allergies.



Plan de prise :

Médicaments	Matin	Midi	Soir	Coucher	Remarques
<b>Amoxicilline 500 mg</b>	1cp	1cp	1cp		Aux repas pendant 15 jours.
<b>Spifen 400 mg</b>					1 en cas de douleurs
<b>Alodont</b> (bain de bouche)	1	1	1		A commencer le lendemain de l'intervention. Pendant 8 jours

**Analyse des deux prescriptions :**

L'analyse des deux prescriptions fait ressortir deux interactions médicamenteuses de type association déconseillée :

- l'association Amoxicilline - MTX
- l'association Naprosyne® - Spifen®.

➤ L'association de l'Amoxicilline et du MTX est déconseillée. Les pénicillines peuvent entraîner une diminution de l'excrétion rénale du MTX, d'où un risque de surdosage (majoration des effets indésirables hématologiques, hépatiques et rénaux). Il convient d'avertir le prescripteur et de proposer un autre antibiotique tel que le Birodogyl® par exemple.

Suite à cela, une modification de la prescription a été faite par le prescripteur. L'Amoxicilline a donc été remplacée par le Birodogyl®. La posologie est de 1 comprimé matin, midi et soir pendant 15 jours au cours des repas. Les principaux effets indésirables du Birodogyl® sont : troubles digestifs, coloration des liquides biologiques, effet antabuse avec l'alcool etc...

➤ L'association de Naprosyne® et de Spifen® est déconseillée. Ce sont deux anti-inflammatoires non stéroïdiens. De même, un arrêt du Naprosyne® pendant les quelques jours suivant l'extraction dentaire est conseillé. Sa reprise se fera par la suite.

Le dossier pharmaceutique a permis d'éviter les associations médicamenteuses dangereuses en donnant au pharmacien le moyen de connaître l'historique des médicaments délivrés au patient par les différents prescripteurs.

La consultation de l'historique thérapeutique par le pharmacien est donc un élément primordial dans la prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse.

La polyarthrite est une maladie dysimmunitaire qui peut participer à diminuer la résistance du malade face aux bactéries buccales. La prolifération de certaines bactéries gingivales peut favoriser l'expression de la maladie rhumatoïde, et participer à la résistance aux traitements. La corticothérapie peut elle aussi augmenter le risque d'infection buccale. Pour limiter la prolifération des bactéries buccales, il est nécessaire de se brosser les dents après chaque prise alimentaire. Le brossage seul étant insuffisant pour éliminer la totalité de la plaque bactérienne, il est indispensable de le compléter par une technique de nettoyage des espaces inter-dentaires tels que le fil dentaire ou les brossettes interdentaires.

La photosensibilisation est un effet indésirable important au cours du traitement par MTX et les AINS. Le pharmacien peut donner différents conseils dans la prise en charge de cet effet indésirable. Eviter l'exposition au soleil et envisager une protection vestimentaire ainsi qu'une photoprotection.

Une activité physique adaptée est recommandée ainsi qu'une bonne hygiène de vie.

Le carnet de surveillance peut être remis à la patiente. Il permet d'inscrire les différents traitements pris par la patiente et permet, ainsi aux différents professionnels de santé, de mieux suivre la maladie.

Une fiche conseil d'utilisation de la corticothérapie au long cours est remise à la patiente.

Une surveillance biologique régulière devra être réalisée pendant toute la durée du traitement.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2012/2013

**Nom : BILLAUD**  
**Prénom : Justine**

**Titre de la thèse : La polyarthrite rhumatoïde: le point sur la thérapeutique**

**Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge - Biothérapies - Pharmacien –  
Education thérapeutique –**

---

**Résumé : La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans. C'est une maladie auto-immune multifactorielle due à une dysrégulation du système immunitaire. Elle évolue par poussée et est caractérisée par un gonflement de la membrane synoviale au niveau des articulations qui est responsable des douleurs. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est multidisciplinaire et fait intervenir de nombreux professionnels de santé : le rhumatologue, le médecin traitant, le pharmacien, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, le chirurgien-dentiste, le pédicure-podologue etc... Les moyens thérapeutiques utilisés sont nombreux et comprennent entre autres les médicaments, la chirurgie, les orthèses... Du point de vue de la prise en charge médicamenteuse, le méthotrexate est le traitement de fond de première intention. Les biothérapies représentent une avancée majeure dans le traitement. Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans l'accompagnement du malade par ses conseils dans l'observance du traitement et sur le respect des règles hygiéno-diététiques. Il informe également le patient sur les différentes associations de malades ce qui lui permet de sortir de l'isolement.**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur BRUNET Claude**  
Professeur de pharmacologie - Université Lille 2  
Praticien hospitalier - Centre hospitalier de Loos

**Assesseur : Monsieur KAMBIA Nicolas**  
Maître de conférences en pharmacologie - Université Lille 2

**Membre extérieur : Madame MEURILLON Christelle**  
Docteur en pharmacie - Titulaire à Loos