

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

**Soutenue publiquement le 8 septembre 2015  
Par M<sup>elle</sup> RENARD Pauline**

---

**Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge du patient par le pharmacien  
d'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur DINE Thierry  
Professeur de Pharmacie Clinique ; Université Lille 2  
Praticien hospitalier ; Centre Hospitalier de Haubourdin

**Assesseurs :** Monsieur CHEKROUD Hacène  
Praticien hospitalier ; Centre Hospitalier de Loos  
Unité de Soins de Suite et de Réadaptation

Monsieur HERMANN Emmanuel  
Maître de conférence en immunologie ; Université Lille 2

**Membre extérieur :** Madame DEHOUCK Françoise  
Pharmacien d'officine ; Titulaire à Audruicq



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
Vice-présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric KERCKHOVE  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Damien CUNY  
Professeur Benoit DEPRez  
Professeur Murielle GARCIN  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :  
Assesseur en charge de la pédagogie  
Assesseur en charge de la recherche  
Assesseur délégué à la scolarité  
Assesseur délégué en charge des  
relations internationales  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY  
Professeur Bertrand DECAUDIN  
Dr. Annie Standaert  
Pr. Patricia Melnyk  
Dr. Christophe Bochu  
  
Pr. Philippe Chavatte  
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
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 Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
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
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
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
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### 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.	DHANANI	Alban	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
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	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 mon directeur de thèse Monsieur Hermann, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. Me lancer dans un sujet autour de l'immunologie me faisait très peur, votre patience et vos conseils ont été très précieux pour mener à bien ce projet.

Aux membres du jury Monsieur le Professeur Thierry Dine, Monsieur le Docteur Hacène Chekroud merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Un merci tout particulier à Mme Dehouck, vous m'avez ouvert les portes de votre pharmacie depuis la 2<sup>ème</sup> année, merci d'être là aujourd'hui pour la fin du cursus.

A mes parents et Rudy qui m'ont soutenu pendant toute la réalisation de ce projet, merci pour vos conseils. Il m'a fallu plus d'une année pour venir à bout de ce projet, merci d'avoir été à mes côtés.

A ma grand-mère, Geneviève Papeghin, qui a souffert plus de trente ans de polyarthrite rhumatoïde. Je me rends compte aujourd'hui de toutes les douleurs endurées. Tu nous manques à tous.

A mes amis Marie, Bérengère, Fanny, Anthony, Benjamin, Léa et à l'AAEPL, véritable école de la vie, pour toutes ces expériences formidables et ces années de bonheur en pharma.

A toute l'équipe de la pharmacie Dehouck pour leur gentillesse et leur accueil à l'occasion de mes stages.

# Sommaire

Abréviations.....	13
Liste des figures et tableaux.....	16
Introduction.....	19
Partie I : Polyarthrite rhumatoïde, descriptif de la pathologie .....	20
1. Définition, épidémiologie, étiologie de la polyarthrite rhumatoïde .....	21
1.1. Définition.....	21
1.1.1. Articulation saine .....	23
1.1.2. Articulation atteinte.....	24
1.2. Données épidémiologiques.....	25
1.3. Etiologie : pathologie multifactorielle.....	26
1.3.1. Facteurs génétiques.....	27
1.3.2. Facteurs environnementaux.....	29
1.3.2.1. Facteurs géographiques .....	29
1.3.2.2. Modes de vie.....	30
1.3.2.3. Infections.....	32
1.3.2.4. Age, sexe et facteurs hormonaux.....	34
2. Immunopathologie .....	36
2.1. Initiation et développement de la réponse immunitaire .....	36
2.2. Auto Anticorps.....	41
2.3. Physiopathologie des manifestations extra articulaires.....	42
3. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde .....	44
3.1. Polyarthrite rhumatoïde débutante.....	44
3.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état .....	45
4. Diagnostic.....	50
4.1. Diagnostic clinique.....	50

4.2.	Diagnostic biologique .....	52
4.3.	Diagnostics différentiels .....	53
4.3.1.	Les polyarthrites infectieuses .....	54
4.3.2.	Les connectivites .....	54
4.3.3.	Les spondylarthrites .....	56
4.3.4.	La goutte .....	58
Partie II : Stratégies thérapeutiques .....		59
1.	Objectifs du traitement .....	60
1.1.	Bilan pré-thérapeutique .....	61
1.2.	Evaluation de la PR et de l'efficacité thérapeutique .....	62
1.3.	Stratégies thérapeutiques .....	64
1.3.1.	Prévention primaire .....	64
1.3.2.	Prise en charge de la PR en phase initiale .....	64
1.3.3.	Prise en charge de la PR en phase d'état .....	66
2.	Traitements symptomatiques .....	69
2.1.	Les antalgiques .....	69
2.2.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	70
2.3.	Les corticoïdes .....	73
2.3.1.	Mécanisme d'action .....	74
2.3.2.	La corticothérapie dans la PR .....	74
2.3.3.	Les effets indésirables .....	75
3.	Traitement de fond .....	77
3.1.	Traitement de fond de première ligne .....	77
3.1.1.	Traitements de fond classiques .....	77
3.1.1.1.	Le Méthotrexate .....	77
3.1.1.2.	Le Léflunomide .....	80
3.1.1.3.	La Sulfasalazine .....	80

3.1.2.	Les « vieux médicaments » .....	81
3.2.	Traitement par les biothérapies.....	83
3.2.1.	Les anti-TNF $\alpha$ .....	84
3.2.1.1.	Molécules disponibles .....	84
3.2.1.2.	Efficacité des anti-TNF $\alpha$ .....	86
3.2.1.3.	Effets indésirables.....	87
3.2.1.4.	Mise en place du traitement.....	88
3.2.2.	Les anti-récepteurs aux interleukines.....	88
3.2.2.1.	Anti-IL1.....	88
3.2.2.2.	Anti-IL6.....	88
3.2.3.	Autres biothérapies .....	89
3.2.3.1.	Anti-lymphocyte B.....	89
3.2.3.2.	Anti-lymphocyte T .....	90
3.2.4.	Perspectives thérapeutiques .....	90
4.	Thérapies en voie locale.....	92
4.1.	Ponctions articulaires.....	92
4.2.	Infiltrations .....	92
4.3.	Synoviorthèses .....	92
4.4.	La chirurgie .....	93
5.	Suivi du polyarthritique.....	94
5.1.	Suivi médical.....	94
5.1.1.	Surveillance du malade .....	94
5.1.2.	Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses.....	95
5.1.2.1.	Réadaptation fonctionnelle.....	95
5.1.2.2.	La pédicurie-podologie.....	97
5.1.2.3.	Les soins bucco-dentaires .....	97
5.2.	Approche psychologique.....	97

Partie III : Education thérapeutique du malade par le pharmacien d'officine .....	99
1. Education thérapeutique .....	100
1.1. Définition .....	100
1.2. La place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique .....	102
1.2.1. La loi HPST .....	102
1.2.2. Le pharmacien d'officine vu par les Français .....	103
1.2.3. Le pharmacien au cœur de l'ETP : .....	103
2. Le polyarthritique à l'officine .....	105
2.1. Pourquoi s'adresser à son pharmacien ? .....	105
2.2. Les entretiens pharmaceutiques .....	105
2.2.1. Règlementation .....	106
2.2.2. Mise en pratique à l'officine .....	106
2.2.3. Les associations de patients .....	108
3. Le conseil du pharmacien .....	110
3.1. Conseils liés au traitement .....	110
3.1.1. Prise en charge de la douleur .....	110
3.1.2. Gestion des poussées inflammatoires .....	111
3.1.3. Bon usage des médicaments .....	112
3.1.3.1. Les AINS .....	112
3.1.3.2. Les corticoïdes .....	113
3.1.3.3. Les DMARDs .....	114
3.1.3.4. Les biothérapies .....	114
3.2. Conseils hygiéno-diététiques .....	116
3.2.1. Activité physique et fatigue .....	116
3.2.2. L'alimentation .....	117
3.3. Conseils associés .....	119
3.3.1. Phytothérapie et homéopathie .....	119

3.3.2.	Orthopédie.....	122
3.3.2.1.	Orthèses de la main .....	123
3.3.2.2.	Orthèses du pied.....	125
3.3.3.	Maintien à domicile.....	126
3.3.3.1.	Les aides techniques .....	127
3.3.3.2.	Les aides à la marche .....	127
	Conclusion.....	128
	Bibliographie.....	129
	Annexes.....	142
1.	Questionnaire HAQ.....	142
2.	Schéma de mise en place d'une ETP .....	144
3.	Guide de l'entretien pharmaceutique .....	145
4.	Ordonnances de Monsieur D. ....	151

# Abréviations

**Ac** : Anticorps

**ACPA** : Anticorps Anti Peptide Citrulliné

**ACR/EULAR** : *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*

**Ag** : Antigène

**AGL** : Acide Gamma-Linolénique

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**APS** : Antipaludéens de Synthèse

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**CDAI** : *Clinical Disease Activity Index*

**CHUP** : Chaussure Thérapeutique à Usage Permanent

**CI** : Contre-Indication

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**COX** : Cyclo-Oxygénase

**CPAg** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**DAS** : *Disease Activity Score*

**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

**DMARD** : *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug*

**DP** : Dossier Pharmaceutique

**EBV** : Epstein Barr Virus

**ETP** : Education Thérapeutique

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**FR** : Facteur Rhumatoïde

**GR** : *Glucocorticoïd Receptor*

**GRE** : *Glucocorticoïd Receptor Element*

**HAQ** : *Health Assessment Questionnaire*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HLA** : *Human Leukocyte Antigen*

**HPST** : Hôpital Patient Santé Territoire

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IFN $\gamma$**  : Interféron  $\gamma$

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**IPD** : Interphalangienne Distale

**IPP** : Interphalangienne Proximale

**JAK** : Janus Kinase

**Lc** : Lymphocyte

**LED** : Lupus Erythémateux Disséminé

**MCP** : Métacarpophalangienne

**MTP** : Métatarsophalangienne

**MTX** : Méthotrexate

**NAD** : Nombre d'Articulations Douloureuses

**NAG** : Nombre d'Articulations Gonflées

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PG** : Prostaglandine

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**RANKL** : *Receptor Activator of NFκB Ligand*

**SDAI** : *Simplified Disease Activity Index*

**TLR** : *Toll Like Receptor*

**TNF** : *Tumor Necrosis Factor*

**URPS** : *Union Régionale des Professionnels de Santé*

**US FDA** : *United States Food and Drug Administration*

**VEGF** : *Vascular Endothelial Growth Factor*

**VS** : *Vitesse de Sédimentation*

# Liste des figures et tableaux

Figure 1 : dessin d'une articulation atteinte lors d'une PR.....	22
Figure 2 : schéma des conséquences de la PR sur une articulation .....	22
Figure 3 : schéma d'une articulation saine .....	23
Figure 4 : inflammation de la membrane synoviale .....	24
Figure 5 : formation du pannus synovial .....	24
Figure 6 : lésions ostéo-cartilagineuses .....	25
Figure 7 : prévalence de la PR de l'adulte au niveau mondial .....	26
Figure 8 : molécule HLA-DRB1*04 avec la séquence SE en rouge .....	28
Figure 9 : répartition des cas de PR définis selon la gravité, en fonction de l'âge d'arrivée de la ménopause .....	35
Figure 10 : phases de la réponse immunitaire lors d'une PR .....	39
Figure 11 : processus immunitaires dans l'articulation lors de la PR ; modèle type Th17 .....	40
Figure 12 : articulations de la main en vue palmaire .....	44
Figure 13 : manifestations cliniques d'une PR débutante au niveau des articulations du carpe et IPP.....	45
Figure 14 : déviation cubitale des MCP .....	46
Figure 15 : déformation digitale en col de cygne .....	46
Figure 16 : déformation digitale en boutonnière .....	47
Figure 17 : déformation des orteils avec coup de vent fibulaire, griffe d'orteil et hallux valgus.....	47
Figure 18 : nodosités rhumatoïdes sur la face dorsale des doigts.....	48

Figure 19 : radiographie des mains et pieds d'un patient atteint d'une PR débutante .....	51
Figure 20 : "masque de loup" chez un patient atteint de lupus .....	55
Figure 21 : mesure de la lacrymation, test de Shirmer .....	56
Figure 22 : photo d'une arthrite psoriasique associée à des lésions cutanées psoriasiques .....	57
Figure 23 : crise de goutte au niveau du gros orteil.....	58
Figure 24 : bilan pré-thérapeutique, recommandations de la HAS .....	61
Figure 25 : recommandations de la HAS sur les stratégies thérapeutiques à adopter dans le cadre d'une PR en phase initiale.....	66
Figure 26 : recommandations de la HAS sur les stratégies thérapeutiques à adopter dans le cadre d'une PR en phase d'état .....	67
Figure 27 : mécanisme d'action des AINS.....	71
Figure 28 : mécanisme d'action anti-inflammatoire des corticoïdes .....	74
Figure 29 : cibles cellulaires et moléculaires des biothérapies .....	83
Figure 30 : recommandations de la HAS sur la planification de l'ETP.....	101
Figure 31 : orthèse globale de repos thermoformée, sur-mesure.....	123
Figure 32 : orthèses de fonction, à gauche de série, à droite sur-mesure.....	124
Figure 33 : orthèse thermoformée de correction du coup de vent cubital.....	124
Figure 34 : orthèse de correction du doigt en col de cygne .....	125
Figure 35 : orthèse de correction du doigt en boutonnière .....	125
Figure 36 : chaussures orthopédiques fabriquées sur-mesure.....	126
Figure 37 : guide de la pathologie .....	146

Figure 38 : fiche conseil sur l'alimentation du polyarthritique.....	147
Figure 39 : questionnaire de l'entretien pharmaceutique.....	150
Tableau 1 : critères ACR/EULAR 2010, aide au diagnostic de PR.....	52
Tableau 2 : scores SDAI et CDAI .....	63
Tableau 3 : scores DAS, DAS28, SDAI et CDAI en fonction du stade de la PR.....	63
Tableau 4 : évaluation de l'efficacité thérapeutique basée sur le score DAS28 .....	68
Tableau 5 : principaux antalgiques utilisés dans la PR.....	70
Tableau 6 : AINS répartis selon leur classe chimique .....	72
Tableau 7 : effets indésirables des corticoïdes selon leur fréquence d'apparition....	76
Tableau 8 : caractéristiques des cinq anti-TNF $\alpha$ disponibles .....	84
Tableau 9 : exemple de plan de posologie lors d'une poussée inflammatoire chez une femme de 60 kg.....	112
Tableau 10 : exemple de plan de posologie avec le traitement de M. D. ....	116

# Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune, inflammatoire. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, on estime que la maladie touche 0,3 % de la population française, soit presque 200 000 personnes. Elle touche majoritairement les femmes entre 40 et 60 ans, mais peut se déclarer à tout âge.

Il s'agit d'une maladie dont l'étiologie est multifactorielle mêlant facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Elle est caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale, touchant au moins deux articulations et entraînant gonflements, déformations, jusqu'à la destruction articulaire. La PR évolue par poussées entrecoupées de phases de rémissions. Les articulations les plus touchées sont celles des mains et des pieds, ce qui provoque une perte importante d'autonomie.

Depuis les années 2000 et l'avènement des biothérapies, la prise en charge du patient a considérablement évolué. Le patient associe un traitement de fond qui lui est spécifique, à des antalgiques et anti-inflammatoires pour gérer ses poussées inflammatoires.

Aujourd'hui la PR représente un réel enjeu de santé publique. En effet cette pathologie est à l'origine de handicaps ayant des conséquences importantes sur la vie socioprofessionnelle et sur le quotidien des malades. Le pharmacien d'officine de par sa disponibilité et sa connaissance des traitements est un interlocuteur de choix pour la prise en charge des patients.

# **Partie I : Polyarthrite rhumatoïde, descriptif de la pathologie**

# 1. Définition, épidémiologie, étiologie de la polyarthrite rhumatoïde

## 1.1. Définition

La PR est une maladie auto-immune systémique, c'est-à-dire non spécifique d'un organe, inflammatoire, destructrice, évoluant par poussées plus ou moins longues entrecoupées de phases de rémissions. Cette pathologie est caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale (membrane tapissant l'intérieur de chaque articulation). Le système immunitaire est perturbé ; et parce qu'il est perturbé, il perd sa capacité à reconnaître les tissus de l'organisme auquel il appartient (non reconnaissance du soi) et il se met à les agresser (1).

La PR est responsable de gonflements et de douleurs de la zone articulaire (2).

Les articulations les plus fréquemment et rapidement touchées sont celles de la main et du poignet mais toutes les articulations du corps peuvent être potentiellement touchées. On parle de polyarthrite rhumatoïde lorsque plus de quatre articulations sont touchées.

L'arthrite rhumatoïde comme toutes les arthrites se caractérise par un épanchement articulaire (synovite) mais se différencie par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient et prolifèrent anormalement. Cette multiplication des cellules synoviales est responsable d'un épaissement de la membrane synoviale que l'on appelle le pannus synovial (2) (Figure 1).



Figure 1 : dessin d'une articulation atteinte lors d'une PR (3)

L'évolution naturelle de cette affection peut être soit, le plus souvent, la persistance de l'inflammation sans atteinte des éléments de voisinage (sans destruction articulaire), soit l'apparition de lésions au niveau des éléments de voisinage (destruction du cartilage, de l'os, lésion des ligaments et des tendons) (Figure 2). Ces lésions sont la conséquence de la persistance de l'inflammation dans la zone articulaire.

Des déformations peuvent apparaître surtout en l'absence de traitement.

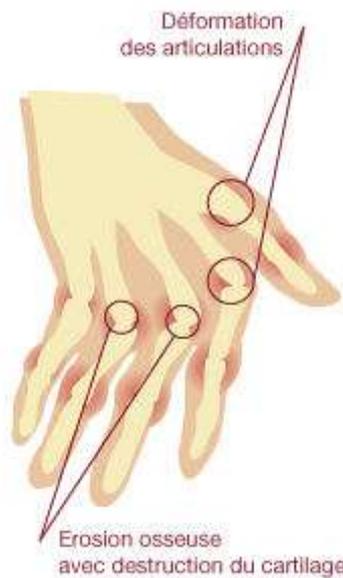


Figure 2 : schéma des conséquences de la PR sur une articulation (4)

Il existe des formes plus ou moins graves de la maladie (sous-ensembles de la maladie) allant de la polyarthrite rhumatoïde peu sévère non destructrice et très localisée, à la polyarthrite rhumatoïde très sévère et très invalidante (1).

### 1.1.1. Articulation saine

Une articulation est formée de plusieurs composants (Figure 3) :

**Les os** : deux os vont se rejoindre pour former l'articulation en elle-même.

**Le cartilage** : il s'agit du tissu tapissant l'extrémité de chacun des deux os (son épaisseur est variable en fonction de l'articulation). Son rôle est de favoriser le glissement entre les deux os et d'amortir les chocs. Il est composé de chondrocytes qui détruisent et renouvellent le tissu cartilagineux en permanence.

**Le liquide synovial** : il lubrifie et nourrit le cartilage, il est composé d'acide hyaluronique.

**La membrane synoviale** : elle est vascularisée (permettant le rôle nutritif du liquide synovial) et innervée. Elle est formée de villosités. On y retrouve deux types de cellules :

Les synoviocytes A : ce sont des macrophages en charge de nettoyer les débris de la cavité articulaire.

Les synoviocytes B : ils réalisent la synthèse du liquide synovial.

**La capsule** : il s'agit de l'enveloppe fibreuse entourant l'articulation (5).

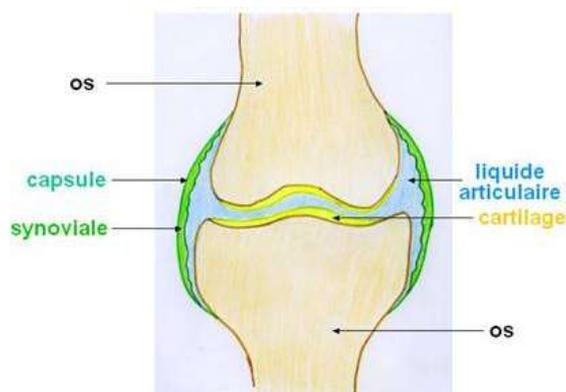


Figure 3 : schéma d'une articulation saine (6)

### 1.1.2. Articulation atteinte

Lors d'une PR, on assiste à une inflammation de la membrane synoviale, c'est-à-dire une synovite. Il en résulte une hyperplasie de la membrane et une angiogénèse qui induit le recrutement et l'infiltration cellulaire. L'inflammation est exacerbée (Figure 4).

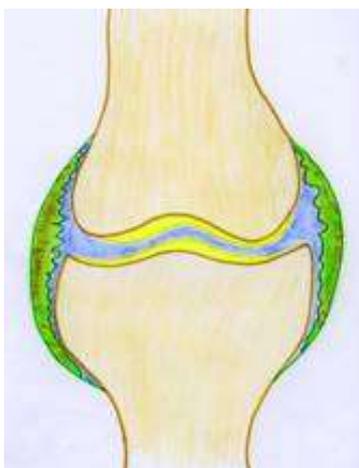


Figure 4 : inflammation de la membrane synoviale (6)

La membrane devient le pannus synovial, phénomène associé à une hypersécrétion de liquide synovial qui s'accumule au niveau articulaire. L'articulation va gonfler et devenir douloureuse (Figure 5).

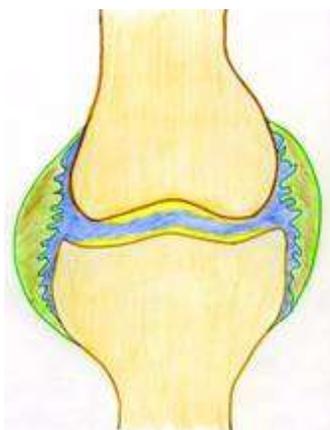


Figure 5 : formation du pannus synovial (6)

La chronicité du pannus va induire au fil du temps des lésions ostéo-cartilagineuses (Figure 6) (6).



Figure 6 : lésions ostéo-cartilagineuses (6)

## 1.2. Données épidémiologiques

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires. En France, on estime que la prévalence est de 0,3 % de la population, soit environ 200 000 cas. La maladie apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans, chez la femme en période péri-ménopausique.

Les formes précoces survenant avant l'âge de 30 ans sont quatre fois plus fréquentes chez la femme. Après 60 ans, la balance s'équilibre et la fréquence devient identique pour les deux sexes.

Si la PR survient avec prédilection chez la femme à la cinquantaine, elle peut également survenir à tout âge, quels que soient le sexe, l'origine ethnique et le lieu d'habitation de l'individu (2).

Au niveau mondial, les maladies rhumatismales sont présentes dans toutes les régions du globe, cependant il existe de fortes disparités en ce qui concerne la répartition des grandes maladies auto-immunes (voir Figure 7) (7).



Figure 7 : prévalence de la PR de l'adulte au niveau mondial (7)

L'étude de Tobón G et al. chiffre une prévalence de la PR en Amérique du Nord et Europe du Nord de 0,5 à 1,1 %, de 0,3 à 0,7 % en Europe du Sud et dans les pays en développement de 0,1 à 0,5 %.

Il résulte de cette étude que la PR se développe majoritairement dans les pays occidentaux.

Dans les pays en développement, on observe une prévalence plus élevée pour les personnes vivant en milieu urbain plutôt que rural (8).

### 1.3. Etiologie : pathologie multifactorielle

A l'heure actuelle, la PR est une maladie d'étiologie inconnue. On sait pourtant qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle, mêlant facteurs environnementaux et facteurs génétiques. L'élucidation des mécanismes pathogènes qui régissent la PR offre une promesse de progrès en termes de prise en charge de la maladie.

Une personne pourra être atteinte si elle présente plusieurs facteurs prédisposant (2).

### 1.3.1. Facteurs génétiques

Si l'environnement joue un rôle non négligeable dans l'apparition et le développement d'une PR, l'origine génétique tient une place capitale. Dans le cadre des maladies auto-immunes, de nombreux gènes sont impliqués.

On peut évidemment parler d'hérédité pour les maladies auto-immunes si on est en présence de composants génétiques, mais trop de gènes sont impliqués dans ces pathologies pour que l'hérédité soit systématique (1).

#### Le système HLA :

L'immunité repose sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), il correspond au système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) chez l'humain. Il s'agit d'un complexe de gènes codant pour des protéines membranaires.

Le système HLA est réparti en deux catégories :

- Le CMH de classe I qui est présent sur une très grande partie des cellules de l'organisme et qui permet la présentation d'un antigène aux Lymphocytes (Lc) T CD8.
- Le CMH de classe II, présent essentiellement à la surface des cellules présentatrices d'antigène, qui permet la présentation d'un antigène aux LcT CD4.

Ce complexe de gènes se situe sur le bras court du chromosome 6 et est réparti dans différentes régions.

Une première région pour le CMH de classe I qui comprend trois gènes : HLA-A, HLA-B et HLA-C.

Une deuxième région pour le CMH de classe II qui comprend trois paires de gènes : HLA-DP (HLA-DPA et HLA-DPB), HLA-DQ (HLA-DQA et HLA-DQB) et HLA-DR (HLA-DRA et HLA-DRB) (9).

Des études ont montré que le risque génétique le plus important se trouve au niveau du système HLA, il représente 30 à 50 % du risque génétique. Les patients dans

90 % des cas sont porteurs du sous type HLA-DRB1\*04 (60 %) ou HLA-DRB\*01 (30 %), appartenant au CMH de classe II, associés à une séquence particulière d'acides aminés : QKRAA, QRRAA, ou RRRAA, également appelée séquence SE (shared-epitope), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne  $\beta$  de la molécule HLA (Figure 8) (10). Cette séquence correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique, c'est l'épitope partagé.

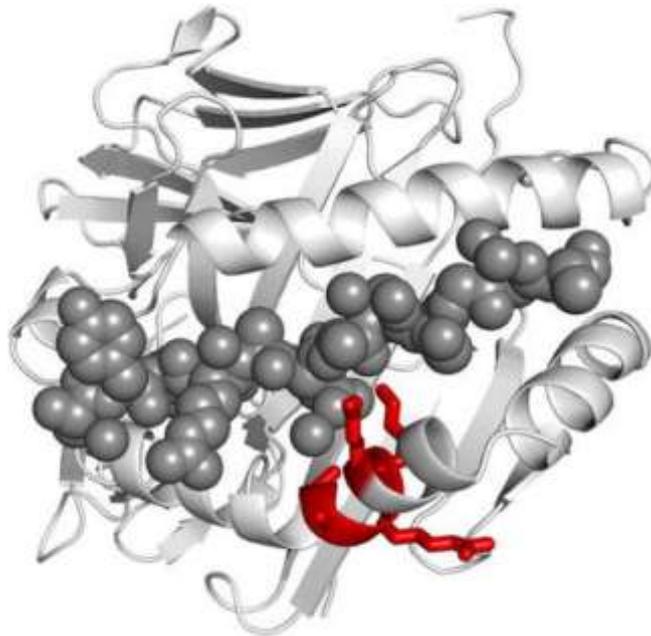


Figure 8 : molécule HLA-DRB1\*04 avec la séquence SE en rouge (10)

#### Le gène PTPN22 :

Il s'agit du deuxième facteur génétique le plus important après le système HLA.

Il correspond à un gène codant pour une protéine tyrosine phosphatase exprimée dans les tissus lymphoïdes (protéine ayant le rôle de messenger chimique, conduisant à des changements de comportement cellulaire). Cette protéine PTPN22 joue un rôle de régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T. Une mutation d'une seule base au sein de la région codante du gène est associée à divers maladies auto-immunes telles que la PR (11).

### Les gènes TRAF1-C5 :

Certaines variantes des gènes TRAF1 et C5 sont retrouvées dans des formes aggravées de PR associées à la présence d'anticorps anti peptide citrulliné (ACPA). Le gène TRAF1 code pour un récepteur du TNF (*tumor necrosis factor*), cytokine impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation et le gène C5 code pour une protéine du complément, participant à l'inflammation synoviale dans la PR (12).

### **1.3.2. Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux jouent un grand rôle dans le développement de la PR, si les facteurs génétiques sont responsables de 50 à 60 % du risque de développer la pathologie, l'environnement représente le risque résiduel (13).

Une bonne compréhension des interactions entre l'environnement et les facteurs génétiques, conduisant au développement d'une auto-immunité, est capitale car elle permettrait une meilleure identification des personnes à risque et ainsi un diagnostic plus rapide.

Quatre grands types de facteurs environnementaux peuvent impacter une PR.

#### **1.3.2.1. Facteurs géographiques**

Comme évoqué précédemment, la répartition mondiale de la PR n'est pas homogène. En effet, la prévalence de la pathologie est plus forte dans les pays du Nord occidentalisés, ainsi que dans les zones rurales des pays en développement. Dans ces régions, on a pu observer au cours des dernières décennies un recul très fort des maladies infectieuses, tandis que dans les régions défavorisées, ces pathologies sont toujours endémiques.

A l'inverse, les pays du Nord occidentalisés doivent faire face à une hausse des cas de maladies auto-immunes et inflammatoires, dont la PR (1).

Des études ont montré qu'il existait une corrélation inverse entre les helminthoses et les maladies auto-immunes dans les pays en développement, du fait de l'action immuno-modulatrice de ces vers, il s'agit de l'hypothèse de l'hygiène (14). Pour le système immunitaire de ces populations hyper infestées, la priorité reste d'éliminer l'organisme invasif avant de se rebeller contre lui-même (1). De plus des modèles animaux ont permis de montrer qu'une helminthose diminue la gravité d'une PR (15).

Ces vers ont aussi un rôle immuno-modulateur direct, l'étude de Pineda et al appuie ce fait de par l'hypothèse que le dérèglement du système immunitaire provoque, lors d'une PR, une forte sécrétion d'IL-17 (interleukine), cytokine pro-inflammatoire. Les helminthes sécrètent des ES (produits d'excrétion-sécrétion), glycoprotéines, dans la circulation sanguine de l'hôte qui permet, d'une part, d'activer la voie Th2, et une forte sécrétion d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) d'autre part, susceptibles d'induire une forte baisse de la sécrétion d'IL-17 (14).

Ces différences régionales s'expliquent également de par le fait que les populations ont des habitudes de vie très différentes les unes des autres. Les facteurs géographiques et le mode de vie sont intimement liés.

### **1.3.2.2. Modes de vie**

Les modes de vie diffèrent d'une population à l'autre, certaines habitudes de vie auront un effet néfaste sur la PR.

#### Le tabac

Le tabac est l'un de ces facteurs néfastes, en effet il favorise la production de cytokines pro-inflammatoires et diminue celle des cytokines anti-inflammatoires (16). Il est donc défini comme un facteur délétère des maladies auto-immunes ; à l'exception de la rectocolite hémorragique, pathologie où le tabac est un facteur bénéfique (17).

Un lien étroit existe entre le tabagisme et l'incidence de la PR, associé à la présence de facteur rhumatoïde (FR) et d'ACPA (auto-anticorps caractéristiques de la pathologie, retrouvés dans 90 % des cas de PR ; voir page 41) ; également pour le tabagisme passif.

Pour que l'impact du tabac ait une incidence maximale, le patient doit être porteur d'au moins un facteur de risque génétique. Le risque de développer une PR pour un fumeur homozygote pour l'allèle à risque par rapport à un malade ne fumant pas et ne présentant pas d'allèle à risque est de 15 à 21.

Les hypothèses de ce mécanisme sont que le tabac interagit avec l'allèle à risque pour la production d'ACPA, et qu'il induit par ailleurs le processus de citrullination (modification quantitative ou qualitative de la citrullination des protéines).

Le tabac aura malgré tout une incidence sans facteur de risque génétique.

Pour une PR avérée associée à un tabagisme actif, la gravité des symptômes cliniques sera accrue et pourra être associée à des manifestations extra-articulaires (nodules, vascularites...) (13, 18, 19).

### Le stress

Le stress intervient également comme facteur délétère, il agit sur le système immunitaire via le système endocrinien. Il peut déclencher ou exacerber une réaction inflammatoire et ainsi activer une période de poussée inflammatoire dans la pathologie. De même des troubles psychoaffectifs ont un effet très néfaste sur la maladie (2).

Des études ont montré que l'optimisme et le soutien social ont, par ailleurs, un effet positif sur la pathologie en opposition au stress (16).

Le stress et les facteurs psychologiques en général, tiennent une part dans le déclenchement de la maladie. En effet dans 20 à 30 % des cas, on constate que la pathologie se déclare suite à un événement marquant (deuil, séparation...), à ce niveau on peut envisager le stress comme élément catalyseur de la pathologie (20).

## La nutrition

La nutrition, enfin, jouerait un rôle dans le développement de la PR. De manière générale, la nutrition détient un rôle capital et est au cœur de toutes les actions menées en santé publique.

Les nutriments ont un rôle dans la détermination de la réponse immunitaire. Par exemple, une alimentation riche en acide arachidonique (précurseur dans la cascade de la réaction inflammatoire) tend à provoquer l'inflammation, alors que les acides gras oméga-3 entrant en compétition avec ce dernier auront tendance à limiter la réaction inflammatoire (16), (21).

Certains aliments apparaissent comme inflammatoires (la viande rouge, les fruits de mer, l'alcool) et d'autres comme anti-inflammatoires (les fruits et légumes riches en vitamines antioxydantes, les produits laitiers) (21).

Même si à l'heure actuelle, les liens entre ces facteurs dépendants du mode de vie et l'exacerbation de la PR sont controversés, les études tendent à prouver qu'il existe bien une corrélation entre eux.

### **1.3.2.3. Infections**

Il existe de multiples relations entre agents infectieux et PR. Ces agents infectieux présentent des similitudes antigéniques entre leurs composants et les composants du soi, desquelles résulte un mimétisme moléculaire. L'activation de l'immunité innée se fait via l'activation par les agents infectieux des TLR (toll like receptors, récepteurs reconnaissant des molécules appartenant à des micro-organismes).

A l'heure actuelle, des bactéries et des virus ont été montrés du doigt en ce qui concerne le déclenchement de la pathologie.

#### Bactéries :

Certaines bactéries présentent des antigènes (Ag) dont la structure est proche de celle d'Ag articulaires, et sont à l'initiative de la formation d'auto-anticorps (auto-Ac).

C'est le cas par exemple de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, dont les protéines de surface peuvent être reconnues par les LcT synoviaux. Une réaction immunitaire croisée peut ainsi être à l'origine de la réaction inflammatoire observée lors de la PR (22).

### Virus :

D'autres micro-organismes tels que les virus peuvent avoir un rôle dans la PR.

**Le Parvovirus B19** est un petit virus à ADN, qui en clinique est souvent associé à une érosion osseuse et à la présence de FR. Des études ont rapporté que ce virus aurait une action sur les fibroblastes en augmentant leur caractère invasif.

La contribution réelle du B19 reste cependant controversée à l'heure actuelle.

**L'Epstein Barr Virus** (EBV), virus ADN à double brin, est très répandu chez l'homme, et responsable du développement de la mononucléose infectieuse. Il peut être lié au développement de tumeurs malignes. Plusieurs liens complexes existent entre EBV et PR.

On retrouve dans le sérum de patients polyarthritiques une concentration plus élevée en Ac anti EBV, que dans le sérum de la population non atteinte (13).

Les Ag EBNA-1 du virus (Ag caractéristiques de la phase de latence du virus) sont capables de subir une citrullination car riches en séquences glycine-alanine.

Il existe une homologie de séquence entre la glycoprotéine gp110 du virus et un composant de la molécule HLA de classe II : la séquence QKRAA portée par l'allèle HLA-DRB1\*0401.

La conséquence de tous ces phénomènes est la capacité potentielle de modifier la réponse immunitaire de l'hôte et ainsi provoquer la formation d'Ac anti EBV, se révélant être des auto-Ac impliqués dans le développement de la PR (23).

#### **1.3.2.4. Age, sexe et facteurs hormonaux**

Les données épidémiologiques nous ont montré que la PR touchait en majorité les femmes, et plus particulièrement les femmes en âge de procréer car les incidences de la pathologie chez les hommes et les femmes se rejoignent après 60 ans. Les études se sont donc penchées sur le rôle des hormones sexuelles dans l'étiologie de la maladie.

La pathologie se révèle différente en fonction du sexe : chez les hommes, on observe majoritairement une érosion osseuse, alors que chez les femmes, on observe une destruction articulaire (24).

Ce phénomène se révèle d'autant plus lors d'une modification du climat hormonal comme lors de la prise de contraceptifs oraux, qui auraient une action négative.

La grossesse entraîne quant à elle une amélioration de la maladie. L'étude de Forger et al nous indique que ce phénomène est dû à l'augmentation du nombre de cellules T régulatrices et de cytokines anti-inflammatoires au cours de la grossesse (25).

La ménopause intervient elle aussi ; en effet, des études ont montré que plus elle est retardée, plus la PR sera agressive (26). La Figure 9 nous montre que lors d'une ménopause précoce, les cas de PR modérées à FR négatifs, donc moins graves, sont plus fréquents que lors d'une ménopause normale ou retardée.

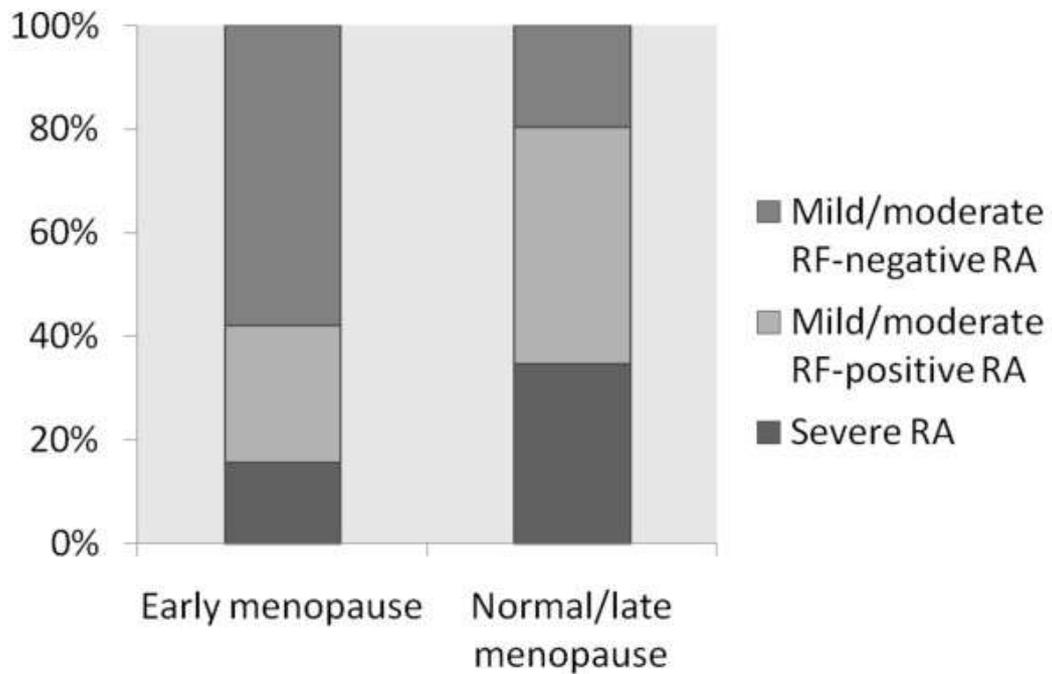


Figure 9 : répartition des cas de PR définis selon la gravité, en fonction de l'âge d'arrivée de la ménopause (26) (RF : Facteur rhumatoïde ; RA : Polyarthrite rhumatoïde)

Même si ces données tendent à dire que les estrogènes sont délétères vis-à-vis de la PR, ces affirmations restent, encore une fois, incertaines.

## 2. Immunopathologie

### 2.1. Initiation et développement de la réponse immunitaire

Le déclenchement de la réponse immunitaire fait suite à une conjugaison de facteurs environnementaux et génétiques. Lorsque ces facteurs sont réunis, la réponse immunitaire est incontrôlée et se traduit par une réaction inflammatoire exagérée. Le siège de la réaction inflammatoire est la membrane synoviale.

Les mécanismes immunopathologiques sont complexes, ils font intervenir immunité innée (TLR, cytokines, complément) et immunité acquise (Lc B et T).

La physiopathologie de la PR se déroule selon trois phases :

#### Déclenchement de la réponse immunitaire :

La première phase fait intervenir l'immunité innée. Les cellules impliquées : macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles (PNN), se fixent à un Ag reconnu par ces dernières comme élément étranger. Ces cellules sont attirées au niveau de la membrane synoviale via des chimiokines.

A l'heure actuelle, l'Ag responsable du déclenchement de la réponse immunitaire reste inconnu, il peut s'agir d'éléments endogènes (peptide citrulliné, collagène) ou exogènes (agents infectieux...). Cette reconnaissance antigénique est permise par l'épitope partagé et a lieu sous l'influence des facteurs environnementaux et génétiques.

Trois modèles hypothétiques de reconnaissance sont possibles (27) :

- L'épitope partagé s'associe à un peptide du soi, ce qui favorise la sélection positive d'un clone de LcT auto réactif dans le thymus, et ainsi déclenche une réponse immunitaire contre ce peptide du soi.
- L'épitope partagé se lie spécifiquement à l'auto-Ag responsable de la PR.
- L'épitope partagé interagit avec un Ag exogène ayant une structure semblable à un peptide du soi. Il s'agit de la théorie du « mimétisme moléculaire » qui a pu être observée avec des micro-organismes tels que l'EBV.

### Phase d'inflammation de la membrane synoviale :

Les cellules de l'immunité innée, et particulièrement les cellules dendritiques, fixent l'Ag et deviennent cellules présentatrices d'Ag (CPAg) et vont présenter l'Ag aux LcT via les molécules HLA de classe 2 (HLA-DRB1\*04 ou HLA-DRB\*01, dans 90 % des cas, facteurs génétiques impliqués dans le développement de la pathologie).

Les LcB peuvent également fixer l'Ag et devenir CPAg en présentant ce dernier aux LcT. Le LcB joue un rôle essentiel dans le développement de la réponse immunitaire et est au cœur du déclenchement de la maladie (1).

Classiquement on explique la pathogénicité de la PR par une réponse immunitaire des LcT de type Th1 avec production de cytokines : interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) et IL-2. Il en résulte l'activation des CPAg, LcB, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes. Ces cellules activées libèrent à leur tour des chimiokines qui favorisent le recrutement de monocytes et de PNN.

Le LcB d'une part produit des auto-Ac type FR ou ACPA (immunité humorale). La CPAg d'autre part produit des cytokines inflammatoires IL-1 et TNF $\alpha$ , responsables de la destruction articulaire et de l'angiogénèse (ils contrôlent la production de nombreuses cytokines : facteur de croissance fibroblastique, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, ainsi que de molécules d'adhésion) (Figure 10).

Aujourd'hui on décrit un second modèle : les macrophages, cellules dendritiques sécrètent plusieurs cytokines : IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-21, IL-23 qui favorisent la différenciation du LcT en Th17 (voie spécifique inflammatoire). Le LcTh17 sécrète à son tour IL-17A et TNF $\alpha$  qui agissent en synergie et activent fibroblastes et chondrocytes (Figure 11) (28).

Lors d'une PR, on observe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17, et les cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et IL-4, entretenant ainsi le processus inflammatoire.

Le TNF $\alpha$  joue un rôle fondamental dans l'immunopathogénicité en activant cytokines, chimiokines, molécules d'adhésions, fibroblastes ; en activant le processus d'angiogénèse et en supprimant les cellules T régulatrices. Les PNN contribuent à la synthèse de prostaglandines, molécules intervenant dans le processus inflammatoire.

Le phénomène d'angiogénèse permet le recrutement d'autres cellules de l'immunité, ce qui a pour conséquence l'exacerbation de la réponse inflammatoire et la croissance du pannus.

Les cellules endothéliales sont des cellules de l'inflammation à part entière, impliquées dans le processus d'angiogénèse. Elles jouent le rôle de CPAg, entrent dans le processus de diapédèse (expression de molécules d'adhésion : sélectines et intégrines) et sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires. Toutes ces fonctions amplifient la croissance du pannus.

La sécrétion toujours plus importante de liquide synovial entraîne une augmentation de la pression au niveau articulaire et par conséquent une hypoxie, facteur déclenchant de la production de VEGF (facteur de croissance pour la production de néo vaisseaux, acteur de l'angiogénèse). On assiste ainsi à la chronicisation de la synovite (29).

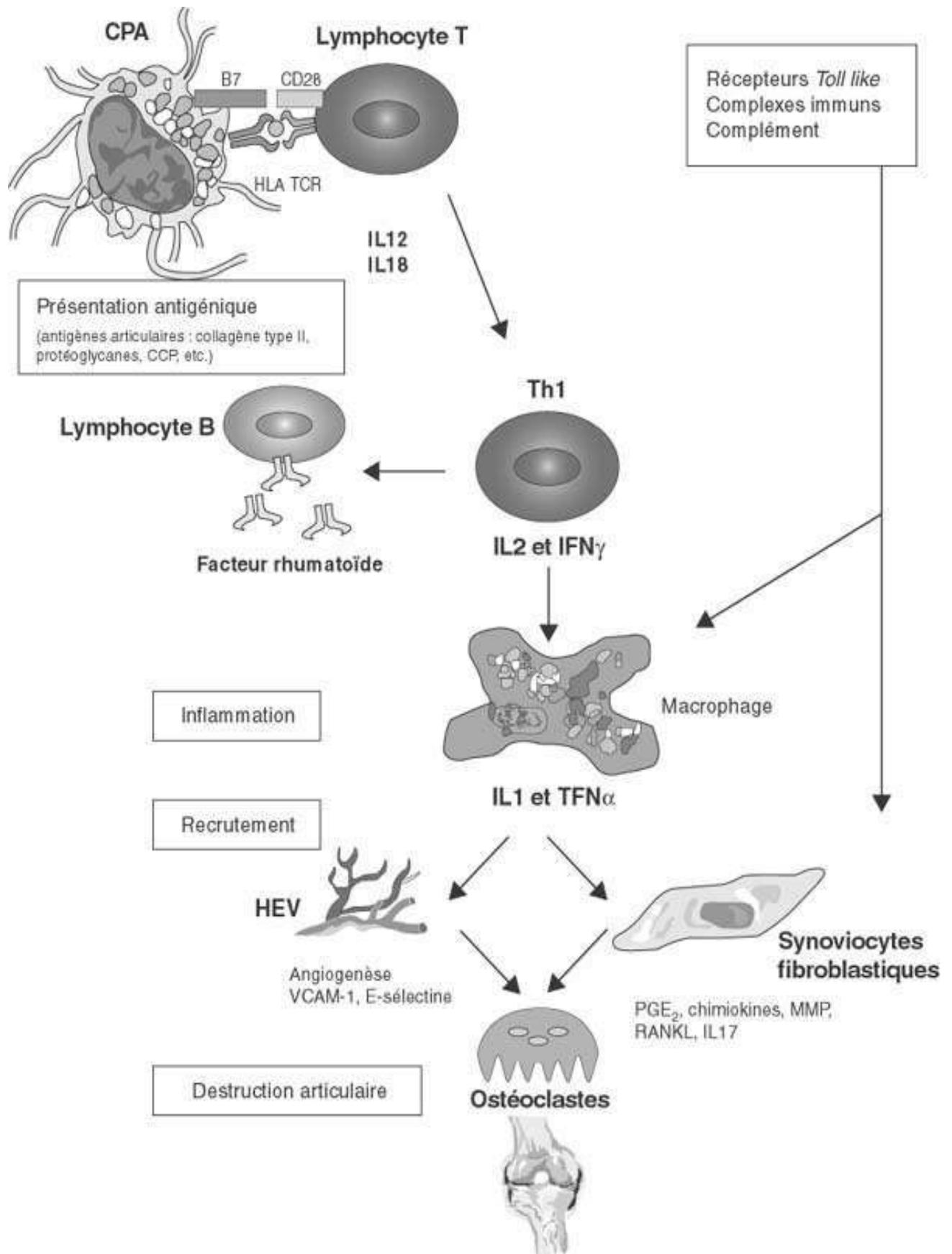


Figure 10 : phases de la réponse immunitaire lors d'une PR (27)

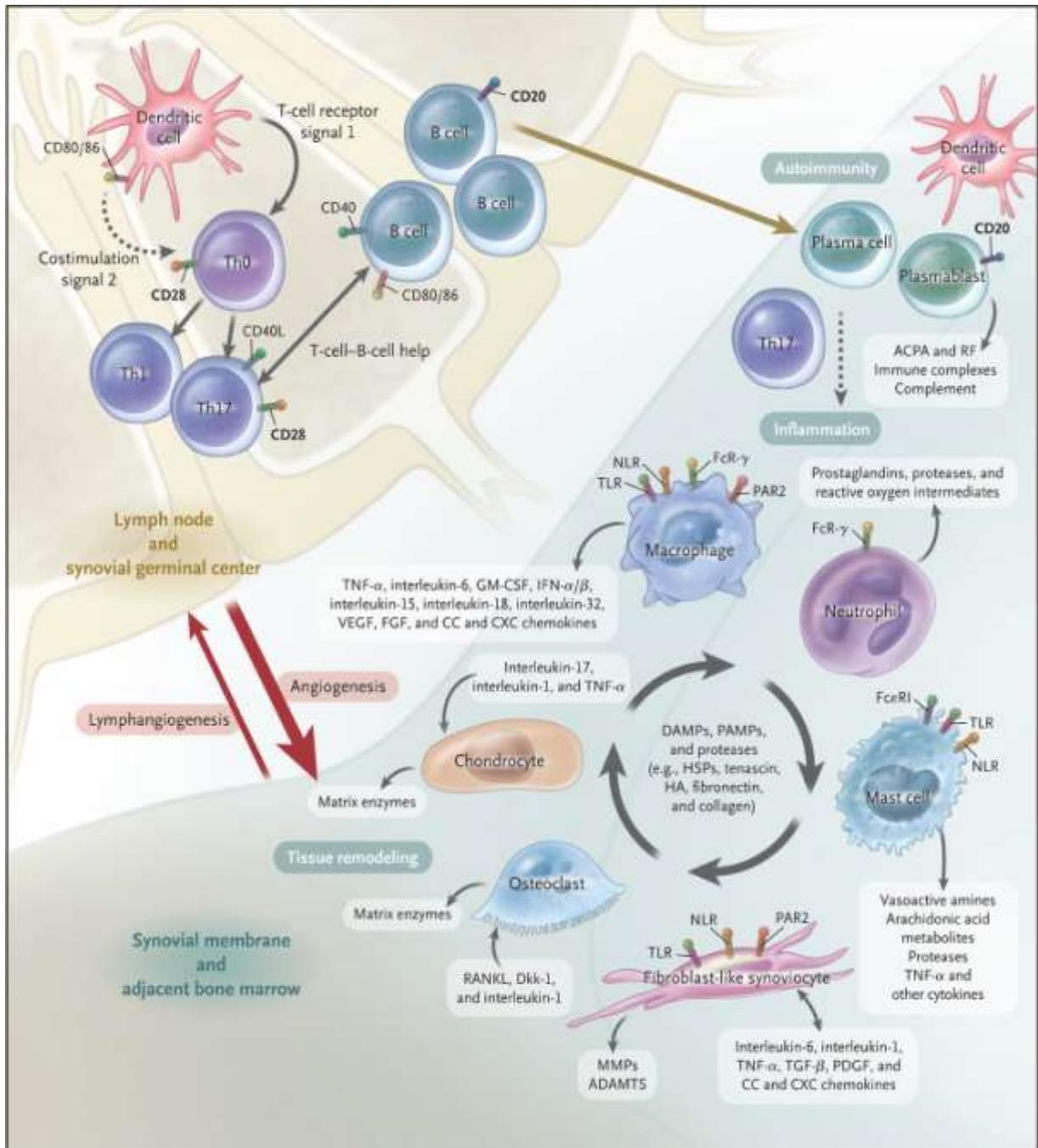


Figure 11 : processus immunitaires dans l'articulation lors de la PR ; modèle type Th17 (28)

### Destruction articulaire :

La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération tumorale du liquide synovial et de l'action des cytokines.

Les cytokines IL-1 et TNF $\alpha$  agissent sur les synoviocytes de type B (ces cellules présentent des propriétés de cellules tumorales), générant une synthèse incontrôlée de liquide synovial (activation de facteurs de croissance), ainsi que de métalloprotéinases et collagénases (enzymes lysant les protéines et le collagène) qui détruisent le cartilage. La prolifération des synoviocytes dans la PR peut s'expliquer par un défaut d'apoptose (comparable au phénomène lors de tumeurs cancéreuses), une mutation du gène codant pour la protéine p53, qui induit la mort cellulaire programmée, est probable.

Parallèlement, ces deux cytokines activent les ostéoclastes via le RANKL (*receptor activator of NF $\kappa$ B ligand*), il s'agit d'une cytokine qui est activée par IL-1 et TNF $\alpha$  et qui se fixe sur un récepteur membranaire, RANK, présent à la surface des pré-ostéoclastes qui se différencient alors en ostéoclastes. RANKL est trouvé à forte concentration dans le sérum et le liquide synovial des polyarthritiques.

Il en résulte la formation et la chronicité du pannus et par la suite une destruction articulaire (22, 27, 28, 30).

## **2.2. Auto Anticorps**

Comme présenté précédemment, au cours de la réaction inflammatoire, des auto-Ac sont produits par les LcB préalablement différenciés en plasmocytes. Dans la PR, on retrouve principalement deux types d'Auto-Ac.

### Le facteur rhumatoïde :

Le FR est une immunoglobuline de type M (IgM) dirigée contre le fragment Fc des IgG humaines. Le FR n'est ni indispensable, ni suffisant pour affirmer le diagnostic de PR, en effet, il n'est révélé positif que dans 50 à 60 % des cas, de plus il peut être présent dans d'autres circonstances cliniques (autres rhumatismes inflammatoires, infections chroniques). En revanche, s'il est détecté, le FR est un facteur pronostic défavorable, il est impliqué dans des complications extra-articulaires type vascularite, par la formation et le dépôt de complexes immuns (31).

### Les ACPA :

Il s'agit d'une famille d'auto-Ac regroupant d'une part les Ac antifilagrine (la filagrine permet d'agréger les filaments de kératine), et d'autre part, les Ac dirigés contre l'arginine oxydée en citrulline appartenant à la fibrine ou au fibrinogène. Ces derniers seront retrouvés spécifiquement dans les synoviocytes.

Les ACPA sont plus spécifiques que le FR, ils sont retrouvés chez 90 % des PR avec FR et chez 15 % des PR sans FR. On peut être également en présence d'une PR sans ACPA.

Lorsqu'ils sont détectés, les ACPA sont prédictifs d'une maladie persistante et érosive (31).

### **2.3. Physiopathologie des manifestations extra articulaires**

Il s'agit des conséquences systémiques de la PR ; la maladie est associée à des manifestations qui peuvent être très éloignées du point de vue clinique de la pathologie de départ.

#### Troubles cardiovasculaires et vascularites :

Dans le processus d'inflammation des vaisseaux, et à long terme d'atteinte cardiovasculaire, on sait que différents éléments sont impliqués : IL-6 et TNF $\alpha$  : cytokines de la phase aiguë de l'inflammation, des complexes immuns et des particules lipidiques. Ces éléments suractivent l'endothélium et rendent potentiellement instables les plaques d'athérome. Les complexes immuns se déposent sur les parois vasculaires et entraînent spécifiquement les vascularites.

De plus, les cytokines de par leur action sur le muscle et le tissu adipeux, les rendent insulino-résistants, et induisent un syndrome métabolique inflammatoire (28).

### Autres manifestations :

La physiopathologie des autres manifestations extra-articulaires n'est pas encore identifiée. On sait que la pathologie touche le cerveau (grande asthénie), le foie (anémie), les poumons, les glandes exocrines, les os (ostéoporose) (28).

### 3. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

#### 3.1. Polyarthrite rhumatoïde débutante

Dans le cadre d'une PR débutante, trois éléments cliniques sont indispensables :

- au moins deux articulations sont gonflées (formation d'une synovite, épanchement artriculaire) (Figure 13). Le plus souvent les articulations sont touchées de façon bilatérale et symétrique.
- atteinte des métacarpophalangiennes (MCP) et des métatarsophalangiennes (MTP). Dans la quasi-totalité des cas, la PR touche les poignets et une ou plusieurs articulations de la main : les MCP et les interphalangiennes proximales (IPP), le plus souvent sur le deuxième et le troisième rayon. On observera toujours un respect des interphalangiennes distales (IPD) (Figure 12) (31).

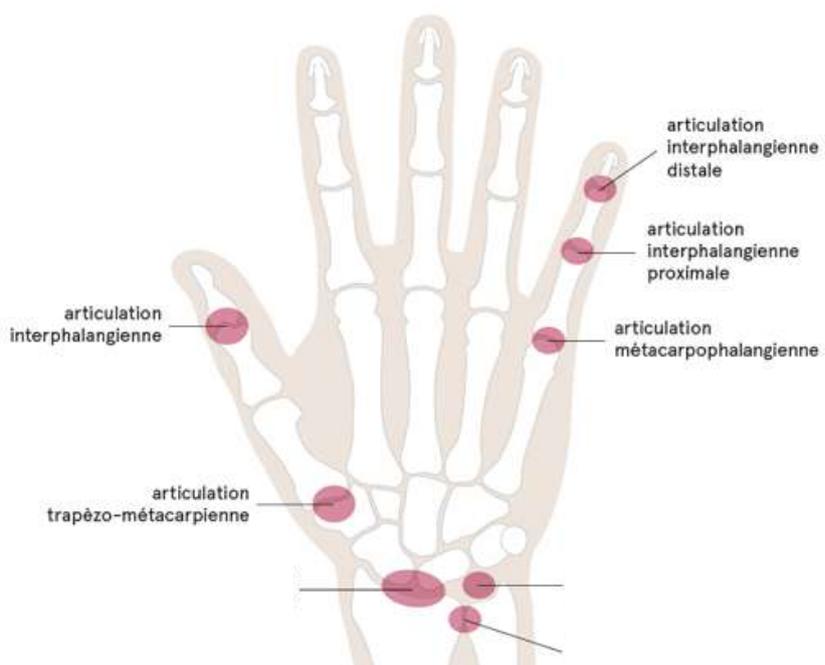


Figure 12 : articulations de la main en vue palmaire (32)

- raideur matinale et déverrouillage d'au moins trente minutes (33). On observe très fréquemment des métatarsalgies bilatérales dès le premier pas le matin (31).



Figure 13 : manifestations cliniques d'une PR débutante au niveau des articulations du carpe et IPP (34)

A ces phénomènes sont associées d'autres manifestations, comme les douleurs articulaires qui apparaissent surtout la nuit et peuvent entraîner des réveils nocturnes. Déverrouillages matinaux et réveils nocturnes correspondent à des douleurs de rythme inflammatoire.

Il existe parfois des ténosynovites des extenseurs ou fléchisseurs des doigts (inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale) correspondants aux MCP touchées. On observe aussi fréquemment une ténosynovite cubitale (au poignet) qui peut engendrer une tuméfaction locale (gonflement visible et palpable).

L'état général est conservé, on peut cependant noter parfois une fébricule, un amaigrissement modéré ou une asthénie.

### **3.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état**

En phase d'état, phase déformante, des manifestations articulaires côtoient des manifestations extra-articulaires.

Manifestations articulaires : comme évoqué précédemment, toutes les articulations peuvent être potentiellement touchées (exception faite pour le rachis dorsolombaire, les IPD, l'articulation sacro-iliaque). On assistera à une alternance de phases inflammatoires entrecoupées de phases de rémission. En l'absence de traitement,

les articulations touchées risquent de se détruire un peu plus à chaque poussée inflammatoire.

**Les mains** : elles sont touchées dans plus de 90 % des cas. Les articulations digitales subissent une distension ligamentaire et des lésions cartilagineuses, elles se sub-luxent.

Les MCP, dans la majeure partie des cas adoptent une déviation ulnaire, dite en « coup de vent », les rayons sont en adduction (Figure 14).



Figure 14 : déviation cubitale des MCP (34)

Les IPP et IPD subissent deux types de déformation (la déformation des IPD est une collatérale de l'atteinte rhumatoïde des IPP) :

- En col de cygne : hyper-extension de l'IPP, flexion de l'IPD, sub-luxation palmaire de la MCP (Figure 15).

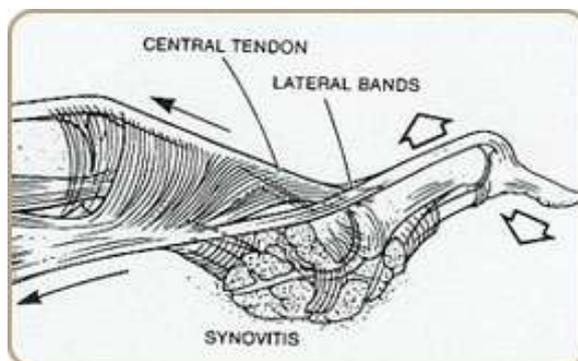


Figure 15 : déformation digitale en col de cygne (35)

- En boutonnière : hyper-extension de la MCP, flexion de l'IPP, et plus ou moins hyper-extension de l'IPD (Figure 16).

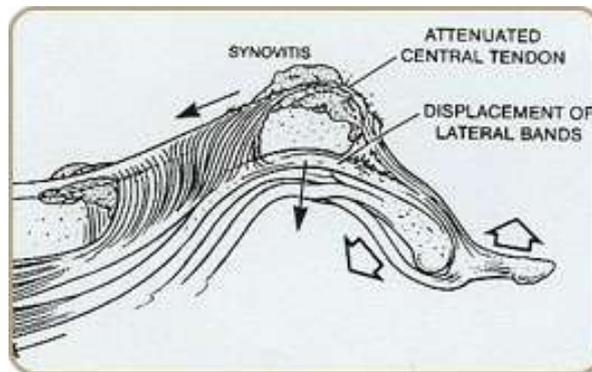


Figure 16 : déformation digitale en boutonnière (35)

Le pouce peut subir deux types de déformation, soit flexion de la MCP et extension de l'IP : « pouce en z », ou inversement extension de la MCP et flexion de l'IP (35).

**Les poignets** : ils sont atteints dans 75 % des cas. On retrouve une luxation ulnaire, une désaxation intracarpienne et un glissement ulnaire du carpe à l'origine du « coup de vent ulnaire » (35).

**Les pieds** : ils sont touchés dans 90 % des cas et sont la source d'une grande invalidité. Les MTP sont sub-luxés, on observe une rétraction des orteils en griffe, ainsi qu'un coup de vent fibulaire et un hallux valgus. La voûte plantaire s'affaisse et des appuis douloureux se forment.



Figure 17 : déformation des orteils avec coup de vent fibulaire, griffe d'orteil et hallux valgus (36)

**Autres articulations** : le genou est principalement touché en externe et donne un risque de valgus et de flectum (déviation des genoux vers l'intérieur et en position fléchie). L'épaule et le rachis cervical peuvent également être atteints (34).

Après plusieurs mois ou années d'évolution, des déformations et des dislocations irréversibles peuvent s'installer et occasionner une grande perte de mobilité jusqu'à l'impotence.

Manifestations extra-articulaires :

- Parallèlement à ces poussées articulaires, on observe une aggravation des ténosynovites, de façon quasiment constante. Cette atteinte peut aller jusqu'à la rupture totale du tendon.
- Des nodules rhumatoïdes sous cutanés peuvent se former, ce sont des nodosités fermes et indolores. Principalement sur les crêtes ulnaires, la face dorsale des doigts (Figure 18) ou sur le pied. Une adénopathie peut également apparaître.



Figure 18 : nodosités rhumatoïdes sur la face dorsale des doigts (31)

- Chez 20 à 25 % des malades, une altération de l'état général se fait ressentir. Il s'agit des mêmes symptômes que dans la PR débutante (fébricule,

amaigrissement, asthénie) mais beaucoup plus marqués et surtout en phase de poussée inflammatoire.

- La vascularite rhumatoïde, comme vue précédemment (fréquente mais très rarement symptomatologique) correspond à des lésions artériolaires ou veinulaires dues à un dépôt de complexes immuns. Il en résulte des micro-infarctus et des ulcérations la plupart du temps au niveau digital.
- Certains patients peuvent avoir des complications sur les gros organes : atteinte cardiaque, rénale (avec une part iatrogénique), pulmonaire (infections, fibrose, bronchectasies, nodules), hépatique qui se traduit par une anémie plus ou moins importante selon le syndrome inflammatoire.
- On observe également dans 20 à 25 % des cas un syndrome de Gougerot-Sjögren : syndrome de l'œil sec, ainsi qu'une bouche sèche qui peut être concomitant à une PR. Par ailleurs, les atteintes oculaires peuvent être plus graves : sclérite ou épisclérite, elles sont cependant rares (1 à 5 % des patients) (31, 34).

## 4. Diagnostic

Il n'existe pas d'examen spécifique permettant de diagnostiquer une PR, le praticien devra trouver un faisceau d'arguments (cliniques, biologiques, radiologiques) pour poser avec certitude le diagnostic.

Idéalement elle doit être diagnostiquée le plus tôt possible, pour permettre aux traitements d'être le plus efficace possible.

### 4.1. Diagnostic clinique

#### Exploration clinique :

Au stade de PR débutante, il n'existe pas de déformation ou de lésion articulaire, il est donc capital de pouvoir poser le diagnostic à partir d'éléments cliniques, en confirmant l'existence d'arthrite ou de synovite. Il est recommandé d'orienter le patient vers un rhumatologue si on est en présence d'au moins un des trois signes cliniques de la PR débutante, vus précédemment (au moins deux articulations gonflées, une douleur à la compression des MCP ou MTP, une raideur matinale d'au moins 30 minutes) (33).

Un squeeze test positif, douleur à la compression latérale des MTP et MCP, est évocateur d'une PR débutante.

#### Explorations radiologiques :

Ces arguments cliniques seront associés à des arguments morphologiques, c'est-à-dire un épaissement synovial (vu à l'échographie ou à l'IRM), ainsi qu'une érosion précoce et déminéralisation des têtes articulaires détectées en radiographie (Figure 19) (20). Il sera recommandé d'effectuer des clichés radiographiques de toutes les articulations symptomatiques (37).



Figure 19 : radiographie des mains et pieds d'un patient atteint d'une PR débutante (5)

### Diagnostic et classification :

Le thérapeute, pour faciliter son diagnostic, peut utiliser le tableau des critères ACR/EULAR (*American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*). Le but de cette classification est d'identifier très précocement les malades et ainsi leur adjoindre rapidement le traitement le plus adapté (Tableau 1).

Chaque signe clinique correspond à un score, le praticien additionne le total des scores, et si le score final est supérieur à six, on peut en conclure que le patient est atteint de PR (31). Cette classification allie signes cliniques et signes biologiques.

Tableau 1 : critères ACR/EULAR 2010, aide au diagnostic de PR (38)

<b>Articulations impliquées</b>		
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	>10 articulations	5
<b>Sérologie</b>		
	FR faiblement positif ou anti-CCP	2
	FR fortement positif ou anti-CCP	3
<b>Marqueurs de la phase aiguë</b>		
	CRP anormale ou VS anormale	1
<b>Durée des symptômes</b>		
	≥ 6 semaines	1

## 4.2. Diagnostic biologique

### Bilan sanguin :

La toute première analyse effectuée est la numération formule sanguine (NFS), elle permet de détecter une éventuelle anémie et une hyperleucocytose (facteurs présents dans la PR).

La PR étant une maladie inflammatoire, on recherche ensuite les facteurs représentatifs et spécifiques de l'inflammation :

- Augmentation de la vitesse de sédimentation (VS)
- Augmentation de la protéine C réactive (CRP) sérique
- Apparition d'une  $\alpha_2$  et  $\gamma$  globulinémie polyclonale à l'électrophorèse.

Le syndrome inflammatoire est nécessaire au diagnostic mais pas suffisant.

Le diagnostic se poursuit au niveau immunologique. On procède à la recherche de FR et d'ACPA par la technique ELISA ou par néphélogométrie. Comme vu précédemment, ces auto-Ac ne sont pas systématiquement présents, on ne peut donc pas déclarer un diagnostic négatif s'ils ne sont pas détectés. Par contre si la

sérologie est positive, il s'agit d'éléments de mauvais pronostic surtout s'ils sont présents à un stade très précoce de la pathologie.

#### Ponction articulaire :

Cet examen permet une analyse du liquide synovial, en cas de PR, on y détecte une forte concentration en cellules, majoritairement des PNN. Le liquide est également riche en Ig, ainsi qu'en auto-Ac s'ils sont présents. Encore une fois, cette analyse est révélatrice de l'inflammation.

En plus du diagnostic, la ponction articulaire va permettre une antalgie en diminuant la pression intra-articulaire.

On peut pratiquer une biopsie articulaire, mais elle n'est utile que dans les formes oligoarticulaires.

La ponction articulaire a surtout un intérêt dans le diagnostic différentiel, elle permet de détecter si le liquide synovial contient d'autres éléments comme des germes (polyarthrite infectieuse), des cristaux d'urate de sodium (goutte) (31, 37).

Certaines études se sont penchées sur une prédiction de l'évolution de la PR dans le temps. L'étude de Visser et al. a établi un modèle clinique à partir de sept variables caractéristiques d'une PR. Ce modèle a une bonne aptitude à discriminer les différentes évolutions d'une PR, entre l'autolimitation de la maladie, la PR persistante non érosive et la PR persistante érosive.

Cela est utile avant tout à l'équipe médicale, la prise de décisions thérapeutiques sera plus précoce (38).

### **4.3. Diagnostics différentiels**

Le diagnostic différentiel est très complexe, il permet d'écartier les pathologies autres que la PR. Un seul critère d'exclusion correspondant à l'une de ces pathologies suffit à invalider le diagnostic de PR (37).

### **4.3.1. Les polyarthrites infectieuses**

Les polyarthrites infectieuses sont caractérisées par une invasion du liquide synovial par des micro-organismes vivants, l'enjeu est vital car l'arthrite rhumatoïde peut entraîner une bactériémie ainsi qu'un choc septique. Le plus fréquemment, cette pathologie est due à un *Staphylococcus aureus*.

On observe une mono arthrite accompagnée d'un syndrome infectieux. L'articulation est très inflammatoire, gonflée avec un épanchement intra-articulaire. Le genou et la hanche sont les articulations les plus fréquemment atteintes.

L'exclusion du diagnostic de PR, dans ce cas, se fait par une ponction du liquide articulaire qui révèle une présence bactérienne (liquide trouble de par la présence de polynucléaires neutrophiles). Le syndrome fébrile permet aussi d'exclure une PR.

Parfois les arthrites infectieuses surviennent sur un cas de PR, le diagnostic devient alors très difficile à poser (39).

### **4.3.2. Les connectivites**

Les connectivites sont un ensemble de maladies auto-immunes, inflammatoires, qui ont en commun une atteinte diffuse et chronique du tissu conjonctif.

Les symptômes de certaines connectivites sont proches de ceux de la PR, et peuvent retarder le diagnostic.

#### Lupus érythémateux disséminé (LED) :

Le LED est caractérisé par la production par le système immunitaire d'autoAc dirigés contre le noyau des cellules du tissu conjonctif. Cette pathologie est susceptible de toucher tous les organes.

On observe dans un premier temps une fièvre, des malaises, une fatigue et des douleurs musculaires, puis une atteinte articulaire type polyarthrite et une atteinte cutanée ; érythème facial en « masque de loup » caractéristique de la maladie (Figure 20) ; cette dernière particularité permet de différencier le LED de la PR.



Figure 20 : "masque de loup" chez un patient atteint de lupus (40)

Lors d'un dosage sanguin, on retrouve les Ac anti-nucléaire, ces auto-Ac ne sont jamais retrouvés dans une PR, ils permettent d'éliminer avec certitude le diagnostic de PR. On observe également des désordres immunologiques et hématologiques.

L'évolution de la pathologie est synonyme d'atteinte viscéral : atteinte glomérulaire, atteinte du système nerveux central, atteinte cardiovasculaire (40).

#### Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Cette pathologie se caractérise par une atteinte, par le système immunitaire, des cellules épithéliales.

On observe principalement une atteinte des glandes exocrines, associée à une infiltration lymphocytaire ; ce qui engendre un syndrome sec (sécheresse buccale et oculaire). On assiste d'autre part à des manifestations extra glandulaires type arthrite, vascularite ou atteinte pulmonaire (41).

Le diagnostic différentiel porte essentiellement sur les glandes exocrines, de par l'observation clinique de la sensation de bouche sèche ainsi qu'un test de mesure de la lacrimation (Figure 21).



Figure 21 : mesure de la lacrymation, test de Shirmer (41)

### Sclérodémie systémique :

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose cutanée et vasculaire entraînant une défaillance d'organes.

On observe un syndrome de Raynaud (symptôme inaugural), une atteinte cutanée (la peau adopte un aspect de cuirasse), des atteintes du système locomoteur (arthrites), et enfin des atteintes viscérales.

Le diagnostic différentiel dans ce cas est principalement clinique, de par le syndrome de Raynaud que l'on ne retrouve pas dans la PR, et l'aspect de la peau qui s'endurcit très fortement (42).

### **4.3.3. Les spondylarthrites**

Les spondylarthropathies sont un ensemble de pathologies de type rhumatisme inflammatoire touchant principalement l'enthèse (zone où les ligaments, tendons et muscles sont fixés à l'os). L'enthésopathie se caractérise par une phase inflammatoire avec érosion osseuse, une phase de fibrose cicatricielle et une phase d'ossification.

La forme la plus courante est la forme axiale, c'est-à-dire une atteinte du rachis, il existe cependant des formes périphériques.

### Spondylarthrite ankylosante :

La spondylarthrite ankylosante est une spondylarthropathie caractérisée par une atteinte pelvi-rachidienne et évoluant vers l'ankylose articulaire.

Ces atteintes se traduisent par de fortes douleurs fessières (ressemblant à une sciatique), associées à un syndrome inflammatoire.

Au cours de l'évolution, il peut y avoir une atteinte articulaire périphérique, provoquant une très grande perte de mobilité.

Les zones douloureuses touchées sont différentes de celles de la PR, on effectue une radiographie du rachis pour le diagnostic différentiel (43).

### Rhumatisme psoriasique :

L'arthrite psoriasique est une inflammation déclenchée au cours d'un psoriasis (retrouvé chez 5 % des patients touchés par le psoriasis) et provoquant les mêmes symptômes qu'une arthrite classique.

Il peut être axial, et dans ce cas très proche de la spondylarthrite ankylosante ; ou périphérique et alors semblable à une PR.

La différence est que l'arthrite psoriasique est toujours associée à des lésions cutanées typiques de la pathologie (Figure 22).



Figure 22 : photo d'une arthrite psoriasique associée à des lésions cutanées psoriasiques (44)

#### 4.3.4. La goutte

La goutte est une maladie métabolique très fréquente induite par un excès d'acide urique, hyper uricémie (excès d'apport ou défaut d'élimination). Il en résulte une précipitation en milieu acide de cristaux d'urate de sodium, associée à une forte douleur :

- Au niveau articulaire : crise de goutte aiguë
- Au niveau des parties molles et au niveau rénal : goutte chronique

Les symptômes sont une douleur très importante, lancinante, pulsatile, permanente, augmentée par la mobilisation de l'articulation. Localement on observe un syndrome inflammatoire très important (Figure 23).

Lors d'une goutte chronique, en l'absence de traitement, on observe des tophus (dépôts sous cutanés d'acide urique, visibles à l'œil), ainsi que des arthropathies uratiques.

Une uricémie supérieure à la valeur normale permet d'éliminer un diagnostic de PR.



Figure 23 : crise de goutte au niveau du gros orteil (45)

## **Partie II : Stratégies thérapeutiques**

# 1. Objectifs du traitement

La PR étant le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, une meilleure compréhension de ses mécanismes immunologiques initiaux et de son évolution ont permis de développer un arsenal thérapeutique de plus en plus poussé (46). Depuis les années 2000, la prise en charge thérapeutique a beaucoup évolué.

Les traitements actuels ne permettent pas la guérison du malade, mais stabilisent la pathologie. Les périodes de poussées inflammatoires sont diminuées et à l'inverse, les périodes de rémissions sont allongées.

L'objectif majeur de la prise en charge thérapeutique est l'amélioration de la qualité de vie du patient (réduction de la douleur, prévention de la perte d'autonomie, limitation des conséquences psychosociales) (47, 37). La prise en charge globale du patient est multidisciplinaire, en fonction du stade de la maladie et de l'état du patient, de nombreux professionnels de santé, dont le pharmacien, travailleront en collaboration avec le rhumatologue, pour mettre en place une éducation thérapeutique du malade.

Une fois le diagnostic de PR posé, le clinicien va procéder à un bilan initial pré-thérapeutique dans le but d'évaluer la sévérité de la maladie, d'établir l'état des lésions déjà faites, de rechercher des complications et éventuellement d'autres pathologies. Ce bilan repose sur une série de consultations, de prises de sang, de radiographies ou autres examens (IRM...).

Ce bilan permettra à l'équipe médicale de choisir le traitement adéquat pour le patient (47).

Les trois grands objectifs du traitement correspondent aux phases d'évolution de la PR (46) :

- Réduire la douleur et l'inflammation
- Limiter les érosions et déformations ostéo-articulaires
- Maintenir la qualité de vie du patient.

## 1.1. Bilan pré-thérapeutique

Avant de traiter le patient, on doit procéder à quelques dernières analyses, il s'agit du bilan pré-thérapeutique. Ce bilan consiste à regrouper des données qui une fois analysées dans leur ensemble permettent de déterminer un pronostic et ainsi d'associer le traitement le plus adapté (Figure 24) (37, 48).

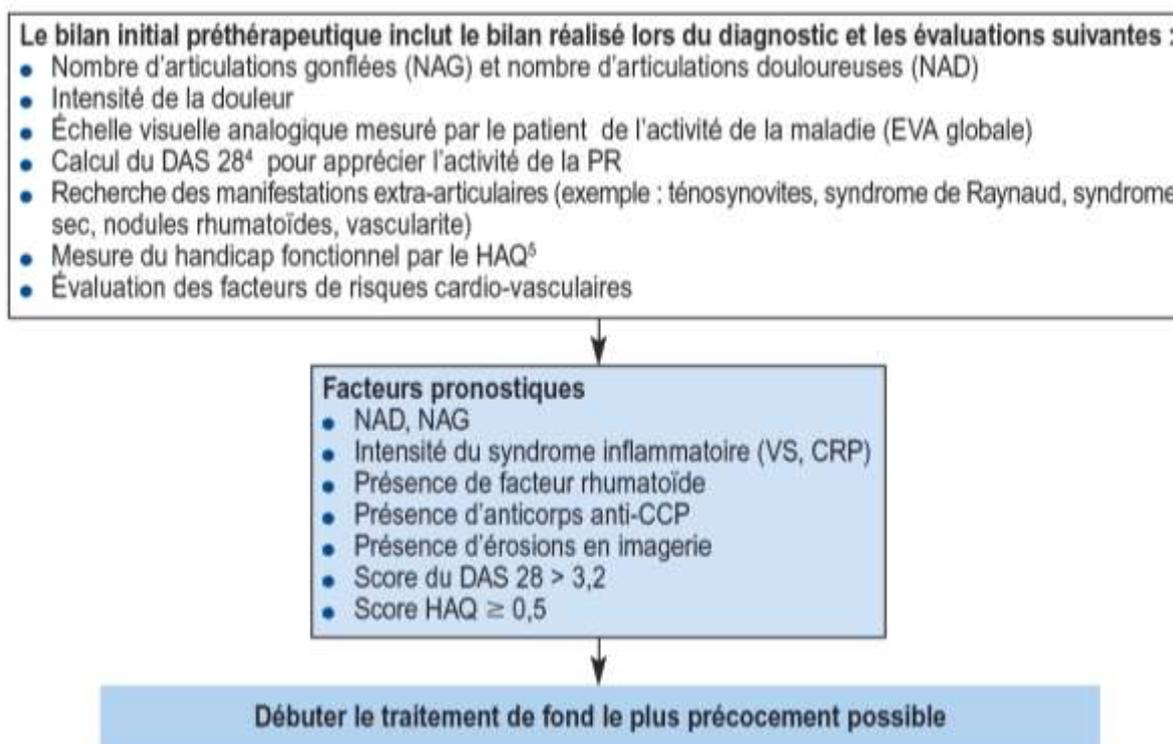


Figure 24 : bilan pré-thérapeutique, recommandations de la HAS (49)

D'autres paramètres sont évalués lors de ce bilan pré-thérapeutique, comme la présence d'un foyer infectieux chez le patient. Les traitements utilisés dans la PR ont pour but de contrer le système immunitaire, l'effet indésirable principal sont les infections, il est donc important de vérifier que le patient n'est pas déjà porteur d'un agent infectieux (dépistage de la tuberculose, infections urinaires, hépatite B et C, VIH, EBV). On contrôle également les plaquettes, les transaminases ; on cherche la présence de lésions cancéreuses, d'une maladie démyélinisante, d'une insuffisance cardiaque ou encore d'une grossesse.

Un contrôle régulier de la clinique, basé sur les analyses biologiques et radiographiques, est mis en place une fois le diagnostic posé et le traitement initialisé (50).

## **1.2. Evaluation de la PR et de l'efficacité thérapeutique**

Une fois le traitement mis en place, le thérapeute doit être capable à tout moment de mesurer l'activité de la PR pour savoir si la stratégie thérapeutique doit être remise en cause. Des critères basés sur la clinique, ont été conçus pour permettre une évaluation de la réponse thérapeutique, on définit ainsi des niveaux d'activité de la maladie. Plusieurs échelles sont utilisées : les critères ACR/EULAR, précédemment décrits, ainsi que d'autres modèles (22, 51).

Score DAS28 : le DAS (*Disease activity score*) repose sur une formule mathématique complexe, mais facile d'utilisation en pratique, combinant le nombre d'articulations douloureuses (NAD) à la pression, le nombre d'articulations gonflées (NAG), la VS à la première heure et l'état général. Le DAS28 correspond au DAS en évaluant 28 articulations (les 10 MCP, 8 IPP, 2 IP des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Le désavantage de ce score, même s'il a une très bonne corrélation avec l'activité de la PR, est qu'il ne tient compte d'aucune articulation du pied (très souvent atteintes). Le DAS28 est actuellement le score le plus utilisé.

Scores SDAI et CDAI : le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est la somme de plusieurs items : le NAG, le NAD, l'appréciation de l'état globale sur une échelle de 0 à 10 par le patient et par le médecin, et la valeur de la CRP. Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) correspond au SDAI sans la valeur de la CRP, c'est-à-dire que ce score se base uniquement sur des données cliniques (Tableau 2).

On peut classer les valeurs des critères en fonction du stade de la PR pour ainsi orienter plus rapidement le patient (Tableau 3).

**Tableau 2 : scores SDAI et CDAI (7)**

<b>SDAI</b>	
28 articulations gonflées	(0–28)
28 articulations douloureuses	(0–28)
Évaluation globale patient	(0–10)
Évaluation globale médecin	(0–10)
CRP (mg/dl)	(0–X)
<i>Score = somme des cinq items</i>	
<b>CDAI</b>	
= SDAI sans la CRP	

**Tableau 3 : scores DAS, DAS28, SDAI et CDAI en fonction du stade de la PR (7)**

PR	DAS	DAS28	SDAI	CDAI
<b>Activité importante</b>	> 3,7	> 5,1	> 26	–
<b>Activité modérée</b>	> 2,4	> 3,2	> 11	> 10
<b>Faible activité</b>	≤ 2,4	≤ 3,2	≤ 11	≤ 10
<b>Rémission</b>	≤ 1,6	≤ 2,6	≤ 3,3	≤ 2,8

Score HAQ : le HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) est un auto-questionnaire très fréquemment utilisé car facile d'utilisation et reproductible. Cette échelle explore la qualité de vie et la capacité du patient à réaliser les gestes du quotidien, huit domaines seront évalués par deux ou trois questions. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient (0 = aucune difficulté ; 1 = quelques difficultés ; 2 = beaucoup de difficultés ; 3 = impossible). La note pour chaque domaine correspond à la note la plus forte obtenue.

Le score HAQ varie entre 0 et 3, sachant qu'une PR très active a un score proche de 2 (Annexe 1) (46, 52).

En fonction de tous ces résultats, on classe les patients en trois catégories : non répondeurs, répondeurs modérés, bons répondeurs. Le rôle du clinicien sera alors de prendre la décision de maintenir ou de changer la thérapie.

### **1.3. Stratégies thérapeutiques**

Aujourd'hui on ne cherche plus simplement à améliorer les conditions de vie du patient, on cherche une rémission complète ainsi qu'à éviter les destructions articulaires (prévention du handicap) (50). La PR est une urgence thérapeutique, le traitement doit être mis en place très rapidement (53).

#### **1.3.1. Prévention primaire**

Aujourd'hui il est possible d'agir en amont du déclenchement de la maladie. L'étude de Nissen et al nous montre qu'il existe un intérêt à mettre en place une prévention primaire dans la population à haut risque de développer une PR. Cette population correspond aux parents du premier degré d'un patient atteint de PR. L'étude montre également que ces personnes sont prêtes à se traiter en amont soit pour éviter la pathologie, soit pour retarder son apparition.

Cette prévention primaire consiste en un premier temps en une éviction des facteurs de risque environnementaux et du mode de vie ; il s'agit principalement d'une action de santé publique. Dans un second temps, on pourrait proposer à la population à risque une thérapie médicamenteuse préventive (53), (54).

Actuellement des études travaillent sur des interventions pharmacologiques utilisables et efficaces dans le cadre de la prévention primaire.

#### **1.3.2. Prise en charge de la PR en phase initiale**

Il est important de poser le diagnostic le plus tôt possible pour initier immédiatement un traitement de fond, dans les trois à six premiers mois de la maladie. Il s'agit d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique, en effet c'est au tout début de la pathologie que l'inflammation est plus accessible aux traitements ; l'efficacité thérapeutique est à

son maximum (46). Le but en phase initiale est la diminution des manifestations inflammatoires, à ce stade la synovite inflammatoire et les lésions ostéo-articulaires sont encore réversibles. Ces deux principes sont appuyés par plusieurs études qui ont montré que plus le traitement était introduit rapidement, meilleur était le résultat (53), (55), (56). En revanche un retard à l'initiation du traitement ne se rattrape jamais.

On propose au patient un traitement en fonction du risque d'évolution vers une PR sévère ou non. Il est important que la mise en place du traitement se fasse toujours en collaboration et avec le consentement total du patient.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'EULAR place le Méthotrexate (MTX) comme un traitement de fond de choix, proposé en première intention (si la forme per os du MTX n'est pas tolérée, on tentera la forme injectable. En cas de contre-indication (CI) au MTX, on placera le patient sous Leflunomide ou Salazopyrine).

Sauf en cas de PR très sévère, on commencera toujours par une monothérapie, à laquelle on associe si nécessaire une corticothérapie (justifiée dans les premiers mois) pour contrôler les symptômes cliniques (Figure 25).

Trois mois après l'instauration du traitement, on procède à une réévaluation. Le thérapeute adapte avec un traitement plus ou moins intensif si l'évolution n'est pas rapidement favorable. Un contrôle radiologique sera également mis en place à six mois puis une fois par an (37, 55, 56).

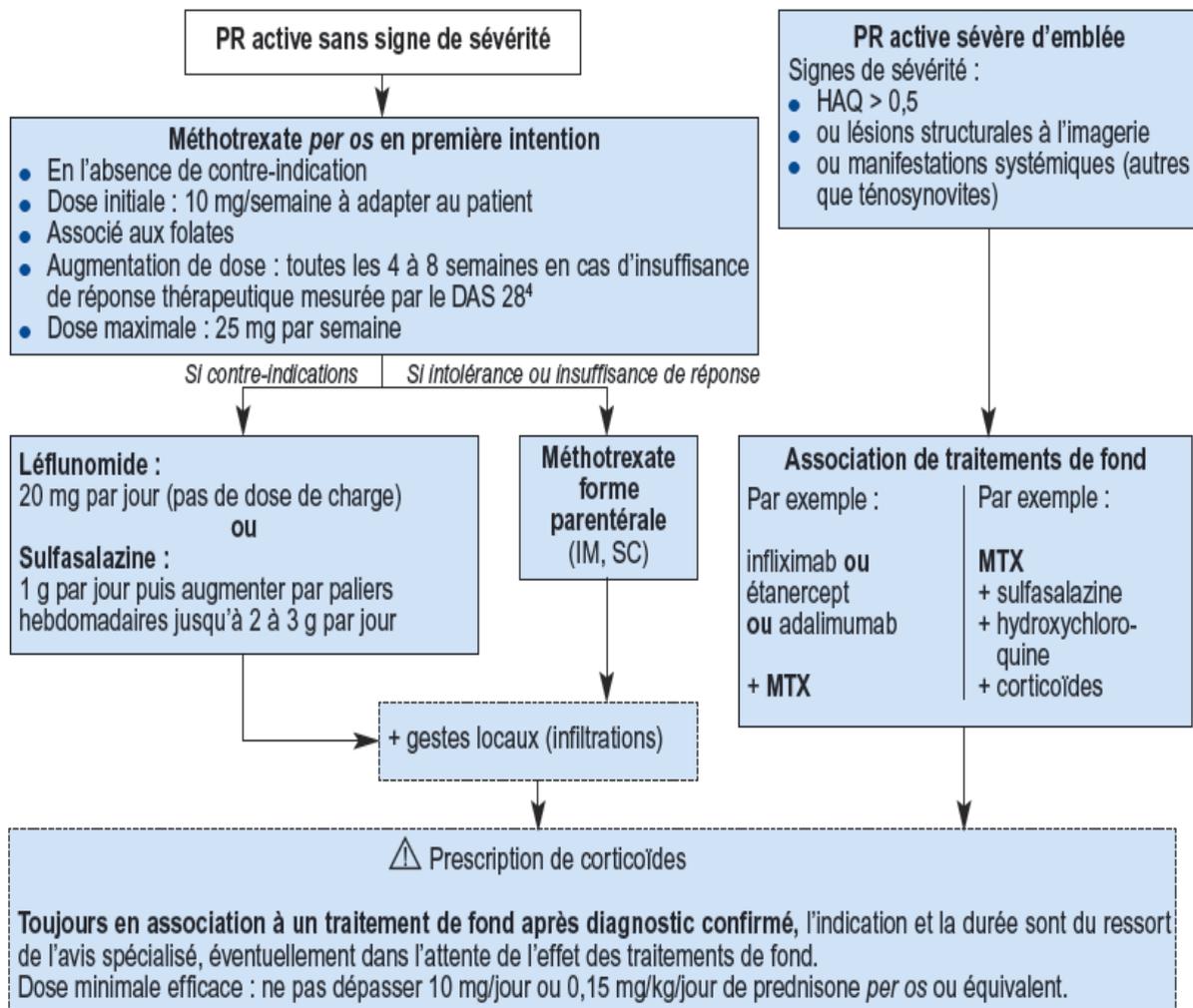
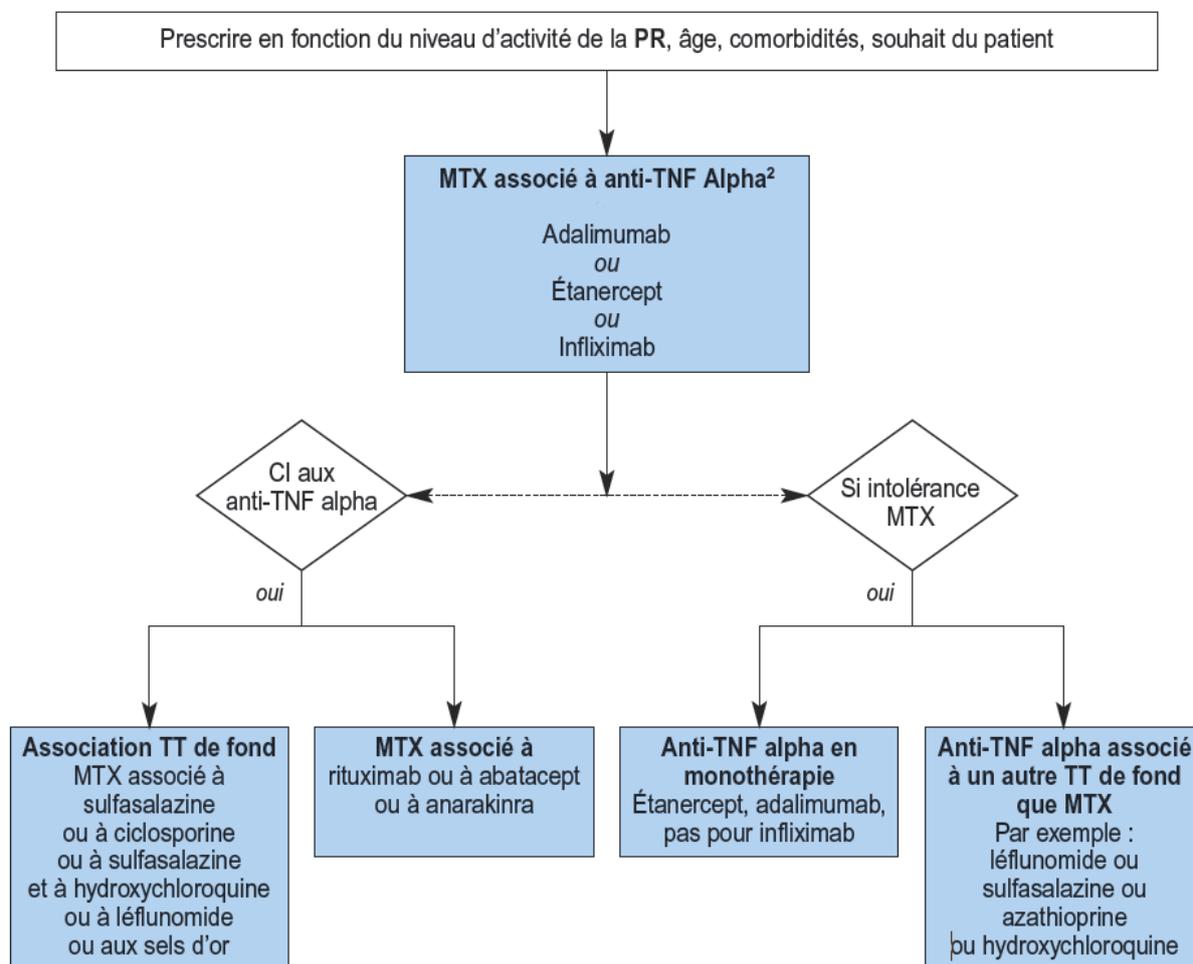


Figure 25 : recommandations de la HAS sur les stratégies thérapeutiques à adopter dans le cadre d'une PR en phase initiale (49)

### 1.3.3. Prise en charge de la PR en phase d'état

L'objectif, à ce stade, est d'impacter sur le quotidien du malade en diminuant les complications et la comorbidité (DAS 28 < 3,2). On veut contrôler la douleur, stabiliser le handicap (prévenir la destruction des tissus et corriger les déformations), limiter les conséquences psychosociales de la pathologie et limiter les effets indésirables des traitements. La stratégie ici consiste à associer un traitement de fond : MTX (si CI au MTX, Leflunomide ou Sulfasalazine), à une biothérapie (anti-TNF $\alpha$  en première intention) ; ou consiste, plus rarement, en une biothérapie seule (Figure 26).

La stratégie thérapeutique à ce stade est individuelle, basée sur le niveau d'activité clinique et biologique de la PR. Un suivi rapproché et fréquent du patient est capital pour une adaptation au mieux du traitement, selon ses besoins (37, 50).



**Figure 26 : recommandations de la HAS sur les stratégies thérapeutiques à adopter dans le cadre d'une PR en phase d'état (49)**

Si on est face à une forme de PR avec des manifestations extra-articulaires, type viscérales ou vascularites, le rhumatologue aura recours à une corticothérapie générale à forte dose, et parfois même à des immunosuppresseurs.

Pour évaluer une insuffisance d'efficacité clinique et une insuffisance d'efficacité structurale, on se base sur le DAS 28. Le Tableau 4 nous expose les valeurs correspondantes à une activité bonne, modérée ou nulle. L'objectif est d'atteindre

une baisse du DAS 28 supérieure à 1,2 pour que la PR ait une activité la plus faible possible.

L'EVA (échelle visuelle analogique, graduée de 0 à 10) pourra également être utile pour connaître le degré de souffrance du patient.

Tableau 4 : évaluation de l'efficacité thérapeutique basée sur le score DAS28 (57)

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

En cas de rémission persistante (DAS 28 < 2,6), on peut envisager une décroissance prudente des traitements de fond. Une rémission clinique est définie par une absence de signe et de symptôme d'activité inflammatoire significative, elle doit durer depuis au moins 6 mois.

En cas de rechute, la réintroduction d'un traitement de fond adapté permet d'obtenir une évolution favorable.

Il est important de continuer le suivi de la PR même en cas de rémission pour s'assurer d'une non progression clinique de la maladie (53).

## **2. Traitements symptomatiques**

Le traitement du polyarthritique se compose de médicaments à visée symptomatique donnant la possibilité au patient de gérer ses douleurs et les phases de crise, ainsi que de traitements dits de fond qui permettent de limiter l'évolution de la pathologie. Ces derniers ont une action différée, c'est pour cela que dans un premier temps le traitement symptomatique est capital pour soulager le malade car ils ont tous une action rapide (50). Les traitements symptomatiques sont à visées antalgique et anti-inflammatoire.

Du fait de la grande quantité de médicaments prescrits, le pharmacien aura un rôle capital dans la détection des interactions médicamenteuses et dans l'encadrement de l'automédication.

### **2.1. Les antalgiques**

Les antalgiques ont une place importante dans la stratégie thérapeutique. Ils permettent un soulagement rapide de la douleur. Le patient contrôle ce traitement lui-même, se l'administrant lorsque la douleur est présente. Les antalgiques sont classés en trois paliers, selon leur puissance.

Le Paracétamol, palier I, est aujourd'hui l'antalgique de référence utilisé en première intention. Il est pris à raison de 3 ou 4 g par jour, répartis en prises d'1 g espacées d'au moins quatre heures.

Il ne présente pas d'effets indésirables majeurs, par contre il possède une hépatotoxicité potentiellement létale, c'est pour cela que la dose maximale journalière est de 4 g. D'autre part, plusieurs cohortes suggèrent une augmentation du risque d'hypertension artérielle en cas de prise régulière (comme c'est le cas en rhumatologie) (58).

Si la réponse thérapeutique avec le Paracétamol est insuffisante, on proposera au patient un antalgique de palier II, c'est-à-dire un dérivé morphinique faible : Codéine

ou Tramadol, seuls ou en association au Paracétamol. Ces produits ont une action directe sur le système nerveux en court-circuitant le trajet nerveux de la douleur.

Leur utilisation doit être plus précautionneuse car ils entraînent beaucoup plus d'effets indésirables (somnolence, vertige, constipation, dépression respiratoire).

Les antalgiques de palier III (dérivés morphiniques) ne sont que très rarement utilisés dans la PR car peu efficaces et mal tolérés (59).

**Tableau 5 : principaux antalgiques utilisés dans la PR**

	<b>Composé seul</b>	<b>En association au Paracétamol</b>
<b>Paracétamol</b>	Dafalgan® Efferalgan® Doliprane®...	
<b>Codéine</b>		Codoliprane® Dafalgan codéiné® Klipal codéiné®...
<b>Tramadol</b>	Topalgic® Contramal®	Ixprim® Zaldiar®

## **2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ils possèdent une activité antalgique de pallier I, mais surtout une action anti-inflammatoire, leur efficacité se manifeste rapidement en quelques heures à quelques jours.

L'action anti-inflammatoire est due au blocage des cyclo-oxygénases (COX), enzymes qui catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG) (Figure 27). Il existe deux types de COX :

- La COX-1, physiologique, permet la synthèse de PG protectrices dans plusieurs tissus (reins, estomac, vaisseaux).
- La COX-2, qui sous l'action d'un stimulus inflammatoire, permet la production de PG précurseurs de l'inflammation.

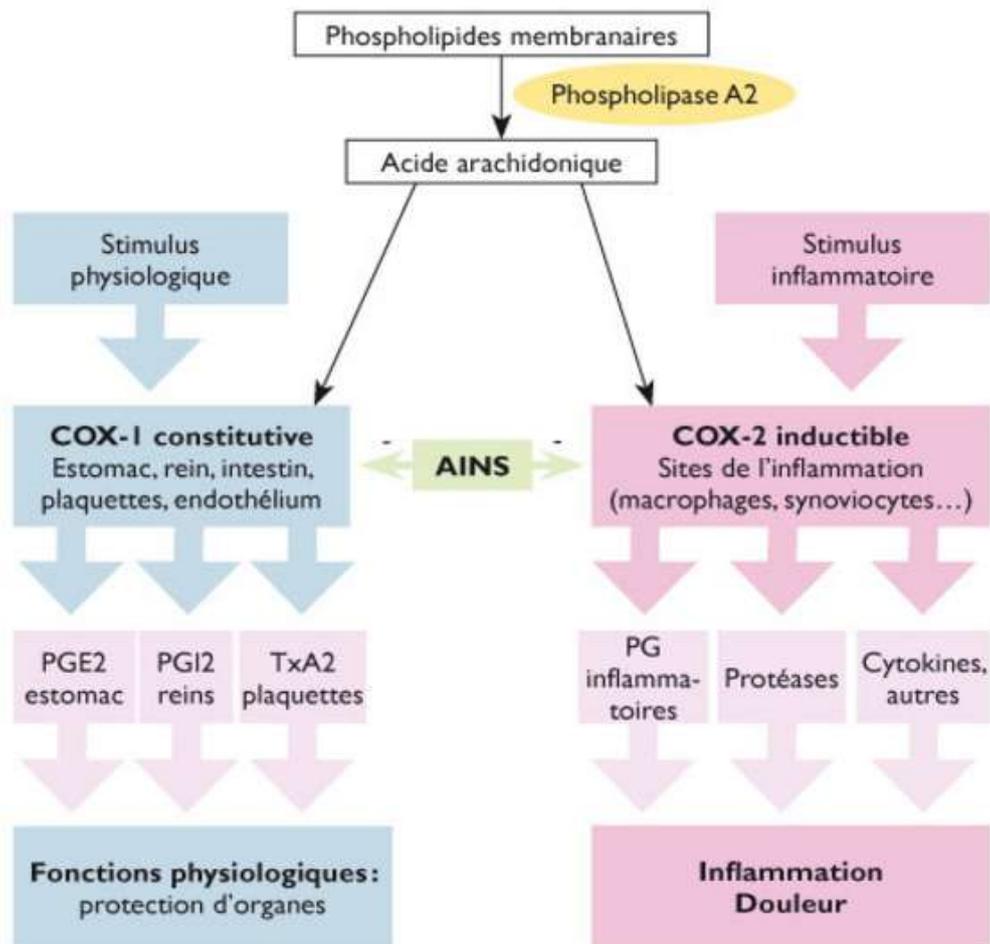


Figure 27 : mécanisme d'action des AINS (60)

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux (Tableau 6), il en existe de deux classes :

- Les inhibiteurs de COX-1 et COX-2 : AINS dits « classiques » (salicylés, pyrazolés, indoliques, arylcarboxyliques, fénamates, oxicams). Du fait de leur action sur la COX-1 physiologique on leur retrouve une forte iatrogénie : toxicité digestive pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique, risque hémorragique, toxicité rénale.
- Les inhibiteurs spécifiques de COX-2 : les Coxibs. Cette classe a été développée pour permettre une diminution des effets indésirables des AINS grâce à leur sélectivité. Cependant on retrouve les même effets indésirables

(moindres en puissance), de plus ils ont été associés à un risque accru d'événements artériels thrombotiques graves.

Tableau 6 : AINS répartis selon leur classe chimique (18)

<b>Famille chimique</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Spécialités (exemples)</b>
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Ursa Aspégic Solupsan
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprophène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Didofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acédofénaç	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucox Lodine Voltarène <i>Acular</i> <i>Advil</i> <i>Minalfène</i> <i>Cartrex</i>
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	<i>Ponstyl</i> <i>Nifluril</i>
Coxibs	Célécoxib Etoricoxib	Celebrex Arcoxia
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	Mobic Feldène Tilcotil
Indoliques	Indométacine* Sulindac	Indocid <i>Arthroçine</i>
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>
Autre AINS	Nimésulide	<i>Néxen</i>

Les AINS sont utilisés en première intention en traitement d'appoint de la corticothérapie et du traitement de fond. Ils sont prescrits pour combattre les douleurs nocturnes. Du fait de leur iatrogénie non négligeable et d'un échappement thérapeutique au long cours, on recommande une utilisation la plus courte possible et à la dose minimale efficace.

Les polyarthritiques sont des patients pour la plupart âgés et poly-médicamentés, il faudra donc être très vigilant vis-à-vis de leur fonction rénale et hépatique (50).

Il sera capital d'expliquer au patient d'éviter de prendre des AINS vendus en libre accès, type Ibuprofène, qui pourront potentialiser les effets indésirables des AINS prescrits (20).

### **2.3. Les corticoïdes**

La corticothérapie possède un très grand intérêt dans la PR, en effet les corticoïdes, ou anti-inflammatoires stéroïdiens, sont de puissants anti-inflammatoires, également antalgiques, qui soulagent rapidement la douleur et permettent de contrôler des situations parfois très évoluées (2, 50). La voie d'administration habituelle est la voie orale ; on peut cependant utiliser la voie intraveineuse sous la forme de bolus : une grande quantité de corticoïdes est administrée en deux à trois heures pour un soulagement d'une durée de quelques semaines à quelques mois. Cette voie est utilisée pour les PR très douloureuses et inflammatoires.

On recommande généralement d'utiliser les corticoïdes de façon épisodique lors des crises, cependant il a été récemment évoqué que de faibles doses administrées quotidiennement et de façon prolongée pourraient freiner la destruction ostéo-articulaire, surtout pour les PR précoces (61–63). Cette idée fait cependant l'objet de controverses.

On utilise ainsi la cortisone soit en traitement symptomatique, soit comme un véritable traitement de fond.

### 2.3.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes est bien connu, le corticoïde pénètre dans le cytoplasme de la cellule cible où il se fixe au récepteur aux glucocorticoïdes (GR), le GR va alors changer de conformation, il devient activé. Le complexe ainsi activé se dirige vers le noyau et se fixe à une région spécifique de l'ADN, le GRE (*Glucocorticoid Receptor Element*) et induit une transcription génomique permettant la synthèse de lipocortine. Cette protéine va inhiber la phospholipase A2 inhibant ainsi la libération de l'acide arachidonique donc la production de prostaglandines (Figure 28) (64).

Au-delà de leur activité anti-inflammatoire les corticoïdes possèdent également une activité immuno-modulatrice, en effet ils inhibent la production de certains messagers chimiques de l'inflammation (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ ).

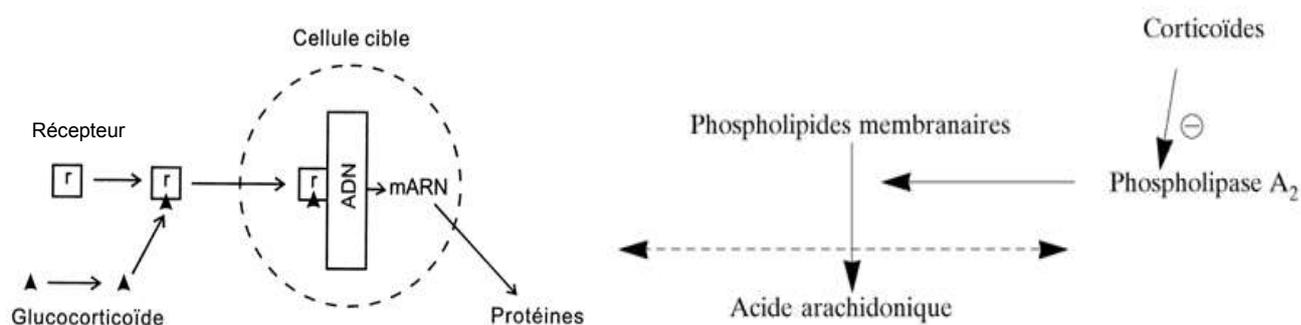


Figure 28 : mécanisme d'action anti-inflammatoire des corticoïdes (64)

### 2.3.2. La corticothérapie dans la PR

La corticothérapie orale repose sur la Prednisone (Cortancyl®) et la Prednisolone (Solupred®). Aujourd'hui on recommande une thérapie à faible dose, environ 0,15 mg/kg, en association au traitement de fond, pour une PR active. La dose doit être réduite aussi rapidement que possible.

La corticothérapie ne doit jamais être stoppée brutalement au risque de voir à nouveau les symptômes de départ : effet rebond. L'arrêt se fait selon un schéma

dégressif sur plusieurs mois, à raison d'une baisse de 0,5 à 10 mg (selon la dose de départ) toutes les une à deux semaines (65).

Le traitement doit être d'une durée maximale de six mois, en veillant à respecter la dose cumulée faible (66).

### **2.3.3. Les effets indésirables**

Les corticoïdes présentent de nombreux effets indésirables, variés, d'autant plus importants que le traitement est prescrit sur une longue période et à forte dose (Tableau 7). C'est pour cela que la réévaluation de la balance bénéfique/risque doit être la plus fréquente possible.

- La complication la plus fréquente est l'atteinte osseuse, en effet la corticothérapie engendre une diminution de la densité minérale osseuse, on doit alors faire face à une ostéoporose cortico-induite. Les corticoïdes induisent une altération de l'absorption intestinale du calcium, une baisse de l'activité des ostéoblastes ainsi qu'une stimulation des ostéoclastes (67). Il en résulte un risque important de fractures (fractures du col du fémur, fractures vertébrales...).

Cette corticothérapie, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, nécessite d'être associée, en prévention, à un bisphosphonate et une supplémentation vitamino-calcique, d'autant plus en phase post-ménopausique chez une patiente (62, 66).

- Les corticoïdes augmentent le risque cardiovasculaire de plusieurs manières : en perturbant le métabolisme lipidique, l'augmentation de la cholestérolémie peut favoriser le développement d'une plaque d'athérome ; les corticoïdes favorisent également l'apparition de pathologies telles que le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle. Ils ont un rôle potentiellement délétère en augmentant le risque d'accidents thrombotiques (50). La perturbation des métabolismes lipidique et glucidique engendre une prise de poids lors d'un traitement pris sur une longue période.

- Comme vu précédemment, les corticoïdes, en plus d'être anti-inflammatoires, ont une action immunosuppressive, le risque d'infection sera donc augmenté en particulier à des doses de plus de 10 mg/j d'équivalent prednisone (65).

**Tableau 7 : effets indésirables des corticoïdes selon leur fréquence d'apparition (65)**

<b>Début précoce, difficilement évitable</b>	
• Labilité émotionnelle	• Prise pondérale
• Augmentation de l'appétit	• Insomnie
<b>Fréquence augmentée chez les patients à risque ou en raison d'un autre traitement concomitant</b>	
• Diabète sucré	• Ulcère gastro-intestinal
• Hypertension	• Acné
<b>Associés à des doses élevées</b>	
• Aspect «cushingoïde»	• Ostéonécrose
• Retard de cicatrisation	• Susceptibilité accrue aux infections
• Myopathie	
<b>Retardés, insidieux, probablement en lien avec la durée de traitement</b>	
• Athérosclérose	• Ostéoporose
• Cataracte	• Atrophie cutanée
• Stéatose hépatique	
<b>Rares et peu prévisibles</b>	
• Glaucome	• <i>Pseudotumor cerebri</i>
• Pancréatite	• Psychose

### 3. Traitement de fond

En parallèle du traitement symptomatique, le traitement de fond est l'outil qui va traiter la PR et permettre une amélioration de la maladie au long cours. Il permet d'envisager une rémission complète du patient.

#### 3.1. Traitement de fond de première ligne

Ces thérapies correspondent aux traitements de fond de la PR hors biothérapie. Ils doivent être mis en place le plus tôt possible, dès que le diagnostic est posé. Les anglo-saxons utilisent le terme de DMARD (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drug*) pour définir ces thérapies.

L'efficacité thérapeutique sera évaluée sur le long terme par le DAS28 (50).

##### 3.1.1. Traitements de fond classiques

Le MTX, le Léflunomide et la Sulfasalazine sont les seuls médicaments à avoir montré une réelle amélioration structurale (hors biothérapie). C'est pour cela que la HAS recommande en première intention la mise en place du MTX, en cas d'intolérance précoce ou de contre-indication, le patient sera placé sous Léflunomide ou Sulfasalazine (37).

###### 3.1.1.1. Le Méthotrexate

Le MTX Novatrex® est un anti-métabolite, analogue de l'acide folique, qui se fixe à la dihydrofolate réductase et inhibe la synthèse des purines nécessaires à la synthèse d'ARN et d'ADN. Le MTX s'oppose donc à la prolifération cellulaire, diminue la production des facteurs de chimiotactisme permettant l'amplification de l'inflammation.

En rhumatologie, il est prescrit à des doses très faibles contrairement aux doses administrées en oncologie.

Le MTX est le traitement de première ligne préconisé en cas de PR active. On recommande une instauration de 10 à 15 mg per os en une prise par semaine, puis on adapte la posologie en fonction du poids et de la tolérance du patient pour arriver à une posologie d'environ 0,3 mg/kg/semaine. Cette dose doit être obtenue en quatre à huit semaines.

L'efficacité du MTX est observée à partir de quatre à six semaines et la réponse maximale est obtenue au bout de six mois. L'efficacité s'observe par un ralentissement de la progression radiographique. Avec le MTX seul, on est à un taux de réponse qui varie de 50 à 60 %.

Si la réponse obtenue est jugée insuffisante, la HAS recommande l'association du MTX à une biothérapie (37).

#### Effets indésirables :

Le MTX s'accumule sous forme de 7-OH-MTX dans les cellules et peut y rester longtemps ce qui explique sa toxicité retardée et la fréquence élevée de ses effets indésirables.

- Digestifs : ce sont les effets les plus fréquents surtout si la prise est per os. On observe des nausées, vomissements, une dyspepsie, parfois des diarrhées ou douleurs abdominales. Pour limiter ces effets, on peut administrer le produit par voie injectable (Metoject®) ou associer une prise à faible dose d'Acide folique, une fois par jour ou une fois par semaine en évitant le jour de prise du MTX.
- **Hépatiques** : ils sont doses dépendant. Le MTX induit essentiellement des cytolyses, il augmente la fréquence des fibroses hépatiques. L'augmentation des transaminases est responsable d'un arrêt du traitement dans 5 % des cas ; il faudra interrompre de façon transitoire le traitement en cas d'augmentation supérieure à deux fois la normale.

- **Hématologiques** : dans 3 à 5 % des cas. On peut observer une leucopénie, une thrombocytopénie ou plus rarement une pancytopénie. Ces effets seront plus importants si on est en présence d'une insuffisance rénale.
- Pulmonaires : la toxicité respiratoire est l'effet secondaire le plus sérieux, il correspond à une pneumopathie interstitielle hypoxémiante qui se traduit par une toux sèche, une dyspnée et une fièvre très rapide. Il est indispensable d'en avertir le patient pour que la prise en charge soit la meilleure possible.
- Infectieux : la fréquence des complications infectieuses est augmentée, il s'agit surtout d'infections virales, notamment les zozas.
- Autres : le MTX est tératogène, la grossesse est donc une CI, on mettra en place une contraception chez les patientes en âge de procréer.  
D'autres effets secondaires sont possibles comme des rashes cutanés ou encore de l'alopecie.

Avant de débuter un traitement au MTX, il est nécessaire d'effectuer un bilan biologique qui comprend le dosage des transaminases, les sérologies des hépatites virales B, C et A, une NFS avec le taux des plaquettes, l'albuminémie et la créatinémie. Une radiographie pulmonaire est nécessaire.

Ce traitement n'est pas indiqué chez des patients à risque, notamment ceux présentant une insuffisance respiratoire sévère. Un bilan biologique sera réalisé tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les quatre à douze semaines.

Le MTX ayant majoritairement une élimination rénale, il sera important de prêter attention aux associations avec des médicaments ayant eux même une influence sur la fonction rénale (50, 66, 68).

### **3.1.1.2. Le Léflunomide**

Le Léflunomide (Arava®) est le plus récent des traitements de fond classiques. Son efficacité et sa tolérance étant comparables à celles du MTX, il constitue aujourd'hui la meilleure alternative à ce dernier. Il s'agit d'un inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Il ralentit ainsi la prolifération des cellules à multiplication rapide en particulier les LcT activés ayant un rôle dans les réactions auto-immunes de la PR.

Il s'agit d'une prodrogue nécessitant une métabolisation (la demi-vie du métabolite est très longue et pourra nécessiter l'utilisation de Cholestyramine pour son élimination). Pour la mise en route du traitement, on commence par une dose d'attaque : 100 mg/j pendant trois jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j, et enfin on adapte la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

#### Effets indésirables :

On retrouve des effets indésirables digestifs, tels que des diarrhées ou nausées, parfois des pertes de poids. Dans 10 % des cas, une hypertension artérielle (HTA), le plus souvent pour des patients ayant une HTA latente. Egalement une alopécie, ainsi que des rashes cutanés. On a par ailleurs pu observer une cytolyse hépatique avec une augmentation modérée des transaminases.

La surveillance du traitement repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS régulière et le dosage des transaminases tous les quinze jours pendant six mois puis tous les deux mois, des problèmes hépatiques peuvent survenir et être plus graves que prévu (50, 68).

### **3.1.1.3. La Sulfasalazine**

La Sulfasalazine (Salazopyrine®) est constituée de la conjugaison de l'acide-5-aminosalicylique avec la sulfapyridine, reliés par un pont azoïque. Cette molécule est surtout utilisée dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais a montré son efficacité dans la PR. C'est la sulfapyridine qui est la

molécule active, son mécanisme d'action est mal connu, elle pourrait agir localement sur le tube digestif et diminuer les IgA sécrétoires.

La posologie recommandée est progressive : un comprimé à 500 mg par jour pendant la première semaine, puis deux comprimés par jour la deuxième semaine, trois comprimés par jour la troisième semaine et enfin quatre comprimés (2 g) par jour. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à six comprimés par jour (3 g). La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### Effets indésirables :

On retrouve des troubles digestifs : nausées et vomissements, également des troubles cutanés avec des prurits ou des éruptions pouvant aller jusqu'à un syndrome DRESS. On retrouve parfois des troubles hématologiques : anémie, leucopénie, thrombocytopénie.

La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiantes. La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les mois jusqu'au sixième mois puis de manière plus espacée par la suite (50, 68).

### **3.1.2. Les « vieux médicaments »**

Ces médicaments ne sont pratiquement plus utilisés, sauf cas particuliers, du fait de leur moins bonne efficacité ou de leur toxicité.

#### Les antipaludéens de synthèse (APS) :

Les APS sont utilisés dans les PR bénignes ou dans les rhumatismes inflammatoires indifférenciés. Leur utilisation en monothérapie n'est pas recommandée du fait d'une efficacité clinique faible et retardée. Leur mode d'action n'est pas totalement élucidé, on sait qu'ils inhibent les enzymes lysosomiales, captent les radicaux libres et

inhibent l'activité des PNN et des monocytes. On a par ailleurs récemment découvert que les APS inhibent l'activation du TLR-9 (le TLR-9 est impliqué dans la réponse immunitaire innée via les Ag microbiens, ainsi que dans l'activation des cellules de l'inflammation par les autoAc formant des complexes immuns) (69).

On utilise l'Hydroxychloroquine (Plaquenil®). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour.

Dans certains cas, la Chloroquine (Nivaquine®) peut être proposée. La posologie est de 4 mg/kg/jour. L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'au bout de quatre à six mois.

Les APS sont dans l'ensemble bien tolérés, les effets indésirables les plus sérieux sont des complications oculaires, des troubles digestifs ou cutanéomuqueux. Il faut donc prévoir un examen ophtalmique avant la mise en route du traitement, puis un contrôle tous les six à dix-huit mois (50, 68).

#### Les sels d'or :

Jusqu'à la mise sur le marché du MTX, les sels d'or étaient le traitement de référence de la PR. La molécule utilisée en France est l'Allochrysine®. Aujourd'hui ils ne sont plus utilisés (mauvaise tolérance du produit).

Des rémissions sous sels d'or ont été décrites, cependant dans la plupart des cas, les effets indésirables trop importants justifiaient l'arrêt du traitement : des effets cutanés le plus fréquemment, des stomatites, des troubles rénaux ou hématologiques, plus rarement une atteinte pulmonaire ou hépatique étaient observées (50, 68).

#### Les dérivés sulfhydrés :

La D-penicillamine (Trovolol®) était la principale alternative aux sels d'or dans les années 70 à 90. Ils ne sont aujourd'hui que très rarement prescrits car leurs effets indésirables sont très fréquents (cutanéomuqueux, digestifs, rénaux, hématologiques et plus rarement respiratoires) (50, 68).

## Les immunosuppresseurs :

Ces médicaments sont utilisés dans les manifestations extra-articulaires et les formes sévères réfractaires aux traitements de fond. Aujourd'hui ils sont de moins en moins prescrits du fait de leur forte toxicité et de leur absence d'activité structurale démontrée.

La Ciclosporine (Néoral®) diminue l'activité des LcT CD4. D'autres immunosuppresseurs comme l'Azathioprine (Imurel®) ou le Cyclophosphamide (Endoxan®) peuvent être utilisés (50, 68).

### 3.2. Traitement par les biothérapies

Une meilleure connaissance de l'immunopathologie de la PR a permis le développement de nouveaux traitements. Les biothérapies sont la grande découverte de ces dernières années dans la prise en charge de la PR. Ces produits ont montré une efficacité symptomatique et structurale. Ils sont la cible de médiateurs du développement de l'inflammation (interleukines tel le TNF $\alpha$ , CD20...) et sont classés en fonction de leur cible (Figure 29).

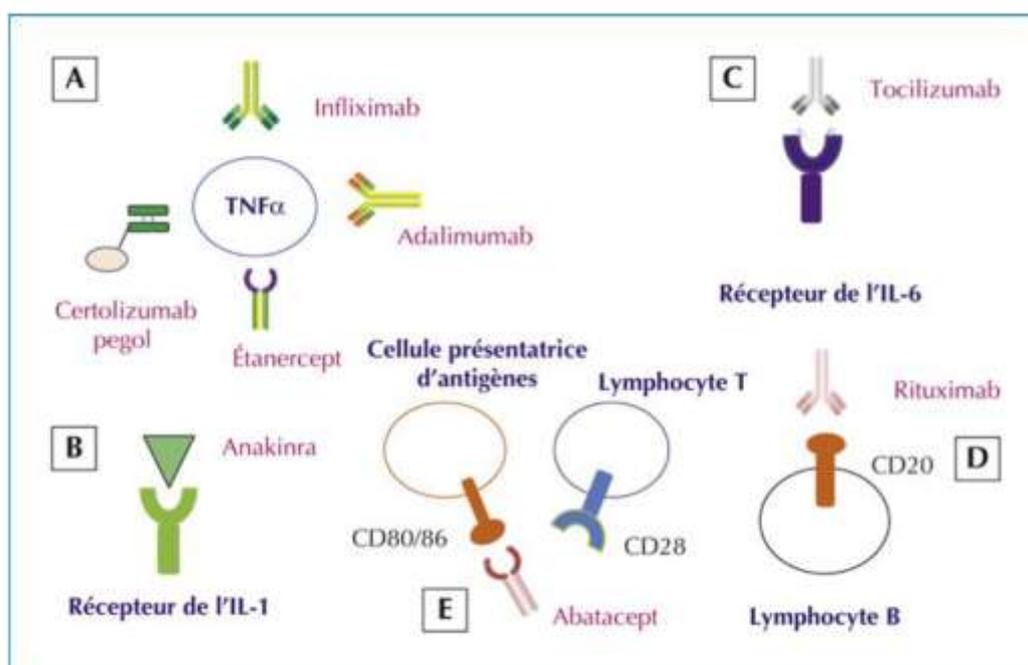


Figure 29 : cibles cellulaires et moléculaires des biothérapies (70)

Les biomédicaments constituent le traitement de seconde ligne dans la PR. La HAS recommande l'instauration d'une biothérapie chez les patients insuffisamment répondeurs aux traitements de première ligne (MTX...) ou chez les patients présentant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic ou présentant une PR sévère. Tous ces biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement avec le MTX (57, 66, 70).

L'effet des biothérapies étant différé, il est en règle générale nécessaire d'y associer des thérapeutiques symptomatiques (antalgiques, AINS ou corticoïdes).

### 3.2.1. Les anti-TNF $\alpha$

Les biomédicaments présentent des similarités d'efficacité et de tolérance, il est donc difficile de proposer un choix au clinicien parmi tous ces traitements. Il est cependant recommandé de commencer par un anti-TNF $\alpha$ , en effet ils ont été les premiers biomédicaments développés, on est face à 15 ans de recul thérapeutique (66).

#### 3.2.1.1. Molécules disponibles

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire favorisant le déclenchement de l'inflammation ainsi que la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6...). Les anti-TNF $\alpha$  ciblent de façon spécifique le TNF $\alpha$ , le fixent et rendent incapable sa fixation aux récepteurs cellulaires. Aujourd'hui cinq molécules sont disponibles (Tableau 8).

Tableau 8 : caractéristiques des cinq anti-TNF $\alpha$  disponibles (70)

Anti TNF	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab	Golimumab
Nom commercial	Remicade®	Humira®	Enbrel®	Cimzia®	Simponi®
Nature	Anticorps monoclonal chimérique	Anticorps monoclonal humanisé	Récepteur soluble du TNF alpha	Anticorps monoclonal à deux régions de liaison PEG	Infliximab complètement humanisé
Dose	3-5 mg/kg/ 8 semaines après induction	40 mg chaque 2 semaines	50 mg chaque semaine	200 mg chaque 2 semaines après induction	50 mg chaque mois
Demi-vie	8-10 jours	10-20 jours	4 jours	≈ 14 jours	7-20 jours
Administration	Intra veineuse	Sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée	Sous cutanée

Tous les anti-TNF $\alpha$  sont administrés en sous cutané, sauf le Remicade® qui est administré en perfusion intraveineuse (raison pour laquelle il est le seul non disponible en officine). Il s'agit de médicaments d'exception, nécessitant une prescription initiale hospitalière, réservée à un spécialiste.

Les anti-TNF $\alpha$  sont des produits froids, ce qui nécessitera une conservation entre +2 et +8°C ; le pharmacien devra suivre les recommandations des produits soumis à la chaîne du froid (71).

**Infliximab Remicade®** : il s'agit d'un Ac monoclonal (IgG1) chimérique humain/murin.

Lors d'une instauration, la posologie recommandée pour un adulte est de 3 mg/kg la première, la deuxième et la sixième semaine, puis toutes les huit semaines selon le protocole habituel. Au bout de douze semaines, on reconsidère l'efficacité du traitement.

L'administration se fait par perfusion de deux heures, le patient est gardé en observation une à deux heures après (50, 72).

**Adalimumab Humira®** : il s'agit d'un Ac monoclonal humain recombinant.

Il est recommandé de l'utiliser en association au MTX, cependant il peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX. Le patient s'auto-injecte les doses après une formation et si les médecins estiment que le patient en est capable. Les doses sont de 40 mg en une injection tous les quatorze jours (73).

**Etanercept Enbrel®** : il s'agit d'une protéine de fusion composée d'une part d'un fragment Fc d'une IgG humaine et d'autre part du récepteur p75 au TNF $\alpha$ .

Comme pour les produits précédents, il est recommandé d'utiliser cet anti-TNF $\alpha$  en association au MTX ou en monothérapie. La dose recommandée est de 25 mg à raison de deux fois par semaine, mais il est possible d'administrer une dose unique par semaine de 50 mg. Il est administré par injection sous cutanée (74).

**Certolizumab Cimzia®** : il s'agit d'un fragment Fab d'Ac humanisé recombinant conjugué à du polyéthylène glycol.

Comme vu précédemment, il doit être administré en association au MTX, ou en cas d'intolérance, seul.

La mise en place du traitement nécessite une dose de charge de 400 mg les semaines zéro, deux et quatre, puis une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines. Si la réponse clinique est bonne (réévaluation de l'efficacité du traitement au bout de douze semaines), on peut envisager la mise en place d'une dose unique, en sous cutané, de 400 mg toutes les 4 semaines.

Suite à une formation, ainsi qu'à l'avis positif du thérapeute, le patient peut s'auto-injecter son traitement (75).

**Golimumab Simponi®** : il s'agit d'un Ac monoclonal humain de type IgG1κ.

Il doit être utilisé en association au MTX. La posologie est une injection sous cutanée de 50 mg une fois par mois. Les injections suivantes devront se faire toujours à la même date. Il est possible pour le patient après formation et évaluation du thérapeute de s'auto-injecter le traitement (76).

### **3.2.1.2. Efficacité des anti-TNFα**

Les anti-TNFα sont des traitements ayant démontré un grand intérêt pour les malades, cependant plusieurs études ont cherché à déterminer s'ils représentent une réelle amélioration.

L'étude de Marcia et al. révèle que 60 % des malades présentent une diminution significative du DAS, de la VS et de la CRP, on observe de plus une diminution importante de la vitesse d'aggravation des scores radiographiques, malgré ces résultats un nombre non négligeable de patients sont non répondeurs et les améliorations cliniques ne seraient pas spectaculaires (77).

L'étude de Lanfant-Weybel et al. fait la distinction entre les cas de PR avérées et les cas de PR récentes et compare le traitement par anti-TNFα associé au MTX versus

MTX seul, dans les deux cas, les résultats montrent une amélioration clinique et structurale (78).

D'autres études nous montrent encore que les anti-TNF $\alpha$  ont un réel impact sur l'amélioration de l'état du patient et que les résultats sont plus intéressants dans le cadre d'un traitement précoce (79–81).

### 3.2.1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables des anti-TNF $\alpha$  sont nombreux, on retrouve le plus fréquemment :

- **Un risque infectieux** : dans l'organisme le TNF $\alpha$  joue un rôle important dans la défense de l'hôte contre les micro-organismes. Le risque de complications infectieuses n'est pas fréquent mais peut être très sévère. Chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ , le taux d'infections sévères est un peu plus élevé (82).  
Il s'agit de réactivation d'un certain nombre d'infections spécifiques bactériennes (tuberculose), virales (hépatite B, C, zona (83), VIH) ou fongiques (50). La réactivation de la tuberculose semble être plus importante avec l'Infliximab.
- **Un risque néoplasique** : le TNF $\alpha$  joue également un rôle dans la surveillance anti-tumorale. Les anti-TNF $\alpha$  pourraient ainsi être à l'origine du développement de tumeurs, plus particulièrement des lymphomes (50).
- **Une auto-immunité** : ces phénomènes sont rares mais on a pu observer chez des patients l'apparition d'Ac anti-Infliximab, anti-Etanercept, anti-Adalimumab ; également des Ac anti-ADN induisant des cas de lupus iatrogénique ou encore des poussées de sclérose en plaque dues à une démyélinisation (50).
- **Une aggravation de l'insuffisance cardiaque**. On évite l'initiation du traitement en cas d'insuffisance cardiaque de stade III ou IV, et on stoppe le traitement en cas d'aggravation (50).

### **3.2.1.4. Mise en place du traitement**

Les anti-TNF $\alpha$  sont des produits à risque infectieux et néoplasique nécessitant une surveillance étroite, le thérapeute devra faire un bilan pré-thérapeutique où il cherchera les éventuelles contre-indications, absolues et relatives.

On effectue un dépistage de la tuberculose : interrogatoire, radiographie du thorax, intradermo-réaction à la tuberculine. On effectue une recherche de foyer infectieux, un dépistage d'insuffisance cardiaque ou de maladie démyélinisante, également un hémogramme, un dosage des transaminases, une sérologie virale ainsi qu'une recherche d'Ac anti-ADN (50).

## **3.2.2. Les anti-récepteurs aux interleukines**

### **3.2.2.1. Anti-IL1**

Anakinra Kineret® : il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Ce produit est un médicament disponible en officine, nécessitant une prescription initiale hospitalière, une ordonnance d'exception réservée à un médecin spécialiste pour une durée maximale de six mois. Ce biomédicament a pu montrer une action rapide ainsi qu'une efficacité en association au MTX (84), il semble cependant que son action soit restée inférieure à celle des autres biothérapies (85).

La posologie est d'une injection par jour de 100 mg en sous-cutané. Le patient peut s'auto-injecter le produit.

Ce produit nécessite une conservation entre +2 et +8°C.

L'Anakinra présente des effets indésirables similaires aux anti-TNF $\alpha$  : risque d'infections, risque néoplasique, immunogénicité ainsi qu'un risque d'atteinte hépatique (50, 86).

### **3.2.2.2. Anti-IL6**

Tocilizumab RoActemra® : il s'agit d'un Ac humanisé, une IgG1, fixant le récepteur aux IL-6. Ce biomédicament est différent des autres par le fait qu'il semble aussi efficace que le MTX lorsqu'il est utilisé seul. On privilégie donc ce produit en cas de

nécessité de monothérapie (66). En effet le Tocilizumab a montré une importante amélioration de la douleur du patient et une baisse de l'activité de la pathologie, lorsqu'il est utilisé seul. On retrouve des données similaires en association avec le MTX (85).

Ce produit est un médicament de la réserve hospitalière, administré en perfusion intraveineuse de 8 mg/kg une fois toutes les quatre semaines. Ce produit appartient à la chaîne du froid.

Ses effets indésirables sont un risque d'infection (particulièrement des voies respiratoires supérieures), une hypercholestérolémie, une immunogénicité, des troubles cutanés (87), des troubles hématologiques (88).

### **3.2.3. Autres biothérapies**

#### **3.2.3.1. Anti-lymphocyte B**

Rituximab Mabthera® : il s'agit d'un Ac monoclonal chimérique fixant de façon spécifique le récepteur CD20 des LcB, induisant alors leur apoptose.

Le Rituximab n'est pas un traitement de première intention dans la PR, il est utilisé en cas d'échec au MTX et aux anti-TNF $\alpha$ . Il peut également être envisagé dans certains cas difficiles, antécédent de cancer ou de lymphome, tuberculose latente, antécédent de sclérose en plaque (66). Il est administré à raison de deux injections intraveineuses en perfusion de 1 g chacune (à quinze jours d'intervalle).

Ce traitement a montré une amélioration significative des symptômes de la PR, ainsi qu'un retard de sa progression (89).

Ce produit peut entraîner des réactions allergiques et une augmentation du risque infectieux, suite à l'injection. On réalise ainsi un bilan pré-thérapeutique avant la mise en place du médicament comprenant une recherche d'antécédents de maladie chronique, d'infections sévères, de cardiopathie (50, 70).

### **3.2.3.2. Anti-lymphocyte T**

Abatacept Orenzia® : ou CTLA4 est une protéine de fusion mimant l'Ag4 cytotoxique associé aux LcT. Il inhibe ainsi les voies de costimulation entre les CPAg et les LcT.

L'Abatacept réduit de manière significative l'activité de la maladie, en effet il a montré, en association au MTX, une efficacité comparable à celles des anti-TNF $\alpha$  et du Tocilizumab eux-mêmes en association au MTX (85, 90).

Il est administré par injection intraveineuse en perfusion à la dose de 10 mg/kg toutes les quatre semaines. Ce produit est un médicament de la réserve hospitalière.

La tolérance est relativement bonne malgré un risque d'infection des voies respiratoires supérieures (50, 70).

### **3.2.4. Perspectives thérapeutiques**

Certaines situations dans la PR posent encore problème, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, et justifient le besoin de nouveaux médicaments. Certaines thérapies sont déjà en cours de développement (anti-JAK, anti-IL15, anti-IL6, biosimilaires...) (66).

L'une des stratégies est de cibler les petites molécules de signalisation intercellulaire.

Le Tofacitinid est un inhibiteur des JAK (Janus Kinase) 1 et 3, tyrosine kinases intervenant dans le syndrome inflammatoire en produisant différentes cytokines.

Ce médicament a été approuvé par la US FDA (United States Food and Drug Administration) dans les cas de PR modérément à sévèrement actives en cas d'échec aux autres thérapeutiques. En Europe, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament n'a pas validé l'autorisation de mise sur le marché de ce produit, du fait de son rapport bénéfice risque insuffisant (risque d'infections, cancer, perforations gastro-intestinales, troubles hépatiques et lipidiques) (91, 92).

La recherche se penche également sur les produits excréation-sécrétion émis par les helminthes. Ces produits sont des glycoprotéines que l'on retrouve dans la circulation sanguine d'un hôte infecté par un parasite. Ils modulent la réponse du système immunitaire et permettent la persistance du parasite chez l'hôte.

Comme expliqué précédemment, on a pu constater chez des modèles animaux qu'une helminthose améliore la gravité d'une PR. Dans chaque cas, la réduction de la sévérité de la maladie se fait par modulation de l'équilibre des cytokines pro et anti-inflammatoire, ce qui correspond à une baisse du TNF $\alpha$  et d'IL-17.

ES-62 est un de ces produits qui in vitro permet de mimer l'effet des helminthes lors d'une réelle infection. Il cible et antagonise l'IL-17, révélant sa capacité anti-inflammatoire. Ces parasites représentent donc un grand intérêt pour concevoir de nouveaux médicaments reproduisant l'activité d'ES-62 (14).

## **4. Thérapies en voie locale**

De la même manière que les traitements symptomatiques et les traitements de fond, les traitements locaux permettent une antalgie, une action anti-inflammatoire et un ralentissement de l'évolution de la pathologie (2).

Il existe différentes techniques, invasives, dont le choix dépendra de l'avancée de la pathologie, de l'efficacité du traitement de fond et de la douleur ressentie par le patient.

### **4.1. Ponctions articulaires**

Des ponctions évacuatrices, en particulier sur les grosses articulations, doivent être réalisées chaque fois que nécessaire. Elles consistent à prélever du liquide articulaire, provoquant un soulagement mécanique presque immédiat (48, 50).

### **4.2. Infiltrations**

En cas d'inflammation persistante, le clinicien peut proposer au patient de réaliser une infiltration intra-articulaire de corticoïdes, ou péri-articulaire en cas, par exemple, de ténosynovite. Cette intervention est préconisée pour les grosses articulations telles que le genou ou la hanche. Il devra utiliser un corticoïde retard, tel que l'Hexatrione®, pour que l'action soit la plus longue possible dans le temps.

Le spécialiste devra limiter le nombre d'infiltrations (au maximum trois à quatre par an) pour limiter le passage systémique des corticoïdes (2, 57).

### **4.3. Synoviorthèses**

La synoviorthèse consiste à injecter, dans une articulation donnée, un produit destiné à détruire la membrane synoviale, et ainsi freiner la progression du pannus synovial. Cette intervention est réalisée par un médecin spécialiste dans le cadre d'une inflammation persistante après une infiltration.

On utilise un produit chimique, l'acide osmique (aujourd'hui plus utilisé du fait de sa toxicité) ou des radio-isotopes (Erbium, Rhénium, Yttrium), l'injection sera suivie d'une injection d'Hexatrione® qui permet de limiter la sensation douloureuse. L'articulation devra impérativement être mise au repos les jours suivants.

Ce geste est efficace plusieurs mois, le temps de la reconstitution de la membrane synoviale (2, 47, 57).

#### **4.4. La chirurgie**

Lors d'une aggravation des symptômes, de la douleur et lorsque le traitement ne soulage plus suffisamment le patient, une chirurgie peut être envisagée. Dans ce contexte, il s'agit d'un geste délicat du fait de la pathologie inflammatoire sous-jacente, de la fragilité osseuse et de la baisse d'immunité.

Une équipe multidisciplinaire doit prendre en charge le patient : médecin traitant, rhumatologue, chirurgien orthopédiste.

A un stade précoce de la PR, on procède à une synovectomie (ou à une ténosynovectomie si les tendons sont atteints) qui consiste à éliminer le pannus par une intervention chirurgicale.

A un stade plus avancé de la maladie, on procède à une arthroplastie prothétique (au niveau de la hanche, genou, coude, épaule, cheville) qui consiste à remplacer totalement une articulation atteinte. On effectue également des arthrodèses, opération visant à fixer une articulation (poignet, cheville, rachis, articulations de la main) (2, 57).

## **5. Suivi du polyarthritique**

Une prise en charge globale de la PR doit être proposée au malade, en y intégrant le traitement médicamenteux et non médicamenteux, l'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités, ainsi qu'un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel ou encore une réadaptation fonctionnelle (66).

Ce suivi complet du patient doit se faire sur deux plans : le plan médical et le plan psychologique.

### **5.1. Suivi médical**

#### **5.1.1. Surveillance du malade**

Un suivi étroit associé à une adaptation rapide du traitement, réalisés conjointement par le médecin traitant et le rhumatologue, favorisent un meilleur pronostic pour le malade et une prise en charge optimale.

Le thérapeute doit évaluer l'activité de la pathologie (calcul du DAS), rechercher la présence de manifestations extra-articulaires (ténosynovites, nodules rhumatoïdes, vascularite, syndrome sec, syndrome de Raynaud...), mesurer l'évolution structurale (radiographies des mains, poignets, pieds...) et apprécier le degré de réponse et de tolérance au traitement.

Il est recommandé de suivre l'activité de la PR tous les mois lors de la première année, lors d'une phase de poussée, ou encore lors d'un changement de traitement, jusqu'à la stabilisation de la phase inflammatoire, puis tous les trois à six mois.

On recommande également un suivi radiologique tous les six mois pendant trois à cinq ans, puis de manière plus espacée mais régulière.

On évalue l'impact du handicap fonctionnel tous les ans (à l'aide du score HAQ) (31, 37, 57).

On conseillera au patient de se munir d'un carnet de surveillance, riche en informations ; également utile aux soignants pour retrouver rapidement l'historique thérapeutique du patient (2).

### **5.1.2. Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses**

Il est important d'évoquer les thérapies non pharmacologiques dans le cadre du suivi du patient, en effet il est au centre d'une équipe soignante composée de professionnels de santé avec des compétences différentes. Chaque soignant intervient à un étage défini de la pathologie.

La prise en charge non médicamenteuse est donc paramédicale et se fait en parallèle de la prise en charge médicamenteuse. Elle permet la rééducation et la réadaptation fonctionnelle du patient. Les objectifs sont à nouveau de diminuer la douleur, prévenir les déformations, une mobilisation et une stabilisation articulaire et musculaire. On prévient ainsi le handicap des patients.

Dans un premier temps, on apprend au patient les bons gestes, on lui explique l'importance d'une activité physique adaptée, on propose également l'utilisation d'orthèses. Dans une PR avancée, on cherche à maintenir le plus possible l'autonomie (2), (48), (15).

#### **5.1.2.1. Réadaptation fonctionnelle**

La douleur globale, l'impact fonctionnel et la baisse de la qualité de vie, engendrés par la destruction articulaire progressive, sont à l'origine d'une invalidité et par conséquent d'un handicap réel. Les patients doivent faire face à des difficultés concernant les activités de la vie quotidienne, sociales et professionnelles.

Deux types d'invalidités touchent les patients :

- Le handicap gestuel principalement dû à l'atteinte des mains
- Le handicap locomoteur dû à l'atteinte des membres inférieurs

La réadaptation fonctionnelle va permettre au patient de prévenir les déformations, de garder un bon capital musculaire et, de par la mobilité des articulations, de lutter contre l'enraidissement ; le maintien du mouvement est bénéfique.

#### L'éducation gestuelle du patient :

Cette rubrique concerne avant tout l'ergothérapie qui rééduque, réadapte et procure au patient une éducation gestuelle dont le but est d'apprendre la protection articulaire pour optimiser son autonomie au sein de son environnement.

Il a à sa disposition des aides techniques, appareillages, conseils. Il sera important de les mettre en place le plus tardivement possible pour ne pas mettre au repos une articulation qui n'en aurait pas besoin.

#### L'appareillage :

L'orthopédie est très bénéfique pour les patients, on recommande le port d'orthèses dans un but antalgique, fonctionnel ou correctif, surtout au moment des poussées inflammatoires. Il existe des orthèses, de repos ou de fonction, en série ou faites sur mesure pour le patient.

#### La rééducation :

Le but de cette technique est de prévenir les déformations, dans l'intérêt du patient, elle sera mise en place le plus tôt possible.

Elle fait intervenir le kinésithérapeute dont le but est de restaurer le mouvement et la fonction. Il utilise des techniques appropriées telles que les massages, la mobilisation (marche, transfert) ou la physiothérapie qui permettent au patient de retrouver un meilleur usage de ses fonctions articulaires et musculaires.

Cette thérapeutique sera à bannir lors des phases de poussées où l'on recommandera au patient du repos.

Toutes ces actions éviteront un coût médico-économique important pour la société, conséquence des multiples atteintes de la pathologie (hospitalisation, pose de prothèse...) (50, 93, 94).

### **5.1.2.2. La pédicurie-podologie**

Cette discipline traite les pathologies bénignes du pied, en sachant que les atteintes du pied sont fréquentes chez les polyarthritiques. Le pédicure-podologue propose de soigner les zones douloureuses de frottements ou de conflits, ou propose de l'orthoplastie : orthèses pour orteils ou orthèses plantaires destinées à corriger la statique, le déséquilibre et à soulager.

En dehors du traitement physique, d'autres thérapies peuvent soulager le patient, notamment la phytothérapie, l'homéopathie, la diététique ; domaine où le pharmacien a un rôle capital à jouer.

### **5.1.2.3. Les soins bucco-dentaires**

Il est très important que les patients atteints de PR aient une hygiène dentaire rigoureuse car les liens entre parodontopathie et PR sont très étroits.

Le chirurgien-dentiste devra également rechercher tous foyers infectieux latents, pour éviter toutes complications avec le traitement. Une antibioprophylaxie pourra être proposée au patient en cas d'intervention dentaire (22), (53).

## **5.2. Approche psychologique**

Etre traité pour une PR suscite un retentissement psychologique certain et peut parfois nécessiter une prise en charge par un professionnel : psychologue, psychiatre, assistante sociale.

Le déclenchement de la maladie est souvent précédé d'un trouble émotionnel qui se trouve par la suite associé à une diminution des capacités motrices.

A l'annonce du diagnostic, il est important que le clinicien accorde beaucoup de temps à son patient que ce soit pour expliquer la maladie, les traitements ou pour répondre à ses questions.

La prise en charge psychologique du polyarthritique est multidisciplinaire, le patient doit se sentir écouté, compris pour que les conditions de prise en charge soient les meilleures (50, 93).

## **Partie III : Education thérapeutique du malade par le pharmacien d'officine**

# 1. Education thérapeutique

## 1.1. Définition

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini le terme d'éducation thérapeutique (ETP) dans un rapport publié en 1998. Elle est définie comme un ensemble d'« *activités éducatives essentielles à la gestion des pathologies, gérées par des soignants formés de façon appropriée dans le domaine de l'éducation, conçues pour aider un patient à gérer son traitement et prévenir les complications évitables, tout en maintenant ou en améliorant sa qualité de vie* » (95). Dans ce rapport, l'OMS propose la mise en place d'un programme de formation pour permettre aux professionnels de santé d'acquérir des compétences afin d'aider les patients à prendre en charge leur maladie chronique.

Ce rapport fait suite à l'observation que moins de 50 % des patients suivent correctement leur traitement du fait d'une mauvaise information concernant leur maladie et du peu d'assistance dont ils bénéficient en matière de gestion du traitement (95).

A partir de cette définition, la HAS établit que l'ETP permet au patient d'acquérir et de maintenir une compétence d'auto soin et d'adaptation. Elle doit être proposée au patient et peut également être proposée à ses proches pour les impliquer dans l'aide à la gestion de la maladie.

Il est important que l'ETP s'intègre parfaitement à la stratégie thérapeutique mise en place, en particulier s'il s'agit d'une maladie chronique telle que la PR.

La HAS propose une planification en quatre étapes (Figure 30), ainsi qu'un schéma de mise en place plus détaillé (Annexe 2). La coordination entre les différents acteurs, professionnels de santé, devra être maximale pour permettre au patient d'être pris en charge de façon globale ; ils devront par ailleurs faire preuve d'une grande écoute pour aider au mieux le patient (96).

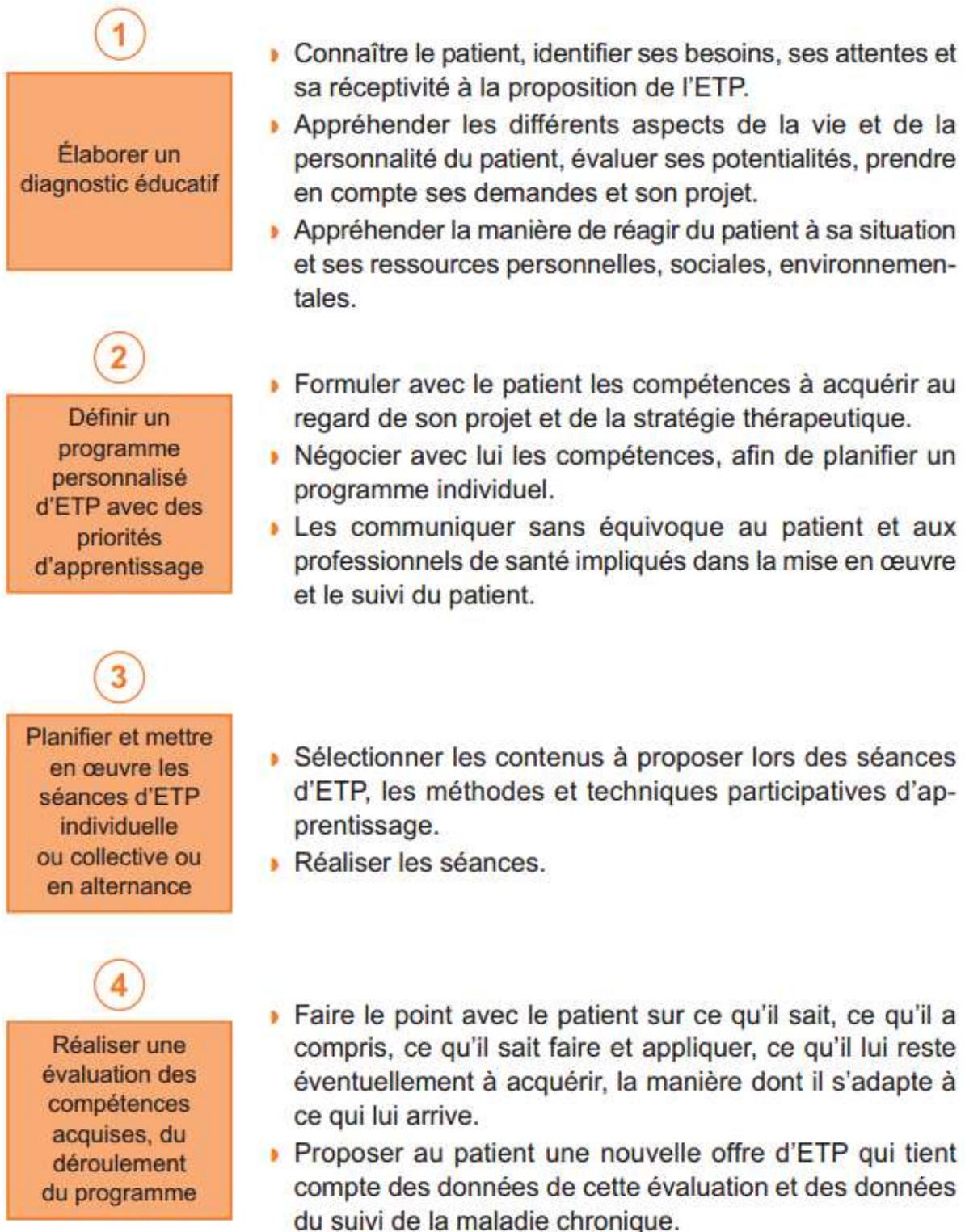


Figure 30 : recommandations de la HAS sur la planification de l'ETP (96)

## **1.2. La place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique**

La place occupée par le pharmacien d'officine a considérablement évolué ces dernières années, en axant l'exercice de ce dernier sur des actions de santé publique, ainsi que sur une offre de soin personnalisée pour les patients. A l'heure actuelle, le pharmacien a réussi à se faire une place dans le parcours de soin du patient.

### **1.2.1. La loi HPST**

La loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 a profondément remanié la prise en charge des patients en donnant la priorité aux soins de premiers recours, permettant ainsi une meilleure organisation des soins et une meilleure collaboration entre les professionnels de santé.

Les soins de premiers recours correspondent aux actions de prévention, éducation, dépistage, diagnostic, traitement, surveillance et suivi, ils sont à l'origine d'une prise en charge globale (97).

Du fait de sa présence constante sur le territoire, ainsi que de l'accès sans contrainte pour les patients à la pharmacie d'officine, le rôle du pharmacien est de délivrer un conseil de premier recours. Il est le professionnel de santé que les patients voient le plus souvent, il devient ainsi un filtre prenant la décision d'adresser ou non le patient au professionnel de santé le plus indiqué (97).

L'article 38 de la loi HPST attribue au pharmacien huit nouvelles missions. Ils peuvent dès lors « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients » (98).

Il s'agit d'une réelle opportunité pour appuyer la légitimité du pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé.

### **1.2.2. Le pharmacien d'officine vu par les Français**

En 2008 une étude Ipsos (institut de sondage français), demandée par l'Ordre des pharmaciens, a été réalisée dans le but de connaître la vision du grand public sur le pharmacien d'officine. Il en ressort que les Français apprécient la proximité ainsi que le rôle de conseil du pharmacien. Il est perçu comme une protection à part entière face aux risques potentiels des médicaments. La conclusion de cette enquête est que le pharmacien d'officine possède un rôle social allant au-delà du strict domaine des produits pharmaceutiques (99).

L'Ordre des pharmaciens a réalisé une seconde enquête en 2009 : « image et attachement des Français à la profession de pharmacien », qui nous révèle que pour la quasi-totalité des personnes interrogées, les pharmacies sont faciles d'accès, le pharmacien est le professionnel de santé avec lequel ils ont le plus de contacts, juste derrière le généraliste, et que le pharmacien est un professionnel de santé indispensable (100).

En conclusion de ces deux études, le pharmacien, de par sa proximité et sa connaissance des médicaments, possède une place de choix pour exercer son devoir de santé publique.

### **1.2.3. Le pharmacien au cœur de l'ETP**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ETP est un ensemble coordonné d'activités d'éducation animées par des professionnels de santé avec des patients atteints d'une pathologie chronique.

Pour devenir acteur d'ETP, le pharmacien peut faire appel à différents partenaires tels que les ARS (Agence Régionale de Santé), l'URPS pharmaciens (Union Régionale des Professionnels de Santé), les réseaux de soins, ou encore les maisons de santé (101, 102).

En matière d'ETP, les principaux rôles du pharmacien sont (103) :

- Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage
- Aider le patient à comprendre sa maladie et ses traitements
- Promouvoir le bon usage du médicament
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments
- Aider les patients à l'apprentissage de l'auto-surveillance
- Soutenir et accompagner le patient.

A l'officine, le pharmacien a la possibilité de recevoir son patient lors d'entretiens, dans un espace de confidentialité.

Si aujourd'hui l'ETP fait partie intégrante des nouvelles missions du pharmacien d'officine, en ce qui concerne la PR, c'est le rhumatologue et le médecin généraliste qui sont au cœur du réseau. Le pharmacien doit s'imposer pour apporter ses compétences et prendre sa place au sein de l'équipe soignante.

## **2. Le polyarthritique à l'officine**

### **2.1. Pourquoi s'adresser à son pharmacien ?**

Le rôle du pharmacien ne se limite pas seulement à la dispensation des traitements. En effet l'étude de Landry et al. nous révèle que lorsqu'un patient atteint de PR s'adresse à son pharmacien, il est à la recherche d'informations relatives aux traitements non médicamenteux (homéopathie, phytothérapie), à la diététique, au matériel médical, à l'orthopédie. Il s'agit, toujours selon cette étude, des domaines où le pharmacien estime avoir les compétences nécessaires à la bonne prise en charge du malade.

Le pharmacien est le professionnel de santé que les patients voient le plus souvent, au moins une fois par mois, il connaît son patient, parfois sa famille et a une vue d'ensemble de sa vie.

D'autres domaines sont importants, tel que le soutien psychologique où le pharmacien peut se sentir moins à l'aise. Les pharmaciens estiment avoir peu de connaissance en matière d'association de malade ou d'aide sociale (104). Le devoir de formation continue et obligatoire peut résoudre ces lacunes ressenties par certains confrères.

D'autres études ont montré que dans le cadre de la PR, le pharmacien améliore le bon usage du médicament (prévention d'effets secondaires) et l'observance des patients (105, 106).

### **2.2. Les entretiens pharmaceutiques**

Le rhumatologue et le médecin traitant vont coordonner l'éducation thérapeutique du polyarthritique. Dans ce cadre et de son côté à l'officine, le pharmacien peut proposer au patient un entretien pharmaceutique.

### 2.2.1. Règlements

Le principe des entretiens est que « *le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades* ». Le pharmacien intervient dans l'initiation, le suivi, l'observance et l'évaluation du traitement. Ces entretiens doivent être confidentiels et se dérouler dans un espace isolé. Le pharmacien doit, avant toute chose, s'assurer d'avoir le consentement du patient.

La notion d'entretien pharmaceutique s'est développée suite à la loi HPST, il s'agit d'un moyen intéressant pour le pharmacien de prodiguer une éducation thérapeutique. L'assurance maladie a proposé une réglementation ainsi qu'une rémunération pour les pharmaciens, d'abord en 2013 sur le thème des anti-vitamine K, puis en 2014 sur le thème de l'asthme (107).

### 2.2.2. Mise en pratique à l'officine

A partir de ces deux modèles, on peut imaginer la mise en place d'entretiens à l'initiative du pharmacien, en élargissant les thèmes aux pathologies les plus fréquentes ou aux pathologies nécessitant un traitement complexe comme la PR.

Dans le cadre de cette thèse, un travail de documentation à destination du pharmacien et servant de base au déroulement de ces entretiens a été réalisé (Annexe 3).

Pour se faire, le pharmacien doit suivre une chronologie :

- **Prise de rendez-vous** : le renouvellement d'ordonnance peut être l'occasion de proposer au patient un bilan d'une vingtaine de minutes concernant la PR et ses traitements. Le pharmacien explique au patient le déroulement de l'entretien et fixe avec lui un rendez-vous. Le patient pourra, s'il le souhaite, être accompagné par un membre de sa famille ; cela peut être bénéfique s'il s'agit du soignant.

Il sera intéressant de lui demander de ramener ses derniers bilans sanguins pour les examiner et les interpréter avec lui.

- **Préparation du pharmacien** : il est important de bien connaître le patient. Le pharmacien doit pour cela se replonger dans son historique, établir la liste de ses traitements (traitement de fond et ponctuels). Il peut par ailleurs contacter le médecin généraliste ou le rhumatologue pour obtenir plus d'informations.
  
- **Accueil du patient** : à son arrivée le patient peut être angoissé à l'idée de parler de sa maladie, il est important de le mettre à l'aise dans l'espace de confidentialité et de le rassurer.
  
- **Rappel sur la pathologie** : pour débiter son propos, le pharmacien doit placer le contexte. Expliquer vulgairement le développement de la PR, ses causes et ses conséquences peut être intéressant pour le patient. Le pharmacien peut s'aider de documentations ou de schémas. Cela permet une transition vers le cas du patient.
  
- **Questionnaire** : le pharmacien procède ensuite au remplissage du questionnaire, il aborde avec le patient son état général, son traitement et l'impact de sa pathologie sur son quotidien.  
 Le pharmacien peut s'aider d'échelles de mesure pour évaluer l'adhésion du patient à son traitement. Le test Moriski-Green permet aux professionnels de santé de se faire une opinion sur l'observance du patient (108).  
 Le pharmacien peut également proposer au patient de remplir un HAQ, pour évaluer son handicap et lui proposer des solutions ou des aides qui pourraient lui convenir. (Annexe 1)
  
- **Bilan du traitement** : le pharmacien doit se concentrer sur le traitement de fond du patient, il n'est pas nécessaire de faire une liste exhaustive des traitements disponibles. Par exemple, si le patient est sous MTX et que son bilan est stable, il n'est pas utile d'évoquer les biothérapies. Il doit rappeler le bon usage : les posologies, les modes de prise, les effets indésirables possibles, les CI, le suivi nécessaire.  
 Le pharmacien doit évoquer la corticothérapie, en effet il sera probable que le patient soit face à une poussée et soit mis sous corticoïdes. De même il doit

expliquer la bonne utilisation des antalgiques et des anti-inflammatoires pour que le soulagement du patient soit maximal.

- **Questions** : le pharmacien doit demander au patient s'il aurait éventuellement d'autres interrogations et essaye de lui répondre au mieux. Il peut lui remettre des documentations, en effet le patient ne peut retenir toutes les informations qui ont été données, cela lui permet de pouvoir les retrouver facilement.  
L'entretien peut être l'occasion de proposer au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique (DP) pour que son suivi soit maximal.
  
- **Synthèse** : après le départ du patient, le pharmacien doit faire un bilan de l'entretien. Le patient connaît-il bien ses traitements, leur utilisation est-elle optimale, la pathologie est-elle stabilisée, quel est l'état d'esprit du patient ?  
En fonction de ces réponses et de ses conclusions, le pharmacien peut transmettre les informations au médecin traitant ou au rhumatologue.  
Pour être optimal, l'entretien doit durer de vingt à trente minutes, pour que le patient soit le plus attentif et pour que le pharmacien puisse continuer ses tâches habituelles par la suite.  
Le pharmacien peut estimer qu'un deuxième rendez-vous est nécessaire.

### **2.2.3. Les associations de patients**

Comme nous l'avons vu précédemment la prise en charge de la PR demande une dimension psychologique importante. Le pharmacien a la possibilité de mettre en relation son patient avec des associations de patients. L'entretien pharmaceutique peut être l'occasion de les évoquer.

Concernant la PR, plusieurs associations existent :

- ANDAR : Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde.  
<http://www.polyarthrite-andar.com/>
  
- AFPric : Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. <http://www.polyarthrite.org/>

L'association possède une antenne dans le Nord-pas-de-Calais située à Haubourdin.

- AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale.  
<http://www.aflar.org/>
- KOURIR : association arthrite juvénile idiopathique et maladie rhumatismale de l'enfant. <http://www.kourir.org/>

### **3. Le conseil du pharmacien**

La dispensation médicamenteuse, le bon usage du médicament, le conseil et l'assurance de l'observance et de la compréhension du patient sont les domaines d'expertise du pharmacien, nécessaires dans la prise en charge globale du polyarthritique.

A travers ses conseils, le pharmacien réalise une éducation thérapeutique.

#### **3.1. Conseils liés au traitement**

##### **3.1.1. Prise en charge de la douleur**

La douleur est le symptôme le plus important et le plus difficile à supporter dans une PR. Différents types de douleurs sont présentes : douleurs inflammatoires (réveils nocturnes, gonflements articulaires, dérouillage matinal), douleurs séquellaires (blocages articulaires, douleur à l'effort), douleurs neuropathiques (dont l'origine est nerveuse). Pour mettre en place une stratégie de prise en charge de la douleur, il faut tenir compte de l'état général du patient (asthénie, état psychologique...).

On peut par ailleurs conseiller au patient de prévenir ses douleurs par la prise d'antalgique précédant une activité qui pourrait engendrer de la douleur (réadaptation, déplacements...) (109).

Le médicament n'est pas le seul élément pour soigner la douleur, la stratégie de prise en charge repose sur trois axes :

- Prise en charge médicamenteuse : antalgiques, anti-inflammatoires
- Prise en charge physique : l'activité physique est essentielle pour remuscler et stabiliser une articulation (en tenant compte de la capacité physique du patient)
- Prise en charge psychologique (109).

D'autres possibilités existent comme les médecines alternatives type balnéothérapie, hypnose ou acupuncture.

### **3.1.2. Gestion des poussées inflammatoires**

Un patient sur deux déclare subir au moins une poussée inflammatoire par mois (109), avec les lourdes répercussions sur le quotidien qui en découlent. La plupart du temps, le patient ne l'évoque pas lors de la consultation, par manque d'informations. Le rhumatologue et le médecin traitant ne sont pas conscients de leur fréquence.

Le patient, à la consultation, se trouve parfois noyé par la quantité d'informations et peut passer à côté des notions de reconnaissance d'une poussée inflammatoire. Il est capital d'enseigner ces informations au malade, la dispensation au comptoir peut être l'occasion de refaire le point avec le patient sur son traitement symptomatique.

L'objectif est un ajustement du traitement symptomatique à l'appréciation du patient (109).

#### Traitement de la poussée :

Les AINS seront utilisés en première intention, en prise matinale pour limiter les douleurs matinales ou le soir pour les douleurs nocturnes. L'idéal est de privilégier une forme à libération prolongée.

En cas d'échec ou de CI aux AINS, le médecin prescrira au patient une corticothérapie par voie orale. On favorise un corticoïde à demi-vie courte, comme vu précédemment, c'est-à-dire, la Prednisone. La corticothérapie devra être instaurée à la posologie minimale efficace, on recommande de commencer à 0,2 mg/kg/j (au maximum 20 mg/j), et pour une durée minimale utile (57).

Si le patient n'est pas soulagé, on lui expliquera comment augmenter la dose de corticoïde en fonction du protocole instauré par le rhumatologue, ou comment diminuer la dose de façon progressive (voir Partie II, La corticothérapie dans la PR).

Pour aider le patient à gérer ses poussées inflammatoires, il est possible de rédiger un plan de posologie qui sera remis au patient qui pourra le consulter à sa guise (Tableau 9). Le patient devra bien entendu continuer son traitement de fond en parallèle.

**Tableau 9 : exemple de plan de posologie lors d'une poussée inflammatoire chez une femme de 60kg**

Médicament	Matin	Midi	Soir	Coucher	Remarques
Paracétamol 1g					1 comprimé si douleur, prises espacées de 6h, au maximum 4g/24h
Kétoprofène LP 100mg	1		1		En première intention, prise aux repas. Adaptation du moment de prise en fonction de l'horaire d'apparition des douleurs
Prednisone 5mg	2				Si Kétoprofène inefficace, commencer par 12mg le matin. Diminution progressive de 1mg par semaine une fois la période de poussée inflammatoire terminée (à déterminer avec le rhumatologue)
Prednisone 1mg	2				

Le patient peut également utiliser des orthèses de repos pendant la phase de poussée, ainsi que des poches de glace à appliquer localement pour calmer les douleurs.

### **3.1.3. Bon usage des médicaments**

#### **3.1.3.1. Les AINS**

Comme vu en Partie II, les AINS sont utilisés pour leur action antalgique et anti-inflammatoire (diminution de la douleur, du gonflement et de la raideur articulaire). Le rhumatologue les prescrit en appoint de la corticothérapie et du traitement de fond car ils permettent un soulagement rapide. Leur action symptomatique ne justifie pas une utilisation au long cours, le patient devra en être conscient et n'utiliser ces médicaments que lorsque cela est justifié.

Ces produits devront être prescrits à la posologie minimale efficace et à la durée la plus brève possible. Le prescripteur devra évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, HTA, consommation de tabac, diabète, dyslipidémie, antécédent d'ulcère gastroduodéal). Il peut être

nécessaire d'ajouter un inhibiteur de la pompe à protons pour prévenir les effets indésirables digestifs (57).

Le pharmacien doit rappeler au patient :

- De toujours prendre son AINS au moment d'un repas. S'il doit sauter un repas, il saute ou décale la prise.
- De discuter avec son médecin de l'efficacité de son AINS, le panel disponible est important et l'efficacité de chaque AINS diffère en fonction des patients.
- D'éviter de consommer des AINS en libre accès à l'officine. En effet l'ibuprofène existe sous de nombreuses formes différentes (Advil®, Advilcaps®, Ergix®, Ibuprofène conseil, Nurofen®, Spedifen®, Upfen®...) ainsi que l'Acide acétylsalicylique (Aspirine UPSA®, Aspro®...) (110). S'ils sont associés, les AINS vont voir leurs effets indésirables cumulés.

### **3.1.3.2. Les corticoïdes**

En cas de forte poussée inflammatoire, une corticothérapie sera indispensable, malheureusement il s'agit de produits dont les effets indésirables sont importants, le patient doit être formé à leur bon usage.

Pour prévenir les complications métaboliques et osseuses, le patient devra suivre quelques règles hygiéno-diététiques.

Il doit adapter son régime en limitant les apports de sel, de sucre et de graisse pour éviter les prises de poids trop importantes, délétères pour les fonctions cardiovasculaires et pour les articulations. Le pharmacien peut lui conseiller de se tourner vers des graisses végétales riches en acides gras polyinsaturés (huile de noix, huile d'olive...) et d'éviter les graisses animales. De consommer des fruits, des légumes, du poisson, et d'éviter les plats industriels riches en sel.

Pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite, on conseille au patient de pratiquer une activité physique régulière, adaptée, qui permet d'augmenter la densité minérale

osseuse, de s'exposer au soleil pour prévenir une éventuelle carence en vitamine D, ainsi que des apports suffisants en calcium (produits laitiers).

S'il est nécessaire, un traitement pourra être mis en place, on instaure un bisphosphonate ainsi qu'une supplémentation en vitamine D (57).

Au quotidien, le patient doit prendre son corticoïde le matin pour ne pas perturber le cycle circadien (pic de cortisol vers huit heures du matin), au moment du repas car du fait de son action anti-inflammatoire, on retrouve des risques d'ulcères gastriques ; l'ajout d'un inhibiteur de la pompe à protons ne sera pas systématique.

### **3.1.3.3. Les DMARDs**

En ce qui concerne les traitements de fond, l'observance est capitale pour atteindre la rémission ciblée.

Dans la plupart des cas, le patient est mis sous MTX. Le pharmacien doit s'assurer que le patient a bien saisi que la prise est hebdomadaire. Si le patient est mis sous Acide folique, et selon le protocole (tous les jours ou une fois par semaine), le pharmacien doit rappeler de ne pas prendre l'Acide folique le jour de la prise du MTX, sous peine d'une inefficacité.

Le patient doit savoir reconnaître les effets indésirables, en particulier les effets digestifs, pour que le médecin puisse évaluer la tolérance au produit. Il devra également être rigoureux dans son suivi : dosage des transaminases et numération formule sanguine.

### **3.1.3.4. Les biothérapies**

Le patient ne devra jamais stopper le traitement de fond associé à la biothérapie (MTX ou autre médicament). Si le patient est contraint d'augmenter le traitement symptomatique, il devra le signaler au rhumatologue qui pourra revoir la biothérapie. En cas de fièvre ou d'infection, l'injection à venir devra être repoussée. Il doit être

capable également de reconnaître les effets indésirables et les notifier pour que le spécialiste juge si le patient tolère bien le traitement.

Au moment de la première délivrance, et s'il s'agit d'un auto-traitement, le pharmacien doit revoir avec son patient les bonnes pratiques d'utilisation et d'auto injection :

Les biothérapies sont des produits nécessitant une conservation entre +2 et +8°C, le patient doit venir chercher son traitement à la pharmacie avec un sac isotherme, les stylos doivent rester au réfrigérateur. Avant une injection, le patient retire son stylo environ 15 minutes en amont, en y laissant les autres stylos.

L'injection se fait toujours à une date précise, selon le protocole du produit, cependant elle peut se faire n'importe quand dans la journée, sachant qu'après la douche la peau est propre ce qui évite les risques d'infection. Si le patient oublie de faire son injection, il doit la faire dès qu'il s'en rappelle et doit le notifier au rhumatologue.

Avant de faire l'injection, le patient doit s'assurer que le liquide dans le stylo est limpide et incolore, sinon il doit ramener le produit à la pharmacie.

Le patient se lave les mains, désinfecte la zone (ventre ou cuisse) à l'alcool, puis procède à l'injection en faisant un angle de 45° avec la peau. Il est important de piquer dans une zone où la peau est saine, sans lésion ou épaissement. Le patient doit toujours changer de zone d'injection.

Après l'injection, le patient ne recapuchonne pas la seringue pour éviter de se blesser et dépose directement tout le matériel dans un collecteur DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux). Ce collecteur est disponible chez le pharmacien et le patient peut lui ramener une fois plein (111).

De manière générale, il sera judicieux de conseiller au patient d'ouvrir un DP (dossier pharmaceutique) ce qui permettra à tout pharmacien de détecter de possibles CI.

Un plan de posologie pourra également être utile au patient pour une bonne observance et un bon usage des médicaments (Tableau 10).

Tableau 10 : exemple de plan de posologie avec le traitement de M. D. (Annexe 4)

Médicaments	Matin	Midi	Soir	Coucher	Remarque
Enbrel 50mg					Une auto injection toutes les 2 semaines
Telmisartan 80mg	1				
Indapamide LP 1,5mg	1				
Velmetia 50/1000mg	1		1		Prise en fin de repas
Gliclazide 60mg	1		1		Prise juste avant le repas. Ne pas prendre le comprimé si on saute un repas
Bisoprolol 5mg	1				
Clopidogrel 75mg	1				
Pantoprazole 40mg	1				Prise avant le petit-déjeuner

## 3.2. Conseils hygiéno-diététiques

### 3.2.1. Activité physique et fatigue

Comme vu précédemment, l'un des symptômes le plus compliqué à gérer au quotidien est l'asthénie. En effet la fatigue fait partie intégrante de la maladie, le patient la ressent en permanence, et d'autant plus lorsqu'il doit produire un effort.

L'inflammation, c'est-à-dire la poussée inflammatoire, fatigue de façon très marquée le patient. La première solution à cette asthénie est le contrôle de ces phases inflammatoires. La deuxième solution proposée, qui permet de gérer la fatigue sous-jacente, est l'activité physique.

Lorsqu'on parle de PR, conseiller une activité physique peut sembler paradoxale, mais les bénéfices qu'elle apporte sont notables :

- Elle améliore les capacités cardiaques.
- La sérotonine produite suite à l'activité physique est source de bonne humeur et de moral pour le patient.
- Elle favorise un renforcement des muscles soutenant les articulations.

- Elle lutte contre l'ostéoporose. Suite aux impacts subis lors d'une activité physique, l'os se redensifie.
- Elle améliore le transit intestinal en luttant contre la constipation.

On ne parle pas de sport mais d'activité physique modérée. Il est important de s'adapter aux capacités physiques du patient, ainsi qu'à ses envies, la notion de plaisir est très importante.

Le patient devra apprendre à respecter des phases de repos en cas de poussée inflammatoire. Il lui sera cependant possible de s'adapter, par exemple si les poignets sont en poussée, il pourra faire travailler ses genoux.

On recommande trente minutes d'activité quotidienne. Il est possible de les fractionner en plusieurs séances réparties sur la journée (20, 109).

### **3.2.2. L'alimentation**

Comme détaillé dans la partie I, l'alimentation et la nutrition en général tiennent une place incontestable dans la gestion de la maladie au quotidien. Cependant chaque patient est unique et son alimentation doit être sur mesure.

De manière générale, comme dans la population saine, on préconise aux patients d'avoir une alimentation équilibrée et variée pour couvrir l'ensemble des besoins en nutriments et préserver son capital santé. On leur recommande de ne faire ni d'excès, ni de restriction (109).

De nombreuses publications abordent le thème de l'alimentation dans le cadre d'une PR, et tendent à nous montrer que certains aliments sont à privilégier et d'autres à proscrire.

La présence de cytokines pro-inflammatoires dans la pathologie nous signale des conditions de stress oxydatif, situation conduisant à des lésions cellulaires. Les nutriments antioxydants sont des substances capables de minimiser l'oxydation, tels que les vitamines A, C, E, le zinc et le sélénium. L'étude de Silva et al. nous montre que la consommation quotidienne chez les personnes atteintes de PR en vitamines

A, C et en zinc sont faibles et non conformes aux recommandations. Le pharmacien peut conseiller au polyarthritique de consommer des fruits, légumes crus, poissons et oléagineux, riches en antioxydants (112).

L'étude de Lorente-Cebrián et al. nous rappelle que les omégas-3 à longue chaîne ont des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices importantes, et sont intéressants à utiliser dans des maladies inflammatoires chroniques (113).

Enfin l'étude de Hu et al. a cherché à établir un lien entre la consommation de boissons gazeuses sucrées et le risque de développer une PR. Les sodas sont une source importante de sucre, du fait de leur haute teneur en fructose et saccharose, pouvant induire un état d'inflammation qui entre dans la voie de développement de la PR. L'étude suggère qu'il existe une corrélation entre une consommation importante de sodas et un futur diagnostic positif de PR (114).

Deux situations sont à souligner :

- Risques cardiovasculaires : l'augmentation de la mortalité en cas de PR est due dans 50 % des cas à la pathologie cardiovasculaire. Ce risque apparaît dès les premières années d'évolution du fait du terrain inflammatoire qui se développe (cytokines pro-inflammatoires, CRP, baisse du cholestérol HDL) provoquant une hausse du risque athérogène.

Les recommandations sont d'éviter dans la mesure du possible les traitements délétères (corticoïdes), de contrôler l'activité de la PR (la baisse générale de l'inflammation est bénéfique), de prendre en charge les facteurs de risques associés (tabac, hypertension artérielle, obésité, sédentarité) (115).

Il est donc important de rappeler au patient qu'une alimentation saine (consommer des fruits et légumes, utiliser des graisses végétales, éviter la viande rouge et la charcuterie, ne pas resaler ses aliments) et une bonne hygiène de vie (ne pas fumer, surveiller son poids, pratiquer une activité physique, limiter l'alcool) permettent une baisse du risque cardiovasculaire (20, 109).

- Risque d'ostéoporose : chez un patient atteint de PR, les risques de souffrir d'ostéoporose sont nettement accrus du fait de la pathologie elle-même, ainsi que des traitements corticoïdes parfois prolongés (62). De plus la pathologie touche le plus souvent des femmes en période péri-ménopausique. On recommande une supplémentation en calcium, qui minéralise l'os, 1000 mg par jour sous la forme de produits laitiers ou d'eaux minérales riches en calcium. On recommande également une supplémentation en vitamine D qui induit l'absorption du calcium (20, 109).

Pour faciliter la compréhension de toutes ces informations, le pharmacien peut proposer au patient des fiches conseils (Annexe 3) avec des exemples de menus, pour lui permettre d'appréhender de façon concrète son alimentation.

### **3.3. Conseils associés**

Comme expliqué précédemment, l'étude de Landry et al. a évalué la place du pharmacien d'officine au sein de l'équipe soignante dans le cadre de la prise en charge du polyarthritique. L'étude a mis en avant le fait que les patients s'adressent à leur pharmacien principalement pour des demandes d'informations relatives aux traitements non médicamenteux (36,3 %), au matériel médical (36,3 %), à la diététique (34,8 %), à la phytothérapie (34,8 %) et à l'homéopathie (24,4 %). Le conseil associé du pharmacien tient donc une place très importante et lui permet d'apporter au patient ses compétences (104).

#### **3.3.1. Phytothérapie et homéopathie**

Comme nous venons de le décrire, les polyarthritiques s'adressent à leur pharmacien notamment pour obtenir des informations sur les médecines alternatives comme la phytothérapie et l'homéopathie (104).

De par sa formation de base, le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus à même de conseiller le patient dans ces domaines.

## Phytothérapie :

Ces dernières années ont vu se développer un engouement pour la phytothérapie, naturellement les patients se sont intéressés à cette médecine alternative. Il n'existe à ce jour que peu d'études dans la littérature montrant les bénéfices réels de la phytothérapie dans la PR. On peut aujourd'hui considérer la phytothérapie comme une aide à la prise en charge de la douleur chez le polyarthritique.

Le patient ne devra en aucun cas se traiter lui-même par phytothérapie sans l'avis d'un professionnel de santé. En effet certains principes actifs contenus dans les plantes utilisées peuvent être CI avec des traitements particuliers, tels que les salicylates (saule, reine des prés) avec les anti-vitamines K. Le pharmacien devra rappeler au patient de ne pas consommer de produits achetés sur internet pour être sûr de la qualité des produits (57).

Les différentes plantes actives dans la PR :

- *Harpagophytum procubens*, communément appelé Griffes du diable, est une plante très utilisée dans le traitement des douleurs articulaires et rhumatismales. Les substances contenues dans les tubercules de la plante ont des actions analgésique et anti-inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique. Cependant aucun effet spécifique dans la PR n'a été démontré (48, 116).
- Le Saule, *Salix spp*, et la Reine des prés, *Filipendula ulmaria*, sont toutes deux utilisées en phytothérapie dans le traitement de la PR grâce à leur teneur en acide salicylique. Cette molécule est connue depuis longtemps pour ses propriétés analgésique et antipyrétique, l'écorce de Saule était utilisée depuis l'antiquité dans le traitement des douleurs.  
La prise de ces plantes sera à éviter en cas d'ulcère gastrique, d'insuffisance rénale, et CI en cas de grossesse (48, 116).
- Le Gingembre, *Zingiber officinale*, est une plante traditionnellement utilisée en cuisine. Ses racines sont riches en constituants tels que la curcumine,

capables d'inhiber la biosynthèse des PG. La prise régulière d'extrait de Gingembre permettrait une baisse des douleurs et des raideurs articulaires, ainsi qu'une réduction de la consommation d'analgésiques (48, 116).

- Le *Tripterygium wilfordii* Hook F est une plante de la médecine chinoise qui possède des effets anti-inflammatoire, immunosuppresseur et antirhumatismal, en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. Elle est traditionnellement utilisée pour traiter des maladies auto-immunes et inflammatoires (117). Les effets indésirables de cette plante ne sont pas anodins : perte de densité osseuse, diarrhées, nausées, vomissements, perte de cheveux, sécheresse buccale, leucopénie, thrombopénie. Pour ces raisons, elle n'est, à ce jour, pas disponible en Europe (116, 118).
- L'acide gamma-linolénique (AGL) : l'AGL est un acide gras insaturé retrouvé dans l'huile d'onagre, les graines de bourrache et les pépins de cassis. On peut conseiller ce produit en phytothérapie ou en nutrition. L'AGL agit comme un anti-inflammatoire grâce à un métabolite qui inhibe de façon compétitive les PG et les leucotriènes de la cascade inflammatoire. De plus l'AGL réduit l'auto-induction de l'IL-1 (116,118).

### L'homéopathie :

Homéopathie signifie traitement par les semblables, elle s'oppose à l'allopathie qui correspond à la médecine traditionnelle. Cette thérapeutique considère que l'on peut traiter une pathologie sur le principe des similitudes (119).

Elle utilise les mêmes produits que la médecine de base mais en quantité infime. Il est tout à fait possible pour le patient d'utiliser un traitement homéopathique, cependant il doit toujours être pris en complément d'un traitement de fond et pas à sa place. La prise de ce traitement doit toujours être connue du médecin généraliste ou du rhumatologue pour qu'ils aient toutes les informations en main.

L'efficacité de l'homéopathie est très controversée. L'étude de Brien et al. s'est penchée sur les bénéfices d'un traitement homéopathique chez des patients atteints

de PR. L'homéopathie est une thérapeutique largement utilisée, dont les patients sont satisfaits. La conclusion de ce travail est que les bénéfices observés suite à la mise en place d'un traitement homéopathique sont dus à la consultation avec le thérapeute et pas aux remèdes eux mêmes. La consultation avant la mise en place d'un protocole homéopathique implique une exploration complète du patient sur les plans émotionnel et spirituel pour avoir une vue d'ensemble, ce qui peut être très bénéfique pour le malade (120).

Aujourd'hui les recommandations tendent à déconseiller l'homéopathie dans le traitement de la PR (2). Si le patient souhaite utiliser cette technique, il est important de lui recommander d'en discuter avec son médecin généraliste et son rhumatologue, et de consulter un homéopathe. La HAS déclare qu'« en l'absence de données publiées probantes, l'homéopathie n'est pas recommandée dans le cadre de la PR » (57).

### **3.3.2. Orthopédie**

Une orthèse est un appareil destiné à corriger une déviation, soutenir, compenser une lésion ostéo-articulaire, musculaire ou neurologique. Dans ce domaine, le pharmacien doit travailler en collaboration avec le spécialiste, le médecin généraliste et surtout l'ergothérapeute et le kinésithérapeute. L'orthèse doit être adaptée au patient pour un optimum de confort et d'efficacité. Elles peuvent être de série ou sur-mesure, réalisées en matériaux thermoformés et généralement mieux adaptées au patient (93).

Dans le contexte de la PR, le but recherché est une réduction de la douleur et de l'inflammation articulaire en prévenant les déformations (orthèse de posture ou de repos bloquant l'articulation) ou en facilitant le mouvement (orthèse de fonction ou dynamique qui limite l'angulation et sont portées pendant l'activité) (2).

Les orthèses doivent être confortables, légères, faciles d'utilisation, faciles d'entretien. Elles doivent par ailleurs être discrètes et esthétiques pour une meilleure acceptation.

### 3.3.2.1. Orthèses de la main

Les mains polyarthritiques sont très fréquemment touchées par des gonflements et des déformations, les orthèses de la main sont un outil important dans la vie quotidienne.

Les orthèses statiques de repos permettent la mise au repos articulaire lors de poussées inflammatoires. En effet un relâchement musculaire est permis ce qui limite les contraintes articulaires. Elles peuvent contenir toutes les articulations : poignet, main, MCP (Figure 31). Il existe des orthèses partielles de repos qui ne contiendront pas toutes les articulations.



Figure 31 : orthèse globale de repos thermoformée, sur-mesure (121)

Les orthèses de fonction sont portées lors des activités et ont pour but, en plus de la stabilité et de la baisse de douleur, de suppléer la gestuelle du patient. Leur intérêt est également de protéger les articulations des mouvements nocifs (Figure 32).



Figure 32 : orthèses de fonction, à gauche de série, à droite sur-mesure (122)

Les orthèses de corrections sont utilisées pour aller à l'encontre des déformations. Elles sont utilisées surtout en journée (121). Les plus classiques sont :

- L'orthèse de correction du coup de vent cubital (Figure 33), qui s'oppose à la déformation des rayons.



Figure 33 : orthèse thermoformée de correction du coup de vent cubital (122)

- L'orthèse de correction du col de cygne (Figure 34), qui entraîne une hyper flexion de l'IPP.

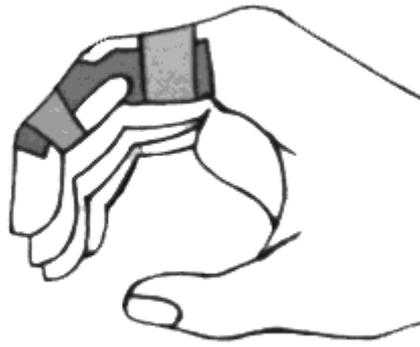


Figure 34 : orthèse de correction du doigt en col de cygne (123)

- L'orthèse de correction d'une boutonnière (Figure 35), qui entraîne une hyper extension de l'IPP.



Figure 35 : orthèse de correction du doigt en boutonnière (121)

### 3.3.2.2. Orthèses du pied

Comme pour le poignet et la main, la cheville et le pied sont fréquemment touchés chez le polyarthritique. La conséquence de cette atteinte est un handicap limitant de plus en plus la marche et le déplacement.

Au niveau du pied, les professionnels conseillent le plus souvent des orthèses de chaussage ou des orthèses plantaires (124).

Les orthèses plantaires seront placées à différents endroits selon les zones d'hyper-appuis et de douleur. Le patient doit consulter un podologue pour que le soin soit le meilleur possible.

Le chaussage est extrêmement important pour le déplacement des patients, pour prévenir les chutes et permettre au pied d'être correctement maintenu sans être compressé. On conseille des chaussures orthopédiques fabriquées sur-mesure, souples, légères, à bout arrondi, sans couture et avec un petit talon de trois centimètres (Figure 36). Il s'agit de CHUP (CHaussure thérapeutique à Usage Prolongé) nécessitant un accord préalable avant la prescription pour bénéficier d'une prise en charge (125).



Figure 36 : chaussures orthopédiques fabriquées sur-mesure (126)

### **3.3.3. Maintien à domicile**

A ce jour, le maintien à domicile est un domaine en pleine expansion pour les pharmaciens d'officine. En effet le fait que les patients demeurent le plus longtemps possible chez eux est, d'une part, un souhait émis par les malades, et d'autre part un moyen de réaliser d'importantes économies pour la société (réduction des séjours hospitaliers ou des placements en EHPAD).

### **3.3.3.1. Les aides techniques**

L'utilisation d'aides techniques est recommandée pour que les patients gagnent en autonomie dans la réalisation des gestes du quotidien devenus trop difficiles. Elles sont surtout utilisées pour gagner en confort et n'auront pas d'effet sur la pathologie.

Un aménagement du domicile peut être proposé aux patients souffrant de PR sévère avec incapacité fonctionnelle importante. Une aide à domicile peut également leur être proposée pour les tâches de la vie quotidienne.

Le pharmacien peut orienter son patient vers une assistante sociale qui pourra aider la malade à obtenir une aide sociale pour la mise en place de ces améliorations (93).

De nombreuses aides techniques existent : pour l'habillement (enfile-bas, chausse-pied), pour la salle de bain (barre de maintien, siège pour la douche), pour le repas (couverts adaptés, ouvre-boîte, ouvre-bouteille). L'aide d'un ergothérapeute peut être très intéressante pour que le patient soit le plus autonome possible.

### **3.3.3.2. Les aides à la marche**

On recommande au patient d'utiliser une aide à la marche lorsque celle-ci est difficile, douloureuse et pour éviter que le patient ne s'installe dans une sédentarité délétère pour sa PR, ou qu'il ne chute et aggrave son état.

Selon le degré de son handicap, plusieurs choix se présenteront à lui. Le patient peut utiliser une canne ou une canne anglaise qui apportera un soutien. S'il désire assurer ses déplacements, on peut lui conseiller un déambulateur pour son domicile ou un déambulateur avec roues (ou rollator) pour l'extérieur.

# Conclusion

La PR touche en France environ 200 000 personnes, il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire à l'origine déformations parfois très handicapantes.

La PR correspond à une alternance de poussées inflammatoires et de phases de rémission, il est important que le patient sache s'adapter à chaque situation.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR a permis de développer tout un nouvel arsenal thérapeutique. Les situations les plus compliquées ont ainsi pu être mieux prises en charge, et la rémission est un objectif envisageable pour chaque patient.

A l'heure actuelle l'objectif de l'assurance maladie est de promouvoir au maximum le maintien à domicile des patients dans un but économique. Dans le cadre de cette mission, les professionnels de santé libéraux ont la possibilité d'accompagner et de former le patient à sa propre prise en charge.

Le pharmacien d'officine possède toutes les qualités pour aider le patient dans l'apprentissage de son traitement. Il est également chargé de dispenser des conseils sur les médecines alternatives (homéopathie, phytothérapie et autres médecines douces), sur les aides techniques et orthèses pour mieux gérer son handicap.

Pour toutes ces raisons, et dans le contexte actuel, il est important que le pharmacien d'officine s'investisse dans les nouvelles missions qui lui ont été proposées, et en particulier dans l'éducation thérapeutique.

# Bibliographie

1. Youinou P. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. Que sait-on du système immunitaire? [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.polyarthrite.org/>
2. Dougados M, Mayoux-Benhamou A-M, Hudry C, Giraudet-Le Quintrec J-S, Pham T, Tubach F, et al. Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://www.rhumatismes.net/>
3. Nogier A. Hanche et polyarthrite rhumatoïde - Pathologies de la hanche - Chirurgie de la Hanche - Accueil [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://www.chirurgiedelahanche.com/>
4. Clavelloux L. Polyarthrite: diagnostiquer le plus vite possible: Douleurs articulaires: et si c'était des rhumatismes inflammatoires? [Internet]. [cited 2014 Aug 15]. Available from: <http://sante.journaldesfemmes.com/muscle-os/rhumatismes-inflammatoires-chroniques/polyarthrite-rhumatoide.shtml>
5. Richette P. Qu'est ce qu'une articulation saine non touchée par l'arthrose? [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: <http://www.arthrolink.com/maladie/comprendre/les-articulations>
6. Société Française de Rhumatologie. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cited 2014 Jul 25]. Available from: <http://sfr.larhumatologie.fr/docRhumato/ModuleCMSPublic/>
7. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):468–76.
8. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010;35(1):10–4.

9. Labalette M, Siamak B, Béné MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA) [Internet]. [cited 2014 May 11]. Available from: [http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02\\_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf](http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf)
10. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011;63(8):459–66.
11. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett*. 2011;585(23):3689–98.
12. Zhang X, Li W, Zhang X, Zhang X, Jiang L, Guo Y, et al. Association between polymorphism in TRAF1/C5 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(1):317–24.
13. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors: Role of environmental factors in RA. *FEBS J*. 2008;275(18):4456–62.
14. Pineda MA, Al-Riyami L, Harnett W, Harnett MM. Lessons from helminth infections: ES-62 highlights new interventional approaches in rheumatoid arthritis: ES-62 protects in the CIA but not CAIA models of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):13–23.
15. Pearson DJ, Taylor G. The influence of the nematode *Syphacia oblevata* on adjuvant arthritis in the rat. *Immunology*. 1975;29(2):391–6.
16. Carmi G, Amital H. The geoepidemiology of autoimmunity: capsules from the 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia, May 2010. *AUTOIMMUNITY*. 2011;1:7.
17. Van der Heide F, Wassenaar M, van der Linde K, Spoelstra P, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):255–61.

18. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):835–41.
19. Goëb V, Klemmer N, Le Loët X, Vittecoq O. Tabac et maladies systémiques. *Rev Rhum.* 2007;74(8):726–31.
20. Preiss P, Fillion I, Rollot S. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cited 2014 Jul 31]. Available from: <http://www.polyarthrite.org/>
21. Choi HK. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(2):141–6.
22. Billaud J. La polyarthrite rhumatoïde : le point sur la thérapeutique. [Lille]: Lille 2 ; faculté de pharmacie; 2013.
23. Toussirot É, Roudier J. Relations physiopathologiques polyarthrite rhumatoïde et virus d'Epstein-Barr: état des lieux. *Rev Rhum.* 2007;74(9):814–23.
24. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):817–22.
25. Förger F, Marcoli N, Gadola S, Möller B, Villiger PM, Østensen M. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):984–90.
26. Pikwer M, Nilsson J-Å, Bergström U, Jacobsson LT, Turesson C. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R190.
27. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatol-Orthopédie.* 2004;1(3):218–30.
28. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.
29. Weber A-J, Bandt MD. Angiogenèse : mécanismes généraux et implications au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2000;67(8):573–92.

30. Combe B. La polyarthrite rhumatoïde, de l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Hôpital Lapeyronie CHU de Montpellier - Université Montpellier I; 2008. Available from: [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro\\_polyarthrite\\_rhumatoide\\_7.pdf](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro_polyarthrite_rhumatoide_7.pdf)
31. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 121□: Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cited 2014 Dec 11]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/cours.pdf>
32. Service de chirurgie plastique et de la main - CHUV - Les articulations de la main [Internet]. [cited 2014 Nov 13]. Available from: <http://www.chuv.ch/cpr/cpr-centre-main-articulations-main.htm>
33. Combe B. Facteurs prédictifs d'une évolution rhumatoïde d'une polyarthrite débutante [Internet]. 22ème congrès National de la Société Marocaine de Rhumatologie. Rabat, Maroc.; 2014. Available from: <http://www.smr.ma/index.php/recherche/flash-conference/176-22eme-congres-national-de-la-societe-marocaine-de-rhumatologie.html>
34. Bendrissi R. Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. 2013 [cited 2014 Jul 31]. Available from: <http://www.revuedesante.com/Article/polyarthrite-rhumatoide-539.html>
35. Houvet P. Polyarthrite rhumatoïde - Clinique de la main, chirurgie de la main à l'épaule [Internet]. [cited 2014 Nov 14]. Available from: <http://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide-69.html>
36. Crevoisier X, Assal M. Chirurgie du pied et de la cheville rhumatoïdes. *Orthopédie*. 2008;184(46):2732–6.
37. HAS. Recommandations professionnelles□: Polyarthrite rhumatoïde Diagnostic et prise en charge initiale. 2007.
38. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):357–65.

39. Hassikou H. Arthrite septique à pyogène de l'adulte [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/91-arthrites-septiques/1739-arthriteseptique>
40. Essaadouni L. Nouveautés thérapeutiques dans le lupus systémique [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/109-lupus/1782-nouveautes-therapeutiques-dans-le-lupus-systemique>
41. Ghazi M. Le syndrome de Sjögren [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/124-syndrome-de-sjoegren/1795-le-syndrome-de-sjoegren>
42. Mounach A. La sclérodémie systémique [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/120-sclerodermie/1790-la-sclerodermie-systemique>
43. El Maghraoui A. La spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/121-spondylarthrite-ankylosante/1665-la-spondylarthrite-ankylosante>
44. TRANSDISCIPLINAIRES IM. Item 123 Psoriasis. Annales de dermatologie et de vénéréologie [Internet]. 2008 [cited 2014 Dec 8]. p. F113–20. Available from: [http://hotep.lyon.inserm.fr/dermatologie/10\\_Psoriatism.pdf](http://hotep.lyon.inserm.fr/dermatologie/10_Psoriatism.pdf)
45. Hopitaux de Toulouse. La goutte - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cited 2014 Dec 8]. Available from: <http://www.chu-toulouse.fr/-la-goutte->
46. La polyarthrite rhumatoïde□: stratégie de prise en charge. [Internet]. [cited 2014 Nov 8]. Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1878-la-polyarthrite-rhumatoide-strategie-de-prise-en-charge>
47. HAS. La prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde. Vivre avec une polyarthrite rhumatoïde. 2008.
48. Baclé M. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. [Rouen]: UFR de Médecine et Pharmacie de Rouen; 2012.

49. HAS. Guide – Affection de longue durée. Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. 2008.
50. Combe B, Flipo R-M. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte□: traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. DIU Web Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques, 2008, Cours semaine n°5; 2008.
51. Combe B. Critères composites de suivi d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. 2010;77(1):17–21.
52. Radideau E, Bah S, Dupont C, Hiliquin P. Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie)□: nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM. 2010;
53. Nissen MJ, Syrogiannopoulou A, Gabay C. Traitement en prévention primaire de la polyarthrite rhumatoïde□: une étude qualitative auprès d'une population à risque. Rev Rhum. 2014;81(1):103–4.
54. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TWJ. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2062–6.
55. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med. 2001;111(6):446–51.
56. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2004;43(7):906–14.
57. HAS. Recommandations professionnelles□: polyarthrite rhumatoïde, prise en charge en phase d'état. 2007.
58. Richette P. How safe is acetaminophen in rheumatology? Joint Bone Spine. 2014;81(1):4–5.
59. Whittle SL, Richards BL, Buchbinder R. Opioid analgesics for rheumatoid arthritis pain. JAMA. 2013;309(5):485–6.

60. Brandstätter H, Samer CF, Ribic C, Piguet V. Immediate hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: allergy or pseudo-allergy? *Rev Médicale Suisse*. 2010;6(255):1345–8.
61. Kirwan JR. Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):389–403.
62. Strand V, Simon LS. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):186–90.
63. Kirwan JR. Effects of long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol*. 2000;59(2):85–9.
64. Blanloeil Y, Le Teurnier Y, Demeure D. Corticoïdes en anesthésie-réanimation [Internet]. Conférences d'actualisation. Elsevier; 1996. Available from: <http://www.sfar.org/>
65. Ardigo S, Genvay S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée? *Gérontologie*. 2008;Volume 178(40):2374–81.
66. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2014;81(4):303–12.
67. Lafage-Proust M-H, Boudignon B, Thomas T. Ostéoporose cortico-induite: données physiopathologiques et thérapeutiques récentes. *Rev Rhum*. 2003;70(3):217–27.
68. Mounach A, Ghozlan I, Rezqi A, El Maghraoui A. Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Marocaine Rhumatol*. 2012;(20):4–7.
69. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: Closing the gate on toll-like receptors? *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3068–70.
70. Testas K, Slimani S, Djeghader L. Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde. *Batna J Med Sci*. 2014;1:34–7.
71. VIDAL. eVIDAL Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.evidal.fr/>

72. VIDAL. eVIDAL Remicade [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
73. VIDAL. eVIDAL Humira [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
74. VIDAL. eVIDAL Enbrel [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
75. VIDAL. eVIDAL Cimzia [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
76. VIDAL. eVIDAL Simponi [Internet]. [cited 2015 Feb 17]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
77. Genta MS, Kardes H, Gabay C. Résultats cliniques du traitement anti-TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde traitée en ville. *Rev Rhum.* 2006;73(1):47–52.
78. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale.* 2009;38(5):774–87.
79. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):559–65.
80. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Trovato-López N, Alañón-Plaza E, Bellini MJ, Herranz-Alonso A, et al. Influence on Effectiveness of Early Treatment with Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(3):355–60.
81. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1781–92.
82. Keyser FD. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev.* 2011;7(1):77–87.

83. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215–21.
84. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–8.
85. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102.
86. VIDAL. eVIDAL Kineret [Internet]. [cited 2015 Feb 19]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
87. Fechtenbaum M, Banse C, Boyard-Lasselin P, Goëb V. Toxidermie survenant sous tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2014;81(6):512–3.
88. VIDAL. eVIDAL RoActemra [Internet]. [cited 2015 Feb 19]. Available from: <http://www.evidal.fr/>
89. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356.
90. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865–76.
91. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–86.

92. European Medicines Agency. Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Xeljanz (tofacitinib). 2013. Report No.: EMA/460814/2013 EMEA/H/C/002542.
93. HAS. Recommandations professionnelles : Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. 2007.
94. Goudet-Lunel G. Invalidité par polyarthrite rhumatoïde. Actes du colloque HANDITEC du 18 mai 2001 Maintien et retour à domicile des personnes porteuses de polyarthrite rhumatoïde. Toulouse; 2001. p. 6.
95. World Health Organization, Regional Office for Europe. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases:report of a WHO working group. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1998.
96. HAS. Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. 2007.
97. Fevre C. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'offre de soins de premier recours. Université Paul Cezanne Aix-Marseille III Faculté de droit et de sciences politiques; 2012.
98. LOI no 2009-879 de 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
99. Ipsos. Le pharmacien d'officine vu par les Français. Conseils, sécurité, proximité très appréciés par le public. 2008.
100. Vision Critical. Image et attachement des Français à la profession de pharmacien Enquête quantitative réalisée pour l'Ordre national des pharmaciens. 2009.
101. De la Tribonnière X, d' Ivernois JF. Compte rendu du Vème Congrès de la Société d'Éducation Thérapeutique Européenne (SETE): Education thérapeutique : quelles frontières? Educ Thérapeutique Patient. 2014;6(2):20501.

102. URPS pharmaciens. Notre URPS [Internet]. [cited 2015 Apr 3]. Available from: <http://www.urps-pharmaciens-npdc.fr/notre-urps/creation>
103. Cespharm. Rôle du pharmacien [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 1]. Available from: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
104. Landry G, Nerich V, Woronoff AS, Wendling D, Woronoff-Lemsi MC. Evaluation de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde. *J Pharm Clin*. 2008;28(1):47–52.
105. Chandresh Harjivan Bp, Alan Lyles S. Improved Medication Use in Long-Term Care: Building on the Consultant Pharmacist's Drug Regimen Review. *Am J Manag Care*. 2002;8:318–26.
106. Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci*. 2006;28(3):165–70.
107. ameli.fr - Avenant n°1 à la convention nationale [Internet]. [cited 2015 Apr 25]. Available from: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens.php>
108. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 2014;5(3).
109. Association Française des Polyarthritiques & des RIC. Polyarthrite.TV [Internet]. [cited 2015 Apr 7]. Available from: <http://polyarthrite.tv/prog/programme.html>
110. ANSM. Médicaments en accès direct. Liste complète des médicaments de médication officinale en allopathie / plantes / homéopathie. 2015.
111. Bouyer J, Barthe V. Parcours bon usage anti-TNF alpha - Maladies inflammatoires chroniques [Internet]. [cited 2015 May 3]. Available from: <http://www.abbviecare.fr/default.asp>

112. Silva BNS, Araújo ÍLSB de, Queiroz PMA, Duarte ALBP, Burgos MGP de A, Silva BNS, et al. Intake of antioxidants in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Médica Bras.* 2014;60(6):555–9.
113. Lorente-Cebrián S, Costa AGV, Navas-Carretero S, Zabala M, Laiglesia LM, Martínez JA, et al. An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. *J Physiol Biochem.* 2015;1–9.
114. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):959–67.
115. Soubrier M, Chamoux NB, Tatar Z, Couderc M, Dubost J-J, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):298–302.
116. Setty AR, Sigal LH. Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(6):773–84.
117. Babulka P. Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales: de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne. *Phytothérapie.* 2007;5(3):137–45.
118. Cameron M, Gagnier J, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Image Vis Comput.* 2011;22(10):761–7.
119. Claudin A. Prescription et conseil homéopathiques. Enquête dans une officine de Meurthe-et-Moselle Elaboration de fiches-conseil [Internet]. [Nancy]: Université de Lorraine; faculté de pharmacie; 2013 [cited 2015 Apr 25]. Available from: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2013\\_CLAUDIN\\_AMANDINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_CLAUDIN_AMANDINE.pdf)
120. Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology.* 2011;50(6):1070–82.

121. Khalfaoui S, Arabi H, Benabbou M, Jemmouj A, Alaoui SI, Tricha M, et al. Orthèses de la main rhumatoïde au stade médical. Rev Marocaine Rhumatol [Internet]. 2013 [cited 2015 May 3];(25). Available from: <http://rmr.smr.ma/index.php/rmr/article/view/18>
122. Quilbé J-M. Anot□: annuaire orthopédie, orthopédiste, matériel médical et handicapé, prothèse, orthèse, corset [Internet]. [cited 2015 May 3]. Available from: [http://www.anot-ortho.com/drome.php?table=article&article\\_id=32](http://www.anot-ortho.com/drome.php?table=article&article_id=32)
123. ACM. Au Confort Médical - Orthèses de main [Internet]. [cited 2015 May 3]. Available from: [http://auconfortmedical.chez-alice.fr/Ortheses\\_Mains.htm](http://auconfortmedical.chez-alice.fr/Ortheses_Mains.htm)
124. Clark H. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. Rheumatology. 2005;45(2):139–45.
125. Bouysset M, Tebib J-G, Cyteval C, Coury F. Le pied de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. 2014;81(2):109–14.
126. Creteur orthopédie. Chaussures orthopédiques [Internet]. [cited 2015 May 4]. Available from: [http://www.creteur-orthopedie.com/chaussures\\_ortho](http://www.creteur-orthopedie.com/chaussures_ortho)

# Annexes

## 1. Questionnaire HAQ (52)

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
--	------------------------	-------------------------	-----------------------------	-----------------------

**Habillement, soins corporels**  
Etes-vous capable de :

- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?
- Vous laver les cheveux ?

**Se lever**  
Etes-vous capable de :

- vous lever d'une chaise
- vous mettre au lit et vous lever du lit

**Les repas**  
Etes-vous capable de :

- couper votre viande
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?

**La marche**  
Etes-vous capable de :

- marcher en terrain plat à l'extérieur ?
- monter 5 marches ?

**Hygiène**  
Etes-vous capable de :

- vous laver et vous sécher entièrement ?
- prendre un bain ?
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?

**Attraper**  
Etes-vous capable de :

- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?

**Préhension**  
Etes-vous capable de :

- ouvrir une porte de voiture ?
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?
- ouvrir et fermer un robinet ?

**Autres activités**  
Etes-vous capable de :

- faire vos courses ?
- monter et descendre de voiture ?
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.

***Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :***

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

***Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :***

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

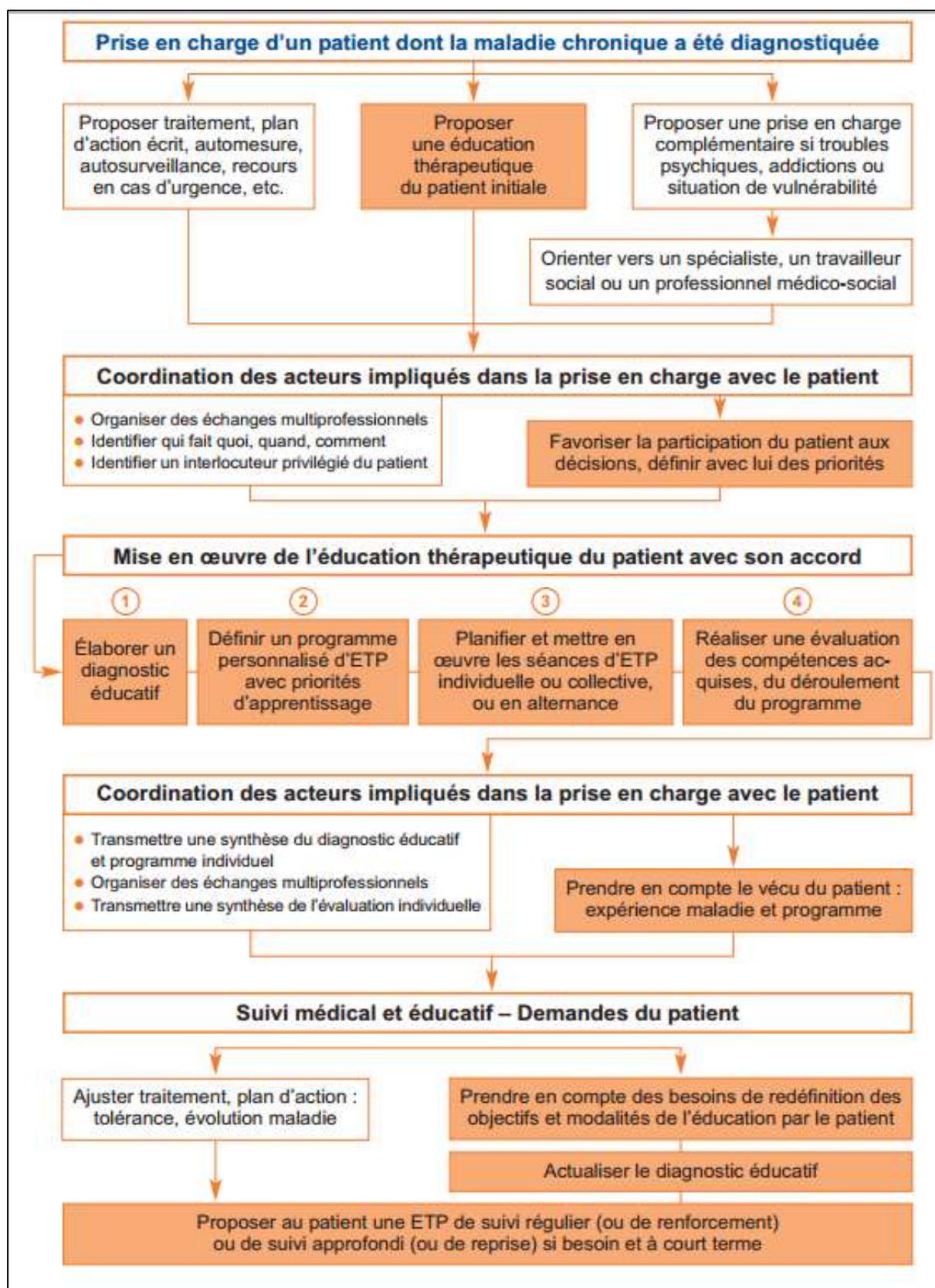
***Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :***

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	

***Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :***

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

## 2. Schéma de mise en place d'une ETP



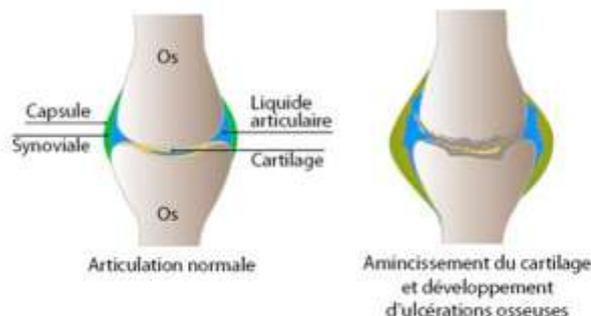
### **3. Guide de l'entretien pharmaceutique**

Dans le cadre de ce travail sur l'entretien pharmaceutique avec le polyarthritique, plusieurs documents ont été développés :

- Un guide destiné au pharmacien, reprenant les grands points à aborder avec le patient au cours de l'entretien (Figure 37). Ce document pourra lui être remis.
- Une fiche conseil sur la diététique à adopter pour vivre au mieux la maladie (Figure 38). Ce document pourra également être remis au patient.
- Un questionnaire destiné au pharmacien lui permettant d'avoir un fil conducteur pour mener l'entretien pharmaceutique (Figure 39).

# LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde est une **maladie inflammatoire auto-immune** touchant plusieurs articulations et se manifestant par des **douleurs et des gonflements**.



Les articulations les plus touchées sont :

- Les **main**s
- Les **poignets**
- Les **pi**eds

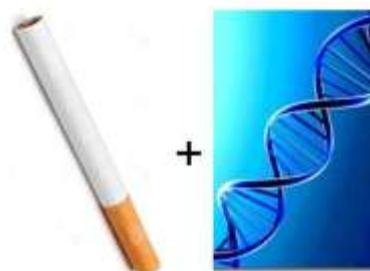
La polyarthrite touche 4 fois plus de femmes que d'hommes, la maladie se déclare entre 40 et 60 ans.

Environ 200 000 personnes sont atteintes en France.

## COMMENT SE DÉCLENCHE LA MALADIE ?

Le système immunitaire du malade, chargé de la défense contre les micro-organismes, se retourne contre lui-même et attaque les cellules des articulations.

Les causes de la maladie sont aujourd'hui encore inconnues. Il s'agit d'une association de **facteurs environnementaux** (tabac, alimentation, infection, stress) et de **facteurs génétiques**.



## QUELS SONT LES TRAITEMENTS ?

Le traitement doit être instauré par un **rhumatologue**. La prise en charge a considérablement évolué depuis les années 2000. On différencie les phases de poussées inflammatoires et les phases de repos.



### POUSSÉE INFLAMMATOIRE

- Antalgiques : Paracétamol, Codéine, Tramadol
- Anti-inflammatoires : AINS, Cortisone
- Traitement de fond : maintenu dans tous les cas.

### TRAITEMENT DE FOND

- Immunosuppresseurs : principalement le Méthotrexate
- Biothérapies

## QUEL SUIVI POUR VOTRE MALADIE ?

Tous les 6 mois lorsque l'inflammation est stabilisée

Bilan biologique : inflammation (CRP, VS), auto-anticorps

Bilan de l'état général : symptômes extra-articulaires, DAS28, HAQ, fatigue

Bilan radiologique : articulations atteintes

### CONSEILS AU PATIENT

- Se munir d'un carnet patient
- Favoriser une alimentation équilibrée
- Favoriser une activité physique adaptée

Figure 37 : guide de la pathologie

# QUELLE DIÉTÉTIQUE POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE?

Pour conserver le maximum de votre capital santé, il est important d'avoir une **alimentation saine, équilibrée et variée** pour couvrir l'ensemble des besoins de l'organisme. **Il est conseillé de prendre 3 repas équilibrés par jour** pour permettre une bonne répartition des apports.



## LE PETIT DÉJEUNER

- une boisson (thé, café, chocolat)
- un produit céréalier (pain, biscottes, céréales)
- des matières grasses (beurre, margarine)

**Exceptionnellement / plaisir :**

- sucre
- confiture

**Ne jamais négliger le petit déjeuner**, il est source de 25 % des apports journaliers.

En cas de lever tardif (nuit difficile, douleurs nocturnes) privilégier le brunch pour cumuler les apports du petit déjeuner et du déjeuner.

## LE DÉJEUNER ET LE DÎNER

- des légumes
- un plat protéique (viande, poisson ou œuf)
- des féculents (pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs, pain)
- et/ou légumes cuits (en alternance)
- fromage ou produit laitier
- fruits crus ou cuits



**Exceptionnellement / plaisir**  
matière grasse (en quantité limitée)  
sucre ou produit sucré (en quantité limitée).

Pour une **alimentation-plaisir**, varier les repas en fonction de vos goûts et de la saison. Éviter les boissons sucrées.

## LES COLLATIONS

En cas de creux pendant la journée, favoriser les yaourts, fruits frais ou compotes.

En cas de manque d'appétit ou de troubles digestifs, fractionner les repas en 4 ou 5 collations plus consistantes.

## SI JE PRENDS DE LA CORTISONE ?

Les corticoïdes entraînent des effets indésirables : **prise de poids, augmentation de l'appétit, augmentation de la tension artérielle.**

Il est important d'adapter son alimentation à ce traitement :

- éviter les aliments riches en sel (charcuteries, fromages, conserves, eaux riches en sodium)
- consommer sucre et matières grasses avec modération

## RECOMMANDATIONS

- Arrêter de fumer
- Surveiller son poids
- Pratiquer une activité physique adaptée
- Favoriser les fruits, légumes et poissons
- Utiliser des graisses végétales
- Éviter de resaler à table
- Limiter la consommation d'alcool

Figure 38 : fiche conseil sur l'alimentation du polyarthritique

# ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE FICHE DE SUIVI PATIENT

## IDENTIFICATION DU PATIENT

Date de l'entretien :

Nom, prénom :	Taille :
Age :	Poids :
Adresse :	
Téléphone :	
Médecin traitant :	
Rhumatologue :	
DP ouvert :	OUI                      NON

## ETAT GÉNÉRAL DU PATIENT

Date de découverte de la PR :			
Contexte de découverte :			
<u>Bilan biologique</u>			
CRP :		VS :	
Présence d'autoAc :	FR	OUI	NON
	CCP	OUI	NON
<u>Connaissance de la maladie</u>			
Que connaissez-vous de la PR ?			
Connaissez-vous les causes de la PR ?			
Avez-vous des parents atteints de PR ?			
Rencontrez-vous des problèmes dans la prise en charge de votre PR au quotidien ?			
Avez-vous le sentiment d'être bien pris en charge ?			

## OPTIMISATION DU TRAITEMENT

Traitement de la PR :

- 
- 
- 
- 
- 
- 

Traitement annexe :

- 
- 
- 
- 
- 
- 

### Traitement de fond

Ressentez-vous beaucoup d'effets indésirables ?

Connaissez-vous le suivi nécessaire pour votre traitement ?

### Prise en charge des poussées inflammatoires

Avez-vous régulièrement des poussées ?

Avez-vous déjà pris des corticoïdes ?

Connaissez-vous les précautions d'emploi ?

### Prise en charge de la douleur

Quand dans la journée avez-vous le plus de douleurs ?

Que faites-vous pour faire passer la douleur ?

Utilisez-vous des anti-inflammatoires ? Du paracétamol ?

### Adhésion au traitement (questionnaire de Moriski-Green) :

- aujourd'hui avez-vous oublié de prendre votre traitement ?
- depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?
- vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?
- vous est-il déjà arrivé, certains jours, d'oublier de prendre votre traitement ?
- vous est-il déjà arrivé de ne pas prendre votre traitement car vous avez l'impression qu'il vous fait plus de mal ?
- pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

*Attribuez 1 point si vous répondez oui à une question*

- 0 oui → bonne adhésion
- 1 à 2 oui → minime problème d'adhésion
- 3 ou plus de oui → mauvaise adhésion

Utilisez-vous un pilulier ? un plan de posologie ?



## 4. Ordonnances de Monsieur D.

Cas de Monsieur D. atteint de PR depuis 2006 et stabilisé sous Enbrel®. Le patient souffre également d'hypertension artérielle et de diabète, également stabilisés. Le patient traite ses douleurs liées à la PR par du Paracétamol, les prises sont ponctuelles et non systématiques. Le patient réalise lui-même ses injections d'Enbrel®.

cerfa		OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION		VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)	
N° 12708*01		(art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.)			
RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)					
NUMERO D'IMMATRICULATION		1 [REDACTED]		51	
NOM et Prénom (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))		[REDACTED]			
ADRESSE		[REDACTED]			
SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURÉ(E)					
NOM		Sexe		Date de naissance	
Prénom					
A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR					
1 Médicament prescrit		<input checked="" type="checkbox"/> ENAREL (stylo)			
Produit ou prestation prescrit(e)		<input type="checkbox"/>			
S'il s'agit d'un médicament :		1 injection sans-cutanée de 50mg			
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie		tous les 2 semaines			
S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :					
Présentation : nombre d'unités ou posologie					
Durée du traitement, le cas échéant :		3 mois			
2		Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ? <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
3		Je soussigné(e), Docteur [REDACTED] atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.			
Signature du praticien		Le 03/04/15 à [REDACTED]		[REDACTED]	
Qualification ou titre du prescripteur		Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)		<b>GHICL</b> <b>HÔPITAL SAINT PHILIBERT</b> Service de Rhumatologie Dr V. DUCOULOUMIER - N° Adeli 691184957 Rue du Grand But - 69246 - 69400 17ème Canton Tél. 03 20 22 60 69 - Fax 03 20 22 36 76	
Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé (i) si prescription initiée par Et. de santé					
PARTIE RÉSERVÉE AU PHARMACIEN, AU FOURNISSEUR ou À L'ÉTABLISSEMENT					
Date de délivrance		CACHET DU PHARMACIEN, DU FOURNISSEUR ou DE L'ÉTABLISSEMENT (sur les 4 volets)			
3/03/15					
Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance					
1 boî Enbrel 50mg stylo					
<small>La loi 78-17 du 18.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.</small>					
<small>Le loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fautes ou de fausses déclarations (Art. L. 114-1) du Code S.S. et 4411 du Code pénal). UCANSS - Édition 10/2009 - 5/1</small>					
					5 3326a

# Ordonnance bizonne

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur  
*(nom, prénom et identité)*

[REDACTED]

Identification de la structure  
*(raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESS ou SIRET)*

[REDACTED]

Identification du patient  
*(nom, prénom, date de naissance et lieu de naissance (pays) (à compléter par le prescripteur))*

[REDACTED]

0 n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

28 Oct 2015

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

Telmisartan 80	1	} @ @ @ @ @ @ @ @
Indapamide LP 1,5	1	
Velmetia 50/100	2	
Gliclazid 60	② 2	
Bisoprolol 5	1	
Clonidine 2	1	
Pentopryl 40	1	

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



Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L. 114-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom : RENARD**  
**Prénom : Pauline**

**Titre de la thèse : Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge du patient par le pharmacien d'officine**

**Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, pharmacien d'officine, éducation thérapeutique, entretien pharmaceutique, prise en charge du handicap**

---

**Résumé : La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires. Elle touche majoritairement les femmes et se déclare entre 40 et 60 ans. Elle est caractérisée par une alternance de poussées inflammatoires et de phases de rémission. La prise en charge de cette pathologie est pluridisciplinaire, les professionnels de santé (rhumatologue, médecin traitant, pharmacien d'officine, kinésithérapeute...) doivent travailler en collaboration pour une prise en charge la meilleure possible. Le traitement de la PR consiste en une association d'un traitement de fond, adapté au patient, avec des antalgiques et des anti-inflammatoires. Le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans l'éducation thérapeutique du polyarthritique en le formant à la gestion de son traitement ainsi qu'en lui apportant les conseils utiles à l'amélioration de son quotidien.**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur DINE Thierry**  
**Professeur de Pharmacie Clinique ; Université Lille 2**  
**Praticien hospitalier ; Centre Hospitalier de Haubourdin**

**Assesseurs : Monsieur CHEKROUD Hacène**  
**Praticien hospitalier ; Centre Hospitalier de Loos**  
**Unité de Soins de Suite et de Réadaptation**

**Monsieur HERMANN Emmanuel**  
**Maître de conférence en immunologie ; Université Lille 2**

**Membre extérieur : Madame DEHOUCK Françoise**  
**Docteur en pharmacie ; Titulaire à Audruicq**