

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

**Soutenu publiquement le 05 avril 2022
Par Mme LA DELFA Lucie**

PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry,
Professeur des Universités – Praticien hospitalier - Université de Lille 2

Assesseur : M. HERMANN Emmanuel,
Maître de conférences en immunologie - Université Lille 2

Membres extérieurs : Mme SAINTIN Anne Thérèse,
Docteur en pharmacie – Pharmacien Titulaire

Mme HOURDEAU Hélène
Docteur en pharmacie – Pharmacien Titulaire



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Professeurs des Universités

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

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wadi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounir	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

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

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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 président de thèse, Monsieur Thierry DINE, je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de toute ma reconnaissance ainsi que mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur Emmanuel HERMANN, Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse, du temps que vous m'avez accordé ainsi que pour votre réactivité d'échanges. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A Anne Thérèse SAINTIN, Pharmacien titulaire à Bruay-sur-l'Escaut, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, pour le temps et la bienveillance dont vous avez fait preuve en m'ayant accueillie comme stagiaire et cela depuis la deuxième année et enfin un grand merci de m'avoir ouvert des portes dans mon parcours professionnel.

A Hélène HOURDEAU, Pharmacien titulaire à Raismes, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir fait confiance, pour ton écoute et ta disponibilité. C'est un honneur pour moi de devenir ton assistante.

A mes parents et à toute ma famille, pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes études.

A Mathieu, merci pour ton soutien, ta présence mais surtout ta patience.

A l'équipe de la pharmacie SAINTIN, pour m'avoir donné envie de choisir officine, merci pour votre bonne humeur et tous les bons moments partagés avec vous.

A l'équipe de la pharmacie de SEBOURG, pour m'avoir rendu autonome dans toutes les activités de la pharmacie. Merci pour votre soutien et votre accompagnement jusqu'à l'obtention du diplôme.

A l'équipe de la Pharmacie du Centre de Le Quesnoy, pour m'avoir bien préparée à mon examen de 6^e année mais surtout de m'avoir fait grandir et à être prête à entrer dans la vie professionnelle.

A l'équipe de la Pharmacie de la Place de Raismes, pour m'avoir acceptée et bien intégrée dans votre équipe, le meilleur reste encore à venir.

A mes amis de pharma Corentine et Amélie, sans qui ces années d'études n'auraient pas été faciles, merci pour votre bonne humeur et votre soutien dans les moments de doute.

SOMMAIRE

Table des matières

TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX	21
INTRODUCTION	25
PARTIE 1	27
La polyarthrite rhumatoïde, un point sur la pathologie	27
I. Découverte de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)	29
A. Généralités	29
B. Biographie d'Augustin-Jacob LANDRÉ-BEAUVAIS : Découverte d'une nouvelle forme de goutte ⁽²⁾	30
II. Épidémiologie.....	33
A. Prévalence.....	33
1. En fonction des pays.....	33
2. En fonction du sexe.....	34
3. En fonction de l'âge.....	34
B. Incidence.....	35
C. Comorbidités	36
1. Maladies cardiovasculaires.....	36
2. Infections.....	37
3. Cancers	38
D. Mortalité.....	38
III. Facteurs de risques.....	43
A. Facteurs psychologiques.....	43
1. Stress.....	43
2. Individu	43
3. Dépression.....	44
B. Facteurs hormonaux	44
1. Ménopause	44
2. Grossesse.....	45
C. Facteurs environnementaux	45
1. Tabac.....	45
2. Agents toxiques	46
3. Pollution atmosphérique, Urbanisation	47

4.	Infections.....	47
D.	Facteurs génétiques.....	48
IV.	Facteurs protecteurs	51
A.	Facteurs hormonaux	51
1.	Pilules oestroprogestatives	51
2.	Traitement Hormonal Substitutif (THS).....	52
3.	Microchimérisme au cours de la grossesse	53
4.	Allaitement au sein	53
B.	Facteurs environnementaux	54
1.	Alcool	54
2.	Alimentation	55
3.	Exposition à la vitamine D.....	57
V.	Physiopathologie	59
A.	Origine de la réponse immune	59
B.	Mise en place de la réponse immune.....	60
1.	Phase préclinique	61
2.	Rupture de tolérance et reconnaissance des peptides du soi	61
3.	Phase clinique inflammatoire : Synovite et manifestations systémiques	62
C.	Rôle de la réponse immunitaire innée dans la PR.....	63
1.	Présence de bactéries dans la membrane synoviale ^{(25) (26)}	63
2.	Rôle des différents acteurs de l'immunité innée.....	63
D.	Apparition des marqueurs sériques de l'inflammation.....	67
E.	Immunité Adaptative et défaut de régulation des T reg.....	67
F.	Métabolisme carburant de l'inflammation	68
G.	Bascule articulaire	69
H.	Inflammation et douleur	70
I.	Rhumatisme inflammatoire chronique.....	72
1.	Articulation physiologique.....	72
2.	Articulation pathologique	72
VI.	Diagnostic de la maladie	77
A.	Diagnostic clinique.....	78
1.	Signes de début.....	78
2.	Les déformations occasionnées par la maladie	79
3.	Manifestations extra-articulaires	81
B.	Diagnostic biologique.....	83

1.	Examens sanguins	83
2.	Examens du liquide synovial	84
C.	Diagnostic par imagerie	86
1.	La radiographie	86
2.	L'échographie et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	87
D.	Diagnostic différentiel.....	91
E.	Évolution et pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	92
PARTIE II		95
I.	Parcours de soin général	97
II.	Prise en charge non thérapeutique.....	99
A.	L'éducation thérapeutique du patient	99
B.	Prise en charge psychosociale.....	103
C.	Activité physique, maintien de la forme et capacité	104
1.	La kinésithérapie.....	104
2.	La balnéothérapie	105
3.	La physiothérapie	106
4.	Ergothérapie et Programmes éducatifs de protection articulaire.....	106
5.	La podologie	110
D.	Chirurgie.....	110
E.	Soins de supports	111
1.	La phytothérapie et aromathérapie.....	111
2.	L'homéopathie.....	112
3.	Les oligoéléments.....	113
III.	Prise en charge thérapeutique exclusive.....	115
A.	Recommandations générales	115
B.	Les traitements symptomatiques de la PR.....	119
1.	Les antalgiques	119
2.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	120
3.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	121
4.	Les traitement locaux.....	124
C.	Les traitements de fond	125
1.	Traitement de fond conventionnel synthétique : cs-DMARD.....	125
2.	Traitement de fond biologique : les biothérapies b-DMARD	132
3.	Traitement de fond biologique similaire : les biosimilaires bs-DMARD	138
4.	Traitement de fond synthétique ciblé : ts-DMARD	139

IV.	Suivi de traitement et prévention.....	141
A.	Suivi du risque infectieux.....	141
B.	Risque de morbidité cardiovasculaire	143
C.	Risque d'ostéoporose	145
V.	Nouvelles thérapeutiques en perspectives.....	149
A.	Traitement de fond conventionnel actuellement en étude : Otilimab	149
B.	Les nouveaux anti-TNF	150
C.	Les agonistes du récepteur de l'adénosine A3 : A3AR.....	151
D.	L'essor des JAKi	152
E.	L'influence de la E-Santé dans la prise en charge des patients	154
	CONCLUSION	159
	BIBLIOGRAPHIE	161

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Détail de la main de sainte Anne de Rubens, <i>La Sainte Famille avec sainte Anne</i> , peinte entre 1633 et 1635 ⁽¹⁾	29
Figure 2 : Première page de la thèse de doctorat de Landré-Beauvais dans laquelle il décrit pour la première fois la Polyarthrite Rhumatoïde ⁽¹⁾	29
Figure 3 : Prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde (%), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013 ⁽⁴⁾	33
Figure 4 : Prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde (%), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013 ⁽⁴⁾	34
Figure 5 : Incidence de la PR (Cas par 100 000 habitants), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013 ⁽⁴⁾	35
Figure 6 : Hétérogénéité des études dans l'estimation de l'incidence de la PR, Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXIe siècle, Minichiello et al. - 2017 ⁽⁵⁾	35
Figure 7 : Mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de PR, Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017 ⁽¹⁰⁾	39
Figure 8 : Ratio de Mortalité Standard et intervalle de confiance à 95 %, Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017 ⁽¹⁰⁾	40
Figure 9 : Mortalité par cause dans la population atteinte de PR (N= 535) sur 15 ans (1997 à 2012), Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017 ⁽¹⁰⁾	41
Figure 10 : Schéma des mécanismes pathologiques sur le macrophage, liés à la Silice, et à la Silice radicalaire, Pathologies dues à l'inhalation de poussières de silice, Zutter et al. - 2018 ⁽¹⁶⁾	46
Figure 11 : Facteurs génétiques et Polyarthrite Rhumatoïde, La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte, J. Sany - 1999 ⁽¹²⁾	49
Figure 12 : Fréquence des types de HLA-DR chez les sujets normaux et chez les parents atteints de Polyarthrite Rhumatoïde, La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte, J. Sany - 1999 ⁽¹²⁾	50
Figure 13 : Odds ratio (OR) de développer une PR globale ACPA positive par rapport à une PR ACPA négative en fonction de la durée des contraceptifs oraux. EIRA, Suède, 1996-2014 ⁽¹⁷⁾	51

Figure 14 : Effet du THS et du placebo sur les indices cliniques et de laboratoire de l'activité de la maladie et sur le bien-être en général, Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis : a double blind placebo-cotrolled study - 1994 ⁽²⁰⁾	53
Figure 15 : Les différentes études d'interventions diététiques au cours de la PR, Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde, Varoquier et al. - 2015 ⁽²¹⁾	57
Figure 16 : L'immunisation contre les peptides citrullinés (ACPA), Polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie, Daïen - 2017 ⁽²⁴⁾	59
Figure 17 : Interaction entre l'immunité innée et adaptative dans la Polyarthrite Rhumatoïde, Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde, Falgarone et al. - 2005 ⁽²⁶⁾	66
Figure 18 : Glycosylation et pathogénicité des ACPA, Pathogénicité des anticorps anti-protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde, Coutant - 2018 ⁽³⁰⁾	70
Figure 19 : Mécanisme d'action des ACPA dans la perte osseuse et la douleur, Conférence d'actualité : Pathogénicité des anticorps anti-protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde, Coutant – 2018 ⁽²⁹⁾	71
Figure 20 : Polyarthrite Rhumatoïde et ses enjeux, La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al. ⁽²²⁾	74
Figure 21 : Synthèse sur la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde, Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde, Dumontet et Bigot-Corbel - 2012 ⁽²⁷⁾	75
Figure 22: Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde de 2010 de l'ACR/EULAR,	77
Figure 23 : Le poignet rhumatoïde, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016 ⁽³³⁾	79
Figure 24 : Le col de cygne, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016 ⁽³⁴⁾	80
Figure 25 : La boutonnière, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016 ⁽³⁴⁾	80
Figure 26 : Le doigt en maillet, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016 ⁽³⁴⁾	80
Figure 27 : Le pouce en Z, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - - 2016 ⁽³³⁾	80
Figure 28 : Nodules rhumatoïdes du coude, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015 ⁽³⁵⁾⁽³³⁾	81

Figure 29 : Vascularite rhumatoïde avec ulcération profonde, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015 ⁽³⁵⁾	81
Figure 30 : Classification des épanchements synoviaux, Le manuel MSD, A. Villa-Forte - 2020 ⁽³⁷⁾	85
Figure 31 : Synovite rhumatoïde, Aspect histologique - Polyarthrite rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015 ⁽³⁵⁾	85
Figure 32 : Radiographie des pieds : érosions de l'extrémité antérieure du 5 ^e métatarsien - Polyarthrite Rhumatoïde, clinique et diagnostic, Combe - 2015 ⁽³⁵⁾	86
Figure 33 : Échographie de la MCP 2 en mode Doppler - Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde, Pham T - 2010 ⁽³⁸⁾	87
Figure 34 : Synovites et ténosynovites des doigts en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008 ⁽³⁹⁾	87
Figure 35 : Synovite du carpe en échographie, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008 ⁽³⁹⁾	88
Figure 36 : Ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe en échographie, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008 ⁽³⁹⁾	89
Figure 37 : Positionnement du patient en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008 ⁽³⁹⁾	90
Figure 38 : Synovites (Flèche courbe) et ténosynovites (Flèche) des doigts en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. ⁽³⁹⁾	90
Figure 39 : Facteurs prédictifs de l'évolution radiologique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde débutante, Combe - 2007 ⁽³³⁾	93
Figure 40 : Prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde, C. Daien et al. / Revue du rhumatisme 86 (2019) 8-24 ⁽⁴²⁾	97
Figure 41 : Les recommandations 2018 de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, C. Daien et al. / Revue du rhumatisme 86 (2019) 8-24 ⁽⁴¹⁾	99
Figure 42 : Compétences d'auto-soins et d'adaptations, Éducation thérapeutique du patient, HAS - 2009 ⁽⁴³⁾	100
Figure 43 : Intégration de l'ETP dans la prise en charge thérapeutique, HAS - 2009 ⁽⁴³⁾	101
Figure 44 : Perceptions des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques actuellement en place, Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de	

polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine - 2019 ⁽⁴⁷⁾	103
Figure 45 : Les gestes recommandés pour faciliter les activités quotidiennes et épargner les articulations, Hajjaj-Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	106
Figure 46 : Modification des différentes prises pour protéger les articulations, Hajjaj Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	107
Figure 47 : Orthèse statique globale de fonction, Hajjaj Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	108
Figure 48 : Orthèses stabilisatrices de fonction, Hajjaj Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	108
Figure 49 : Orthèses de correction repos poignets-main-doigts, Hajjaj Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	108
Figure 50 : Orthèses préventives dans la pratique d'activité physique, Epitact ⁽⁵⁴⁾	109
Figure 51 : Orthèse correctrice pour hallux valgus, Appareils divers de correction, Julien Orthopédie ⁽⁵³⁾	109
Figure 52 : Orthèse palliative, Le pied rhumatoïde, Boulier Philippe ⁽⁵²⁾	109
Figure 53 : Principales souches homéopathiques employées en cas de troubles touchant les séniors et proposition de posologies, Derbré et Leclerc - 2013 ⁽⁶³⁾	113
Figure 54 : Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28, Revue Médicale Suisse - 2005 ⁽⁶³⁾	115
Figure 55 : Calcul du DAS28, Revue Médicale Suisse - 2005 ⁽⁶⁴⁾	115
Figure 56 : Liste des principaux médicaments disponibles pour chacune des catégories de traitement de fond, La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions - 2018 ⁽⁶⁶⁾	117
Figure 57 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR, DAIEN et al - 2019 ⁽⁴²⁾	118
Figure 58 : Molécules antalgiques disponibles en France, Classification selon pallier OMS et propriétés, Delorme - 2007 ⁽⁶⁸⁾	120
Figure 59 : Données de pharmacocinétique et classification des principaux AINS en fonction de leur sélectivité vis-à-vis des cyclo-oxygénases 1 et 2, Becker et Monassier - 2018 ⁽⁷²⁾	121
Figure 60 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde, Carli et al. - 2009 ⁽⁷³⁾	123
Figure 61 : Liste des médicaments contenant de la cortisone et administrés par voie locale, Cantagrel et al. - 2018 ⁽⁷⁷⁾	124
Figure 62 : Inhibition des voies Janus Kinases (JAK), Le Quellec et al. - 2018 ⁽¹¹⁸⁾	140

Figure 63 : Voie de signalisation utilisées selon les cytokines impliquées, Le Quellec et al. - 2018 ⁽¹¹⁸⁾	141
Figure 64 : Vaccination recommandée dans la PR traitée par biothérapie, immunosuppresseur et corticoïdes, Morel - 2018 ⁽¹¹⁹⁾	142
Figure 65 : Évolution des paramètres lipidiques et inflammatoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde, Hansel et Bruckert - 2010 ⁽¹²⁰⁾	143
Figure 66 : Comparaison des lipides plasmatiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, comparativement à des sujets témoins, Hansel et Bruckert - 2010 ⁽¹²⁰⁾	144
Figure 67 : Recommandations pour la prise en charge du risque cardiovasculaire, Soubrier et al. - 2018 ⁽¹²¹⁾	145
Figure 68 : Choix des principales eaux minérales riches en calcium et peu salées, Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al - 2018 ⁽¹²³⁾	147
Figure 69 : Choix des principales eaux minérales riches en calcium et peu salées, Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al. - 2018 ⁽¹²⁴⁾	147
Figure 70 : Taux de réponse ACR20 au cours de temps : patients en échec de MTX, de bDMARD, et naïfs de MTX, Béal et Derolez - 2021 ⁽¹³²⁾	153
Figure 71 : Taux de réponse à l'ACR20 sur 52 semaines, Takeuchi et al. - 2019 ⁽¹³³⁾	154
Figure 72 : Les impacts potentiels de la e-santé en rhumatologie, Servy et Gossec - 2018 ⁽¹³⁵⁾	156
Figure 73 : Avantages et limites des objets connectés, Servy et Gossec - 2018 ⁽¹³⁵⁾	156
Figure 74 : Sélection de ressources de e-santé utilisables en rhumatologie, Servy et Gossec - 2018 ⁽¹³⁵⁾	156

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Autres modes de début possible de la PR, Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic, Combe - 2007 ⁽³³⁾	79
Tableau 2 : Les quatre formes de déformations au niveau des articulations MCP, IPP et IPD, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016 ⁽³⁴⁾	80
Tableau 3 : Manifestations extra-articulaires, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015 ⁽³⁵⁾	81
Tableau 4 : Caractéristiques des différentes formes d'atteintes articulaires, Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente, Collège Français des Enseignants de Rhumatologie – 2010/2011 ⁽⁴⁰⁾	92
Tableau 5 : Les orthèses de la main et du poignet, Hajjaj Hassouni et al. - 2011 ⁽⁵⁰⁾	108
Tableau 6 : Les différents types d'orthèses et leurs indications ⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾	109
Tableau 7 : Les différents types de chirurgie ^{(55) (56) (57) (58)}	110
Tableau 8 : Effets indésirables versus traitements préventifs résultant de l'utilisation d' AIS au long court ⁽⁶⁹⁾	122
Tableau 9 : Recommandations de prescription de la corticothérapie pendant la phase d'État ⁽⁷⁴⁾	123
Tableau 10 : Caractéristiques du Méthotrexate ⁽⁴²⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾	126
Tableau 11 : Caractéristiques de la Sulfasalazine ⁽⁶⁹⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾	127
Tableau 12 : Caractéristiques du Léflunomide ⁽⁶⁹⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁶⁴⁾	128
Tableau 13 : Caractéristiques de l'Hydroxychloroquine ⁽⁶⁹⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾	129
Tableau 14 : Caractéristiques de la Ciclosporine ⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾	130
Tableau 15 : Caractéristiques de la Cyclophosphamide ⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾	130
Tableau 16 : Caractéristiques de l'Azathioprine ⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾	131
Tableau 17 : Caractéristiques des Anti-TNF ⁽⁶⁹⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾	133
Tableau 18 : Caractéristiques des anticorps anti-IL6R ⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾	134
Tableau 19 : Caractéristiques des anticorps anti-CD28 ⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾	135
Tableau 20 : Caractéristiques des anticorps anti-CD20 ⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾	136
Tableau 21 : Caractéristiques des anticorps anti-IL1 ⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾	137
Tableau 22 : Caractéristiques des ts-DMARD ^{(115) (116) (117)}	139
Tableau 23 : Les nouveaux anti-TNF ⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾	150

LISTE DES ABREVIATIONS

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

SMR : Ratio Mortalité Standard

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogène

ACPA : Anticorps anti-protéine citrullinés

THS : Traitement Hormonal Substitutif

DMO : Densité minérale osseuse

SFL : Synoviocytes fibroblast-like

bFGF : Basic Fibroblast Growth Factor

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor

MBL : Mannose-Lectin Binding

NK : Natural Killer

fMLP : N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine

PN : Polynucléaires neutrophiles

HSP : Protéines de chocs thermiques

MCP : Métacarpophalangiennes

IPP : Interphalangiennes proximales

IPD : Interphalangiennes distales

CRP : C Reactive Protein

VS : Vitesse de Sédimentation

NFS : Numération Formule Sanguine

FR : Facteur Rhumatoïde
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SFR : Société Française de Rhumatologie

HPST : Hopital, Patient, Santé, Territoires

ARS : Agence Régionale de Santé

ALD : Affection de Longue Durée

AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drugs

MTX : Méthotrexate

NFS : Numération Formule Sanguine

CI : Contre-indications

AD : Associations déconseillées

PE : Précautions d'emploi

G6PD : G-6-Phosphate Déshydrogénase

TLR : Toll Like Receptor

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ACR : Société Américaine de Rhumatologie

DAS : Disease Activity Score

EULAR : Ligue Européenne contre le Rhumatisme

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

RCH : Rectocolite hémorragique

INTRODUCTION

La Polyarthrite rhumatoïde est une pathologie se caractérisant par un rhumatisme inflammatoire initialement aigu devenant chronique, évoluant par poussées. Elle est décrite comme le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques et touche entre 0.3 et 1 % de la population mondiale. L'étiologie demeure à ce jour encore inconnue mais de multiples facteurs ainsi que des mécanismes auto-immuns sont impliqués dans la physiopathologie de cette maladie.

C'est une maladie auto-immune hétérogène se caractérisant par une atteinte articulaire presque constante occasionnant dans certains cas des déformations articulaires graves voire des destructions articulaires pouvant être très invalidantes ainsi que diverses manifestations viscérales inconstantes donnant lieu à différents types de rhumatismes.

C'est une pathologie dont le diagnostic précoce demeure difficile. En effet, un certain nombre de rhumatismes inflammatoires ressemblant à la Polyarthrite rhumatoïde restent inclassables actuellement et finissent par guérir au bout de quelques années.

De multiples stratégies thérapeutiques existent et sont envisageables suivant l'évolution de la maladie. Cependant, un problème d'adhésion demeure fréquemment chez les patients atteints ce qui génère des doutes sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques d'où l'importance du pharmacien d'officine pour faire adhérer les patients à leur traitement.

La polyarthrite rhumatoïde pose un véritable problème de santé publique avec de multiples conséquences socio-professionnelles, familiales et médico-économiques c'est pourquoi elle nécessite un processus de prise en charge pluridisciplinaire.

Au travers de cette thèse, nous tâcherons de décrire dans une première partie, la polyarthrite rhumatoïde en insistant sur sa physiopathologie complexe, l'importance du diagnostic différentiel pour voir dans une seconde partie le plan de

soin général de prise en charge avec les acteurs indispensables en étudiant les diverses stratégies thérapeutiques, les mesures de prévention pour finir par les nouvelles thérapeutiques en perspectives.

PARTIE 1

La polyarthrite rhumatoïde, un point
sur la pathologie

I. Découverte de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

A. Généralités

De nombreux médecins de la médecine moderne d'Europe occidentale ayant qualifié les rhumatismes d'arthrite ont participé à l'étude de cette pathologie, bien qu'il n'ait pas eu de description à cette époque.



Figure 1 : Détail de la main de sainte Anne de Rubens, *La Sainte Famille avec sainte Anne*, peinte entre 1633 et 1635⁽¹⁾.

Même si on en observait déjà des représentations dans les peintures du XVII^e siècle, notamment celle du peintre flamand Peter Paul Rubens, intitulée « *La Sainte Famille avec sainte Anne* »⁽¹⁾, peinte dans la période de 1633 à 1635 (Figure 1)⁽¹⁾, la polyarthrite rhumatoïde fut décrite pour la toute première fois en 1800, par Augustin-Jacob Landré-Beauvais, alors qu'il était encore étudiant en médecine sous l'appellation de « *Goutte Asthénique Primitive* » dans sa thèse de doctorat, avec un titre sur le ton de l'hésitation : « Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive ? » (Figure 2)⁽²⁾. Si on revient sur le détail de la main de sainte Anne de Rubens, on peut remarquer un gonflement du poignet, du dos de la main, au niveau des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales ainsi qu'une déformation des doigts en col de cygne, signes fréquemment observés dans la Polyarthrite rhumatoïde.

Cette thèse soutenue à l'École de Médecine de Paris constituait l'acte de

Même si on en observait déjà des représentations dans les peintures du XVII^e siècle, notamment celle du peintre flamand Peter Paul Rubens, intitulée « *La Sainte Famille avec sainte Anne* »⁽¹⁾, peinte dans la période de 1633 à 1635 (Figure 1)⁽¹⁾, la polyarthrite rhumatoïde fut décrite pour la toute première fois en 1800, par Augustin-Jacob Landré-Beauvais, alors qu'il était encore étudiant en médecine sous l'appellation de « *Goutte Asthénique*

Primi

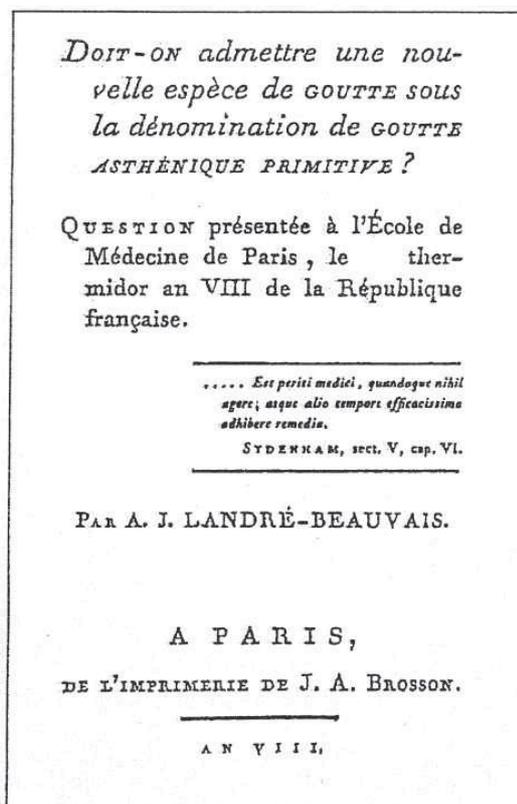


Figure 2 : Première page de la thèse de doctorat de Landré-Beauvais dans laquelle il décrit pour la première fois la Polyarthrite Rhumatoïde⁽¹⁾.

naissance de cette maladie.

B. Biographie d'Augustin-Jacob LANDRÉ-BEAUVAIS : Découverte d'une nouvelle forme de goutte ⁽²⁾

Augustin-Jacob Landré-Beauvais est né le 4 avril 1772 à Orléans. Il commença en tant qu'élève de l'anatomiste-chirurgien Desault de 1790 à 1792 puis il poursuivit son enseignement à Lyon auprès de Marc-Antoine Petit. Appréciant le travail de son étudiant, il lui confia la mission de chirurgien à l'hôpital de Châlons-sur-Saône.

En 1795, à Paris, il obtient le concours d'entrée de l'École de santé, ce qui lui a permis d'entrer en tant qu'interne à l'Hospice de la Salpêtrière où tout a commencé. A l'époque, cet hospice était considéré comme le plus grand hospice du monde, servant à loger tous les pauvres, avec des sections séparées pour les hommes et les femmes dans le but d'instaurer une stabilité sociale. Cet établissement devint une maison d'aumône, abritant 10 % de la population parisienne, parmi lesquels on trouvait : les faibles d'esprit, les criminels, les exclus, les sans-abri, les épileptiques et les paralytiques⁽³⁾. En raison d'une aggravation des problèmes de la prostitution, une prison est installée à la Salpêtrière pour « des femmes coupables de débauche et de prostitution scandaleuse »⁽³⁾.

Au fil du temps, ces femmes en vieillissant développent des maladies chroniques et deviennent des cas d'études pour les médecins qui remarquaient des choses qu'ils n'avaient pas vues auparavant. C'est ainsi qu'Augustin Jacob Landré-Beauvais, travaillant en tant que qualité d'aide et pour la préparation des leçons cliniques dans le service de Philippe Pinel, professeur de Pathologie interne et médecin, a observé ce qui pour lui était un type de goutte différent par rapport à la goutte classique, connue comme la maladie de la classe supérieure depuis Hippocrate. Ce nouveau type de goutte présentait des signes ainsi que des symptômes qui correspondent à ce qu'on connaît aujourd'hui sous le nom de Polyarthrite Rhumatoïde. Ainsi sur la base d'une observation approfondie, il décrit dans sa thèse, un groupe de neuf femmes résidentes depuis plusieurs années à l'Hospice de la Salpêtrière de Paris. Il fit comme hypothèse que ces patientes

souffraient d'une nouvelle forme de goutte non connue, qu'il ne nomma « Goutte asthénique primitive ».

Après sa thèse, il fut nommé Médecin adjoint, et donna des cours de sémiologie et de pathologie interne mais il fut contraint d'arrêter son enseignement suite à des problèmes de santé en 1807. Cependant, il le rédigea et le fit paraître deux ans plus tard en 1809. Cet ouvrage fut un succès. Curieusement, il n'est jamais revenu sur le sujet de sa thèse.

L'enseignement n'étant plus envisageable pour lui à cause de ses problèmes de santé, il exerça dans le privé où sa clientèle augmenta rapidement. Cependant, il garda une activité à temps partielle à la Salpêtrière qu'il n'arrêta qu'en 1821. Ensuite, il fut médecin pour Polytechnique, puis il devint médecin du roi Louis XVIII à partir de 1815. En 1821, il fut élu à l'Académie de médecine. Peu de temps après, la faculté de médecine fit l'objet d'une si intense agitation que le roi Louis XVIII décida de la supprimer. L'ouverture de la faculté fut rétablie le 23 février 1823 et le roi proposa à Landré-Beauvais de revenir en tant que professeur de clinique médicale et doyen. Le 4 août, il fut remplacé au décanat par Dubois, il quitta la faculté et se consacra à son ancienne clientèle privée. Il mourut le 24 décembre 1840 d'une tuberculose.

Par ailleurs, sa thèse n'avait pas encore été reconnue à l'époque mais elle allait le placer comme pionnier de la découverte de cette nouvelle maladie sans qu'il le sache. En effet, le terme de Polyarthrite Rhumatoïde a été introduit par le médecin anglais Alfred Baring Garrod en 1859, ce dernier n'ayant pas eu connaissance des travaux de Landré-Beauvais. Cependant, il faudra attendre Charcot et A.E. Garrod fils, dans la deuxième partie du XIX^e siècle pour reconnaître les travaux de Landré-Beauvais sur la Goutte Asthénique Primitive. Depuis, son nom est d'avantage cité lorsqu'il s'agit de la découverte de Polyarthrite Rhumatoïde.

II. Épidémiologie

Les données épidémiologiques sur la Polyarthrite Rhumatoïde, sont particulièrement difficiles à estimer en particulier de par l'hétérogénéité de sa représentation, sa répartition géographique et démographique. D'autant plus que la plus grande difficulté est de savoir quand commence la maladie et le moment à partir duquel, on peut à proprement parler de Polyarthrite Rhumatoïde pour pouvoir prendre en compte les différentes données dans les études épidémiologiques.

A. Prévalence

1. En fonction des pays

La prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde varie fortement entre les pays et les ethnies. Elle est estimée entre 0,2 et 1,2 % en moyenne, dans le monde (Figure 3). On constate en France et en Angleterre, une prévalence qui s'élève autour de 0,3 %. Si on s'intéresse aux États-Unis, on constate une prévalence de 0.7 %⁽⁴⁾.

	Total
France	0,31
Norvège	0,44
Suède	0,50-0,66
Espagne	0,20-2,70
Angleterre	0,30
Grèce	0,57
États-Unis	0,73
Amérique du Sud	0,13-2,46
Asie	0,14-2,50

Figure 3 : Prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde (%), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013⁽⁴⁾

Cependant, il semblerait que la Chine et le Japon soient relativement épargnés avec de faibles prévalences⁽⁵⁾ mais des études plus récentes ont montré que la prévalence du Japon se rapprocherait des taux Européens et des États-Unis, avec une prévalence variant de 0,6 à 1 %⁽⁶⁾. Toutefois, on note une forte prévalence dans les populations où le taux de consanguinité est particulièrement élevé notamment chez les indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6%) et Pima (5.3%)⁽⁷⁾.

La disparité entre les continents et les pays résulterait des variations de comportements, de climat, d'exposition aux facteurs environnementaux, génétiques et l'évolution des critères de diagnostics et de classification de cette pathologie⁽⁴⁾.

2. En fonction du sexe

On remarque globalement une prédominance féminine avec un sex-ratio qui s'élève à 3 femmes pour 1 homme⁽⁴⁾. En effet, si on s'intéresse à la France (Figure 4), on constate une prévalence de 0,51 % pour les femmes contre 0,09 pour les hommes⁽⁵⁾.

	Total	Femmes	Hommes
France	0,31	0,51	0,09
Norvège	0,44	0,67	0,19
Suède	0,50-0,66	0,90-0,94	0,37-0,50
Espagne	0,20-2,70	0,80	0,20
Angleterre	0,30	0,12-2,99	0,02-2,18
Grèce	0,57	1,00	0,30
États-Unis	0,73	0,00-3,79	0,43-1,52
Amérique du Sud	0,13-2,46	0,32-1,72	0,06-0,48
Asie	0,14-2,50	0,00-2,86	0,00-1,08

Figure 4 : Prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde (%), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013⁽⁴⁾

Par ailleurs, la différence de sex-ratio, s'estomperait avec l'âge, notamment au-delà de 70 ans⁽⁷⁾.

3. En fonction de l'âge

Chez l'adulte, elle peut apparaître à tout âge, mais l'âge moyen d'apparition se situe entre 40 et 60 ans⁽⁷⁾. Si on s'intéresse à la polyarthrite chez l'enfant, on considère que la polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes est superposable à celle de l'adulte avec un âge de début vers 10-12 ans⁽⁸⁾.

B. Incidence

Elle demeure difficile à évaluer en raison du délai entre le début des symptômes et la consultation médicale qui confirme le diagnostic. On estime en moyenne qu'elle varie entre 20 et 40 cas sur 100 000 habitants (Figure 5)⁽⁴⁾.

	Incidence
France	8,73
Espagne	8,34
Suède	23,61
Nord de l'Europe	24-36
Sud de l'Europe	9-24
Amérique du Nord	31-45

Figure 5 : Incidence de la PR (Cas par 100 000 habitants), Épidémiologie des maladies rhumatismales, A.C.RAT, H. El Adssi - 2013⁽⁴⁾

Plusieurs études de cohorte se sont disputées sur l'évolution de l'incidence de la PR dans le but de savoir si celle-ci avait diminué ou augmenté au cours du temps mais leurs résultats respectifs sont contradictoires. On remarque qu'elle fluctue beaucoup en fonction des pays, des ethnies, du sexe, l'âge tout comme la prévalence ainsi que les critères utilisés pour le diagnostic et la positivité des facteurs rhumatoïdes (Figure 6)⁽⁵⁾.

Auteur/année	Type d'étude	Nombre de patients	Critères diagnostiques	Période	Incidence	Prévalence	But de l'étude	Âge moyen	Proportions de PR avec présence de FR	Population	Conclusion
Jacobsson et al., 1994 [3]	Cohorte	78 cas incidents/2894	ACR 1958 Critères de Rome 1961	1965-1990	Tableau 3		Évaluation de la tendance dans le temps de l'incidence de la PR	NR	NR	≥ 25 ans Indiens PIMA	Baisse de l'incidence et de la prévalence
Shichikawa et al., 1999 [4]	Cohorte	16 cas incidents/3000	Critères de Rome	09/1965-08/1996	Tableau 2	NR	Évaluer tendance séculaire de l'incidence	NR	NR	Kamitonda (Japon)	Baisse de l'incidence
Kaipiainen-Seppänen et Aho, 2000 [6]	Cohorte	710	ACR 1987	1975-1995	34/10 ⁵	NR	Évaluation incidence des maladies inflammatoires chroniques	59	NR	Finlande 5/21 hôpitaux centraux > 16 ans	Baisse de 14 % de l'incidence PR FR négatif
Kaipiainen-Seppänen et Kautiainen, 2006 [7]	Cohorte	714	ACR 1987	1980-2000	29,1/10 ⁵	NR	Évaluer la tendance de l'incidence de la PR en Finlande	NR	NR	Finlande > 16 ans	Baisse d'incidence de PR FR positif
Doran et al., 2002 [8]	Cohorte	609	ACR 1987	01/01/1955-31/12/1994	44,6/10 ⁵ (41-48,2)	NR	Évaluer tendance de l'incidence de la PR	58	NR	Cohorte de Rochester ≥ 18 ans	Baisse de l'incidence à travers 4 décennies de 61,2/10 ⁵ (1955-1964) à 32,7/10 ⁵ (1985-1994) Stabilité de l'incidence
Odegård et al., 2008 [9]	Cohorte	550 PR	ACR 1987	1988-1993	25,7/10 ⁵	NR	Calculer incidence annuelle de la PR ajustée à l'âge et au sexe et tendance d'évolution de l'état de santé et de l'activité	57,2 (55,9-58,5)	38,7 %	Entre 20 et 79 ans Registre du comté d'Oslo	Stabilité de l'incidence
Eriksson et al., 2013 [10]	Cohorte	14781/8826 cas	ACR 1987 ou ACR/EULAR 2010	2006-2008	40,6/10 ⁵	NR	Estimation de l'incidence des PR en Suède	60,3 ± 15,9	6189 (61 %)	Suède ≥ 18 ans Swedish national health service	Variation de l'incidence en fonction de la densité de population sans variation

Figure 6 : Hétérogénéité des études dans l'estimation de l'incidence de la PR, Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI^e siècle, Minichiello et al. - 2017⁽⁵⁾

Néanmoins, un article de revue intitulée « *Évolution dans le temps de la Polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence et gravité. Revue systématique de la littérature* » indique que les études de cohortes ne permettent pas de conclure quant à une modification de l'incidence au cours du temps⁽⁵⁾.

C. Comorbidités

En raison du rôle de l'inflammation chronique dans la PR, cette pathologie est associée à un risque accru de comorbidités à savoir notamment le développement de maladies cardiovasculaires, d'infections graves et de certains cancers dont la survenue dépend de la gravité de la PR. La comorbidité reste encore aujourd'hui un problème majeur chez les patients atteints et on estime qu'ils possèdent en moyenne 1,6 comorbidité (événements cardiovasculaires, cancers, infections, ...)⁽⁴⁾.

Afin de les étudier, nous allons nous appuyer sur une étude multinationale intitulée *Comorbidity in rheumatoid arthritis*⁽⁹⁾, incluant des patients atteints de PR recrutés dans 17 pays différents. Bien qu'il y ait une grande variabilité dans leur survenue entre les pays, cette étude a démontré une prévalence élevée de comorbidités chez ces patients.

1. Maladies cardiovasculaires

La survenue de maladies cardiovasculaires est augmentée dans la PR, présentant un risque accru de décès par maladies cardiovasculaires (MCV) équivalent chez les hommes et les femmes. Les patients atteints de PR ont environ trois fois plus de risque de faire un infarctus du myocarde. L'apparition d'insuffisance cardiaque est également augmentée d'autant plus si le facteur rhumatoïde est présent⁽⁴⁾.

Cette étude⁽⁹⁾ a mis en évidence que le risque relatif de subir un événement cardiovasculaire se situait entre 1,5 et 2,0 par rapport à la population générale. De plus, il semblerait que l'incidence d'infarctus du myocarde serait déjà augmentée dans les premières années suivant le diagnostic en raison de la présence de nombreux biomarqueurs associés à un dysfonctionnement endothélial, déjà présents

au début de la maladie. De même, une augmentation de l'épaisseur des différentes couches de la paroi des artères a été démontrée et serait responsable de l'installation rapide de l'athérosclérose.

L'augmentation des MCV résulte de l'inflammation chronique sur le système vasculaire, l'inactivité physique liée à l'évolution de la maladie, certains médicaments utilisés dans la prise en charge de la PR notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes, ainsi que certains marqueurs biologiques de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP).

Il faut également ajouter à cela, l'impact du tabagisme. En effet, la consommation de tabac, est non seulement un facteur de risque pour le développement de la PR mais c'est également un facteur conduisant à un risque accru de MCV.

Pour finir il faut aussi tenir compte du profil lipidique des patients atteints de PR. L'hyperlipidémie, qui est un facteur de risques de maladies cardiovasculaires dans la population générale, n'est au contraire, pas prédictive du développement de MCV chez les patients atteints de PR. En effet, ceci résulte du « paradoxe lipidique » où l'inflammation génère de faibles taux de cholestérol total et de triglycérides et qui sont responsables d'événements cardiovasculaires.

2. Infections

Les infections sont plus fréquentes au cours de la PR, elles sont d'autant plus sévères lorsque la PR est active. Leurs fréquences est 2,5 fois supérieure par rapport à la population générale. Parmi les causes des infections, on peut citer l'utilisation au long cours de glucocorticoïdes à dose élevée, le tabagisme et la présence de facteurs rhumatoïdes⁽⁴⁾.

Le registre Allemand de l'observation de la thérapie biologique de patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde (RABBIT) a développé un score de risque pour les infections graves chez les patients atteints de PR. Ce score de risque comprend : l'âge, les mesures d'invalidité, les principales comorbidités (insuffisance rénale et maladie pulmonaire chronique), antécédents d'infections, antécédents d'échec du traitement précédent ainsi que le traitement actuel⁽⁹⁾. Grâce à ce score, il a été

possible de mettre en évidence que les patients atteints de PR avec un score de risque élevé ont un risque 30 fois supérieur de développer une infection grave.

3. Cancers

L'étude⁽⁹⁾ a démontré que le rapport d'incidence standardisé global pour le lymphome était de 2,1 avec un risque élevé de lymphome hodgkinien et non hodgkinien chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale, surtout en ce qui concerne le lymphome diffus à grande cellule B qui occupe une proportion équivalente à deux tiers des lymphomes non hodgkiniens. Ce risque est d'autant plus élevé si les patients atteints souffrent de PR sévère et si le facteur rhumatoïde est présent.

Un risque accru de cancer du poumon a été observé chez les patients atteints de PR, sûrement dû à leur consommation de tabac. Actuellement, il n'y a pas de certitude établie sur la survenue de cancer du poumon chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale.

Toutefois, l'utilisation au long cours d'AINS chez ces patients a montré une incidence réduite de cancer colorectal. De même, des taux réduits pour les cancers du sein, des ovaires, de l'endomètre et de la prostate ont été mis en évidence dans certaines études. Une des explications les plus probables pouvant expliquer ces observations serait des expositions hormonales prédisposant à la survenue de la PR, telles que la ménopause précoce chez les femmes et de faibles niveaux de testostérone chez les hommes mais cela reste encore à prouver.

D. Mortalité

La PR est associée à une mortalité qui est plus élevée par rapport à la population générale, principalement en raison des autres maladies qui sont concomitantes, comme les maladies cardiovasculaires, les cancers et les infections vues précédemment, avec des proportions respectives de 40 %, 17 % et 14 %. Les autres

causes possibles de décès sont d'origine gastro-intestinales, respiratoires et rénales⁽⁴⁾.

Une étude néerlandaise de cohorte prospective sur 15 ans (de 1997 à 2012)⁽¹⁰⁾, portant sur une population de patients atteints de PR, âgés en moyenne de 60.4 ans, s'est intéressée aux taux de mortalité au cours de la période d'étude ainsi que les causes de décès en les comparant à la population générale. Il s'est avéré que le taux de mortalité était 1,5 fois plus élevé pour ces patients par rapport à la population générale avec à priori les mêmes tendances au cours des 50 dernières années.

Pour comparer la mortalité toute cause confondue dans la cohorte PR avec la population générale, le taux de mortalité standardisé (SMR) a été calculé, ajusté en fonction du sexe et de l'âge (Figure 7). Ainsi pour déterminer s'il y avait une augmentation ou une diminution du SMR au cours du temps, une analyse de régression de poisson (Figure 8) a été réalisée.

	Confidence interval			Confidence interval			Total	Confidence interval	
	Men	Lower	Upper	Women	Lower	Upper		Lower	Upper
(a) SMR (mean 3 years)									
1997–2000	1.42	0.72	2.50	1.63	1.07	2.37	1.54	1.08	2.14
2001–2003	1.29	0.64	2.31	1.80	1.21	2.57	1.65	1.19	2.24
2004–2006	1.57	0.82	2.71	1.75	1.14	2.57	1.68	1.20	2.30
2007–2009	1.45	0.69	2.70	2.07	1.36	3.01	1.58	1.07	2.24
2010–2012	0.76	0.25	1.82	1.56	0.96	2.42	1.14	0.71	1.73
(b) SMR (mean 5 years)									
1997–2002	1.49	0.78	2.58	1.66	1.07	2.44	1.63	1.15	2.22
2003–2007	1.36	0.67	2.46	1.75	1.15	2.55	1.63	1.15	2.24
2008–2012	1.02	0.39	2.17	1.42	0.85	2.24	1.29	0.83	1.91
(c) SMR (mean 15 years)									
1997–2012	1.32	1.13	1.55	1.62	1.46	1.80	1.54	1.41	1.67

SMR standardized mortality ratio, adjusted for age and gender

Figure 7 : Mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de PR, Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017⁽¹⁰⁾

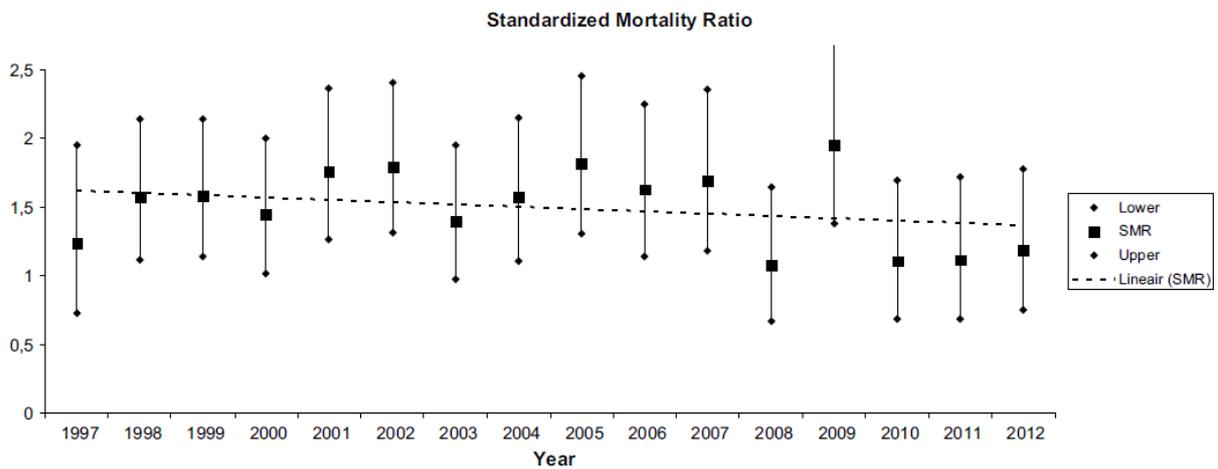


Figure 8 : Ratio de Mortalité Standard et intervalle de confiance à 95 %, Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017⁽¹⁰⁾

Sur cette période de 15 ans, le SMR calculé avec un intervalle de confiance à 95 % pour une mortalité toute cause confondue était de 1,54 [1,46, 167] ce qui signifie que le risque de mortalité est 54 % plus élevée par rapport à la population générale étudiée. Selon l'étude⁽¹⁰⁾, l'espérance de vie partielle de la population néerlandaise était de 13,4 ans tandis que celle pour la cohorte PR était de 12,2 ans, ce qui correspond à un nombre d'année perdue de 1, 2 ans. La période de suivi de 15 ans représente environ la moitié de la période nécessaire pour observer l'espérance de vie complète. Si on se réfère à cette hypothèse, le nombre total d'années de vie perdues pour un patient de 60 ans est de 2 ans⁽¹⁰⁾.

Les causes de décès les plus fréquemment rapportées (Figure 9) sont les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires et les infections. Les autres causes de décès également mises en évidence sont les maladies musculo-squelettiques et digestives.

	Observed	Expected	SMR	Confidence interval	
				Lower	Upper
Circulatory system diseases	172	140	1.23	1.05	1.43
Neoplasms	112	108	1.03	0.85	1.24
Respiratory system diseases	62	44	1.42	1.09	1.82
Musculoskeletal and connective tissue diseases	49	3	17.4	12.85	22.97
Digestive system diseases	29	16	1.79	1.20	2.57
Mental and behavioural disorders	23	22	1.04	0.66	1.57
Abnormal clinical and laboratory signs not elsewhere classified	20	18	1.09	0.66	1.68
External causes of morbidity and mortality	17	11	1.55	0.90	2.48
Endocrine, nutritional, and metabolic diseases	14	14	1.01	0.55	1.69
Infections	10	5	1.90	0.91	3.50
Nervous system diseases	10	12	0.86	0.41	1.57
Genitourinary system, skin, subcutaneous tissue, blood, and blood-forming organs diseases	17	13	1.29	0.75	2.06

SMR standardized mortality ratio, adjusted for age and gender

Figure 9 : Mortalité par cause dans la population atteinte de PR (N= 535) sur 15 ans (1997 à 2012), Mortality in patients with rheumatoid arthritis : a 15-year prospective cohort study - 2017⁽¹⁰⁾

Actuellement, la mortalité a tendance à diminuer en raison d'une prise en charge plus précoce avec la mise en place d'un contrôle strict de la maladie et un début plus rapide de traitements intensifs antirhumatismaux.

III. Facteurs de risques

La PR est une maladie multifactorielle, associant différents facteurs dont leurs caractéristiques ou leurs expositions sont susceptibles d'augmenter la probabilité de développer une maladie chez un individu.

A. Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques ainsi que les événements de vie majeurs peuvent influencer sur la survenue et l'évolution de la PR⁽¹¹⁾.

1. Stress

Dans la majorité des cas, les patients évoquent un événement stressant juste avant les premiers accès de la maladie. Le stress est l'un des premiers facteurs rapporté dans les formes de PR juvénile ou adulte et serait une cause de vulnérabilité aux maladies inflammatoires.

Une étude réalisée à partir de la *Life Events and Difficulties Schedule (LEDS)*⁽¹¹⁾ a montré que les patients dont la maladie est apparue dans les suites d'un stress, ne présentent pas d'antécédents familiaux de PR, les symptômes apparaissent aussitôt qu'un événement stressant survient et l'évolution de la maladie est rapide. Or, les patients non confrontés à des événements stressants ont des antécédents familiaux de PR. Chez ces patients les poussées ne sont pas liées au stress et l'évolution de la maladie est lente et insidieuse.

2. Individu

Certains traits de caractère ont fait l'objet d'études: le masochisme, le perfectionnisme, l'inhibition affective, l'incapacité à exprimer ses sentiments ou encore l'absence d'intérêts pour les activités sportives⁽¹¹⁾ exposent ces individus au développement de maladies inflammatoires comme la PR.

3. Dépression

13 à 20 % des patients atteints de PR souffrent de dépression⁽¹¹⁾. Cependant, la dépression joue un rôle dans la perception des symptômes et de la maladie. Il semblerait qu'elle augmente notamment l'intensité de la douleur perçue. Les patients ont peur de perdre leur autonomie et de devenir dépendants. De ce fait, ils perdent la motivation, sont d'humeur dépressive et considèrent que leurs traitements sont moins efficaces, ce qui a un impact négatif sur la prise en charge de ces patients.

B. Facteurs hormonaux

La PR a tendance à avoir une prédominance féminine et ceci s'explique par les facteurs hormonaux. En effet, il existe des facteurs spécifiques aux femmes qui favorisent le développement de la maladie.

1. Ménopause

La ménopause est une période physiologique qui survient chez les femmes. L'âge moyen d'apparition se situe autour de la cinquantaine ce qui correspond à l'âge moyen de développement de la PR. Cette période particulière se caractérise par un arrêt des périodes menstruelles pendant au moins 1 an, on parle alors d'aménorrhée, c'est un phénomène progressif incluant une période de pré-ménopause. Elle se caractérise par une déplétion des follicules ovariens entraînant notamment une diminution des œstrogènes avec une concentration en œstradiol E2 < 30 pg/ml⁽¹²⁾. Or, ces œstrogènes ont la particularité de stimuler le système immunitaire⁽⁴⁾, leur diminution chez ces femmes constitue un facteur de risque associé au développement de la PR. Le système endocrinien par la sécrétion d'hormones semble être étroitement lié avec le système immunitaire.

2. Grossesse

Le taux de premier diagnostic de PR augmente de 1 à 2 ans⁽¹³⁾ après l'accouchement, en particulier pour les grossesses compliquées avec hypertension gravidique ou pré-éclampsie. Par ailleurs, il ne semble pas avoir de risque accru de PR séropositive en fonction du nombre de grossesse⁽¹³⁾.

Cependant une étude sur le microchimérisme foetal⁽¹⁴⁾ qui correspond à la présence sur le long terme, en faible quantité chez la mère, de cellules ou d'ADN provenant du fœtus, sans entraîner une réaction de rejet, a montré que celui-ci est impliqué dans la transmission de facteurs de risque ou protecteur de la PR. En effet, la survenue de PR est plus fréquente chez les femmes, pour lesquelles un microchimérisme foetal exprimant les allèles HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*01 spécifiques de la PR a été mis en évidence.

C. Facteurs environnementaux

Ces facteurs permettent d'expliquer en partie les chiffres épidémiologiques.

1. Tabac

Certains marqueurs de diagnostic biologique comme les facteurs rhumatoïdes et les anticorps dirigés contre les peptides citrullinés (ACPA) augmentent chez les fumeurs, ce qui les rend plus à risque de développer la PR. Plus la consommation de tabac est ancienne, plus le risque augmente et ce risque reste élevé pendant plusieurs années même après l'arrêt.

Une étude prospective *Nurse's Health Study* a montré que les fumeurs ayant une consommation de tabac supérieure à 40 paquets-années ont un risque deux fois supérieur par rapport à la population des non-fumeurs et ce même risque peut perdurer jusqu'à 20 ans après le sevrage⁽¹⁵⁾.

De plus, il semblerait que le tabagisme soit associé à la sensibilité et l'enflure des articulations même en l'absence d'auto-anticorps liés à la PR. Ainsi, le tabagisme peut avoir des effets articulaires directs qui pourraient être liés à l'avenir au développement de la maladie⁽¹³⁾.

2. Agents toxiques

L'exposition à la silice et à certaines particules de poussières retrouvées en milieux professionnels ou domestiques, est potentiellement liée au risque de développer la PR⁽¹³⁾. En effet, l'exposition à la silice entraîne des phénomènes immunologiques en modulant le système immunitaire se traduisant par la production d'autoanticorps, de radicaux oxygénés toxiques et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, ce qui accroît le risque de développement de maladies auto-immunes (Figure 10).

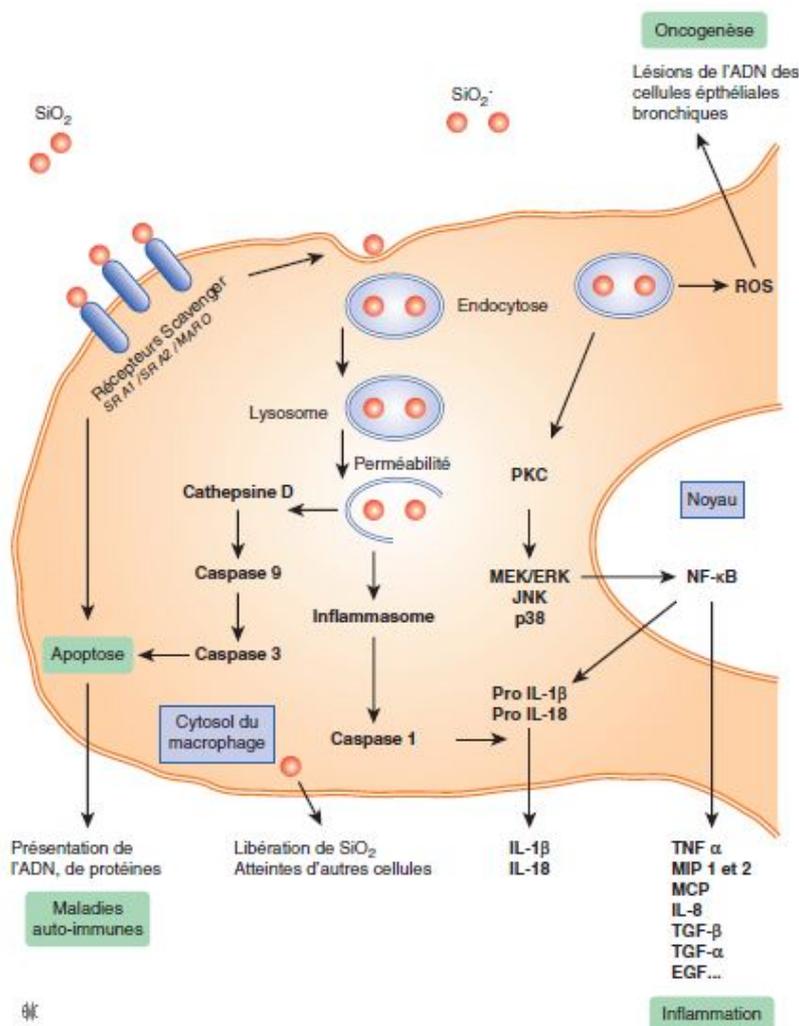


Figure 10 : Schéma des mécanismes pathologiques sur le macrophage, liés à la Silice, et à la Silice radicalaire, Pathologies dues à l'inhalation de poussières de silice, Zutter et al. - 2018⁽¹⁶⁾

3. Pollution atmosphérique, Urbanisation

La prévalence de la PR étant variable dans certaines zones ou pays suggèrent que l'environnement intervient notamment avec la pollution atmosphérique et l'urbanisation, qui jouent un rôle dans le développement de la PR.

Au sein d'une même population, on constate une plus grande incidence de PR dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales. Ce phénomène est d'autant plus important si la personne se trouve à proximité des grands axes de circulations. Dans une étude de la Nurse's Health Study⁽⁴⁾, une distance de moins de 50 mètres entre le lieu d'habitation et la route la plus proche a montré que le risque de PR était augmenté par rapport à une distance de plus de 200 mètres.

Toutefois, les composants spécifiques de la pollution varient en fonction de la localité, le risque dépend également de la quantité de particules présentes dans l'air. Cependant, l'incidence de la PR serait plus précisément due au Cadmium, qui est un composant du gas-oil et du diesel issu de la pollution automobile émise dans l'air, et utilisé également dans la fabrication des pneus et des plaquettes de frein. Des études ont montré que l'exposition au cadmium chez l'animal était un facteur aggravant l'arthrite induite par le collagène⁽¹⁷⁾.

De plus, plusieurs arguments témoignent que les voies aériennes respiratoires seraient capables de transformer et de présenter sous formes d'antigènes les particules présentes dans l'atmosphère. Ces dernières devenant ainsi précurseurs et génératrices de réactions auto-immunes par le passage d'une réponse immune innée à une réponse adaptative spécifique d'antigènes.

4. Infections

Des microorganismes infectieux ont été incriminés dans le développement de la PR malgré le fait que ce phénomène de stimulation infectieuse ait été discuté durant plusieurs années. Les agents impliqués sont : le virus d'Epstein-Barr (EBV), le Mycoplasme, l'agent de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), certaines bactéries du genre *Proteus*, ou encore des virus du genre Parvovirus. Ils interviennent dans la maladie par mimétisme moléculaire, c'est-à-dire que les

antigènes présentés par les agents pathogènes peuvent présenter des similitudes au niveau de leur structure avec les antigènes du soi, favorisant ainsi des réactions croisées lorsqu'un épisode infectieux se produit chez un individu. Ce phénomène est capable d'initier puis de maintenir une réaction immunitaire de manière chronique. Ainsi, on observe dans les études, une augmentation du titre en anticorps.

On note également un lien entre maladies parodontales et PR, les facteurs de risques de parodontites sont deux fois plus importants chez les patients atteints de PR dont les facteurs rhumatoïdes sont présents. Une autre étude a également démontré que 56 % des patients atteints de PR présentaient des signes de parodontites. D'avantages d'études ont suggéré l'implication du microbiote buccal dans le déclenchement de cette maladie auto-immune. Ces deux pathologies : la parodontite et la PR génèrent toutes les deux, un processus inflammatoire responsable d'une destruction osseuse. Ce phénomène est dû au fait que *Porphyromonas gingivalis*, bactérie à l'origine de la parodontite, possède une enzyme microbienne : la peptidylarginine deiminase (PAD), retrouvée également dans la PR, capable d'induire une citrullination de certains sites protéiques formant de nouveaux épitopes conduisant à la production d'anticorps anti-protéines citrullinées. C'est donc une rupture de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de ces derniers, qui pourrait entretenir ou engendrer une parodontite tout comme la PR⁽⁴⁾.

D. Facteurs génétiques

Au travers des facteurs de risques déjà étudiés, nous avons pu déjà voir que la génétique a une influence majeure dans le développement de la PR. En effet, une autre preuve de l'influence de la génétique dans cette maladie se caractérise par l'observation de PR au sein d'une même famille. La concordance pour la PR chez les jumeaux monozygotes est plus élevée que la concordance de la PR chez les jumeaux dizygotes. Les facteurs génétiques contribuent à une hauteur de 50 à 60 % dans le risque de développer la maladie⁽⁴⁾.

Ils sont représentés par un ensemble d'allèles au sein du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) qui codent pour des séquences d'acides aminés qui présentent des similitudes structurelles au niveau du site de liaison surtout les

régions hypervariables, qui constituent ce qu'on appelle « épitope partagé » ou SE et qui sont considérés à risque. D'après les études ce sont surtout des épitopes issus des protéines citrullinées, qui contiennent un acide aminé particulier, l'arginine, qui se lie préférentiellement au SE et seraient présentées plus efficacement aux lymphocytes T. Actuellement, les allèles SE à risque sont divisés en cinq groupes : S1, S2, S3P, S3D et X. Les allèles des groupes S2 et S3P présentent le risque le plus élevé de PR positive à l'ACPA, par rapport aux autres groupes. Des études transversales et longitudinales⁽¹³⁾ montrent que l'épitope partagé (SE) joue un rôle dans la transition des sujets d'un état préclinique ACPA-positif vers le développement d'une synovite cliniquement apparente et classée PR par la suite. La plupart de ces allèles à risque sont retrouvés dans la région HLA- DRB1 (Figure 11)⁽¹²⁾.

- Allèles « à risque » DRB1*0401
DRB1*0404
DRB1*0101
(épitope partagé)
- Facteurs de susceptibilité
- Interviennent pour 30 % du risque global
- Marqueurs de sévérité
- Régulation dans la présentation antigénique
- Anomalie quantitative d'expression

Figure 11 : Facteurs génétiques et Polyarthrite Rhumatoïde, La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte, J. Sany - 1999 ⁽¹²⁾

Les personnes atteintes de PR possèdent également des gènes de réponses immunitaires qui codent pour un antigène d'une autre région HLA-DR qui est la région HLA-DR4 à hauteur de 60 à 80 %⁽¹⁾. Cette région est associée à une réactivité immunitaire que nous détaillerons plus tard (Figure 12).

<i>HLA-DR Type</i>	<i>Frequency in</i>	
	<i>Normal Subjects Percent</i>	<i>Patients With Rheumatoid Arthritis Percent</i>
DR1	15	25
DR2	26	22
DR3	13	21
DR4	19	60-80
DR5	27	13
DR7	30	13

*Normal controls and patients with rheumatoid arthritis were analyzed for the presence of six HLA-DR determinants. Results are presented as the percentage of individuals who are positive for a specific HLA-DR determinant. The data here are summarized from many studies.

Figure 12 : Fréquence des types de HLA-DR chez les sujets normaux et chez les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde, La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte, J. Sany - 1999 ⁽¹²⁾

Cependant, d'autres facteurs génétiques sont également associés au risque de développement de la PR. En effet, des études⁽¹³⁾ à l'échelle du génome ont pu mettre en évidence plus d'une centaine de loci. L'une des associations les plus fortes est due au polymorphisme du gène PTPN22 qui est responsable d'une baisse du seuil d'activation immunitaire des lymphocytes T et autres cellules impliquées dans l'immunité. De plus, d'autres études⁽¹³⁾ ont montré que ce polymorphisme peut entraîner une hypercitrullination en raison d'une interaction du PTPN22 avec une enzyme responsable de la citrullination : la peptidylarginine deiminase (PAD) que nous avons vu précédemment dans les parodontites et leurs liens avec la PR.

On note aussi des associations avec des facteurs se trouvant dans les voies inflammatoires, impliqués dans la PR, notamment IL-6, CTLA4, NF- κ B et qui pourraient éventuellement jouer un rôle dans les réponses auto-immunes⁽¹³⁾.

IV. Facteurs protecteurs

Même si certains facteurs hormonaux, environnementaux et génétiques sont considérés comme facteurs de risques, d'autres sont également protecteurs parmi ces catégories.

A. Facteurs hormonaux

1. Pilules oestroprogestatives

Une contraception oestroprogestative orale est associée à une diminution des taux de positivité des facteurs rhumatoïdes chez les patients atteints de PR⁽¹³⁾. En effet, une étude épidémiologique suédoise s'intéressant à l'influence de la contraception orale dans la survenue de la PR a recensé les cas par la présence ou l'absence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) pour voir si ces anticorps interagissent avec les facteurs de risques connus, en l'occurrence ici, la contraception orale oestroprogestative, dans le développement de PR positive pour l'ACPA. L'étude a montré qu'une longue utilisation de la contraception orale (> 7 ans par rapport à la non utilisation) a diminué le risque de PR aussi bien pour les ACPA positif (p=0,037) que pour les ACPA négatif (p=0,0356). En revanche, une utilisation courte de l'utilisation de contraception orale oestroprogestative diminue uniquement le risque pour l'ACPA positif⁽¹⁸⁾.

ACPA-status	Duration of OC use*	Ever OC use		Current OC use		Past OC use	
		Ca/Co	OR (95% CI)†	Ca/Co	OR (95% CI)†	Ca/Co	OR (95% CI)†
RA overall	Never	852/1245	1.0	852/1245	1.0	852/1245	1.0
	≤7 years	865/1348	0.94 (0.83 to 1.07)	59/85	1.16 (0.77 to 1.76)	806/1263	0.93 (0.82 to 1.06)
	>7 years	835/1481	0.81 (0.71 to 0.92)	134/242	0.99 (0.74 to 1.33)	701/1239	0.81 (0.71 to 0.93)
	<i>p-trend</i>		0.0014		0.9982		0.0021
ACPA-positive	Never	565/1245	1.0	565/1245	1.0	565/1245	1.0
	≤7 years	556/1348	0.89 (0.76 to 1.03)	39/85	1.18 (0.73 to 1.90)	517/1263	0.88 (0.75 to 1.02)
	>7 years	570/1481	0.80 (0.69 to 0.93)	95/242	0.95 (0.69 to 1.32)	475/1239	0.80 (0.68 to 0.93)
	<i>p-trend</i>		0.0037		0.8011		0.0039
ACPA-negative	Never	287/1245	1.0	287/1245	1.0	287/1245	1.0
	≤7 years	309/1348	1.04 (0.86 to 1.25)	20/85	1.15 (0.61 to 2.18)	289/1263	1.04 (0.86 to 1.25)
	>7 years	265/1481	0.82 (0.67 to 0.99)	39/242	1.09 (0.68 to 1.74)	226/1239	0.83 (0.67 to 1.01)
	<i>p-trend</i>		0.0356		0.7056		0.0636

26 cases and 55 controls lacked information on duration of oral contraceptive use.

*Duration of OC use categorised according to median value among controls.

†Adjusted for age, residential area, smoking (pack-years) and alcohol consumption (low (including non-drinkers), medium and high).

ACPA, anticitrullinated protein antibodies; Ca/Co, number of cases/controls; EIRA, Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis; OC, oral contraceptives; RA, rheumatoid arthritis

Figure 13 : Odds ratio (OR) de développer une PR globale ACPA positive par rapport à une PR ACPA négative en fonction de la durée des contraceptifs oraux. EIRA, Suède, 1996-2014⁽¹⁷⁾

Globalement, cette grande étude cas témoin montre que les femmes ayant déjà utilisé une contraception orale, présentent un risque moindre de développer une PR, les estimations étant similaires pour les utilisations actuelles et passées (Figure 13).

2. Traitement Hormonal Substitutif (THS)

L'apport d'hormones exogènes diminueraient la production d'hormones endogènes qui s'avérerait être un facteur protecteur en diminuant le risque de développement de la maladie notamment chez les femmes en période péri ou post ménopausique⁽¹³⁾.

En effet, une étude cas-témoins basée sur la population suédoise, appelée Epidemiological Investigation of RA (EIRA) montre une diminution du risque de développer une PR positive à l'ACPA chez les femmes ménopausées utilisant le THS au début de leur maladie. Cette diminution de risque s'observait surtout chez les femmes âgées de 50 à 59 ans ayant eu une courte utilisation de THS, ce qui suggère que l'initiation du traitement proche de la ménopause, a un impact sur le développement de la maladie positive à l'ACPA⁽¹⁹⁾.

De plus, une autre étude réalisée en double aveugle contre placebo visant à étudier les effets de l'hormonothérapie substitutive sur la densité minérale osseuse (DMO) et l'activité de la maladie chez les femmes ménopausées atteintes de PR montrent globalement une amélioration de la DMO et de la qualité de vie sur une période d'un an, chez les patients traités par THS⁽²⁰⁾.

Time (weeks)	Placebo				HRT			
	0	12	24	48	0	12	24	48
Clinical indices of disease activity								
Articular index	28	15	15	14	24	20	16	15*
Pain score (cm)‡	6.0	6.3	5.1	7.0	5.0	5.3	6.0	5.0
Wellbeing score (cm)§	5.0	5.3	5.0	5.1	5.0	6.5*	6.1	7.5†
Morning stiffness (minutes)	30	45	30	30	60	60	60	60
Laboratory indices of disease activity								
Haemoglobin (g/l)	120	119	124	122	122	124	121	122
ESR (mm/hr)	28	23	32	32	34	38	35	31
C-reactive protein (mg/l)	12	10	10	12	19	16.5	17§	17.5
Nottingham profile part I‡								
Energy level	60.8	62	60.8	63.2	60.8	24*	24*	25*
Pain perception	57.8	54.4	49.4	49.2	46.5	36.5	48.9	46.5
Emotional level	26.2	13.4	9.8	19.2	24.8	0*	0*	7.2†
Sleep	35	53.5	35	50.4	34.3	12.6	28.7	12.6†
Physical mobility	41.8	49.2	42.8	44	44	41.9	41.9	48
Nottingham profile part II‡								
Activities of daily living	3	3.5	4	3	4	3	3.5	2.5*

Values are medians.

*p < 0.05 significant difference from baseline.

†p < 0.05 significant difference between groups.

‡Improvement reflected by a reduction in score.

§Improvement reflected by an increase in score.

Normal reference range for: CRP < 10 mg/l; ESR < 30 mm; haemoglobin 115–145 g/l.

Figure 14 : Effet du THS et du placebo sur les indices cliniques et de laboratoire de l'activité de la maladie et sur le bien-être en général, Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis : a double blind placebo-controlled study - 1994⁽²⁰⁾

3. Microchimérisme au cours de la grossesse

Le microchimérisme ne présentant pas les allèles HLA spécifiques de la PR, n'influe pas sur le risque de survenue de la PR. De plus, chez ces femmes, le risque de PR décroît avec le nombre de grossesse. Cet effet est d'autant plus observé si la somme des microchimérismes fœtaux successifs (protecteurs + à risques) tend vers les protecteurs. Cependant, les effets du microchimérisme varient en fonction de l'origine du microchimérisme, l'âge du receveur au moment de l'installation du microchimérisme, le temps écoulé depuis l'installation du microchimérisme, les interactions entre les molécules HLA du receveur et celles du fœtus⁽¹⁴⁾.

Une étude prospective sur une population américaine⁽¹⁴⁾ a permis de conclure sur l'effet protecteur du microchimérisme : le risque de PR diminue avec le nombre de grossesse, la protection diminue en fonction du délai écoulé depuis la dernière grossesse et demeure plus forte chez les femmes jeunes.

4. Allaitement au sein

Généralement, l'allaitement est souvent contre-indiqué lorsque la mère de l'enfant est traitée pour une affection chronique. Or, l'allaitement maternel permet de fournir

une alimentation adéquate nécessaire à la croissance et au bon développement de l'enfant d'autant plus qu'il permet de réduire la morbidité infantile.

Les poussées étant relativement plus fréquentes en post-partum, il convient de prolonger le traitement administré pendant la grossesse (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) après l'accouchement et pendant l'allaitement, dans le but de les prévenir, l'allaitement ne constituant pas en lui-même un facteur d'exacerbation de la maladie et les effets indésirables chez l'enfant allaité rapportés sont très rares.

Il existe à ce jour, de nombreuses classes de médicaments visant à traiter les affections systémiques et inflammatoires qui peuvent être utilisées dans certains cas pendant l'allaitement. Si la situation se présente, il conviendra de consulter des bases documentaires spécialisées en ligne comme « Lactmed de la National Library of Medicine (Etats-Unis), le Centre de Référence des Agents Tératogène (CRAT), le site pédiatre texan T. Hale sur lequel est disponible un forum de discussion dédié spécifiquement aux professionnels de santé afin de s'adapter au cas par cas de manière à accompagner au mieux les patientes dans leur prise en charge⁽²¹⁾.

B. Facteurs environnementaux

1. Alcool

La consommation d'alcool chez les patients atteints de PR permet de les protéger contre le développement de la maladie en exerçant une action protectrice.

Une étude s'intéressant à la population suédoise (Cohorte EIRA) et danoise (cohorte CACORA) a mis en évidence qu'une consommation d'alcool journalière de 80 mg ce qui équivaut environ à cinq verres diminuerait de 40 à 50 % le risque de PR par rapport à la population ne consommant pas d'alcool⁽¹⁵⁾.

Le bénéfice de la consommation d'alcool sur l'évolution de la maladie est dû à des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs par diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires dont les mécanismes sont complexes.

2. Alimentation

L'alimentation est capable d'agir sur les réactions immunitaires par des mécanismes inflammatoires ou immunomodulateurs, ceci passant par l'intermédiaire du microbiote intestinal.

a. Huile de poissons, acides gras polyinsaturés et Oméga 3 ⁽²²⁾

En effet, l'alimentation peut apporter des antioxydants. Un des exemples le plus courant est le rôle des huiles de poissons, acides gras polyinsaturés et oméga 3, qui sont capables de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 1 β , l'activité des cellules polynucléaires et d'augmenter la production de dérivés anti-inflammatoires lorsqu'ils sont consommés par l'Homme.

Si on s'intéresse aux Omégas 3 que l'on peut retrouver dans les huiles de Colza, les poissons gras, le soja ou encore dans les noix, une étude expérimentale⁽²²⁾ portant sur l'efficacité des omégas 3 dans l'arthrite a démontré une amélioration clinique et histologique de l'arthrite au collagène chez les souris supplémentées en huile de poissons. On observait ainsi chez ses souris, une diminution du nombre d'articulations gonflées avec une diminution de l'infiltrat inflammatoire synovial. Ce résultat fut retrouvé plus tard dans les études portant sur l'efficacité des omégas 3 chez les patients atteints de PR traités. En effet, une méta-analyse portant sur un traitement par huiles de poissons chez ces patients avec des posologies allant de 2,6 à 7,1 g par jour, a permis d'observer une diminution de la consommation d'AINS dans la PR dès la 12^e semaine. Ce phénomène s'est maintenu jusqu'à 6 semaines de suivi après l'arrêt du traitement.

b. Les crucifères ⁽²²⁾

Les crucifères (brocolis, différentes espèces de choux, radis, épinards et navets) ont des propriétés anti-inflammatoires connues par leurs propriétés antioxydantes résultantes de leur richesse en sulforaphane, dont les effets bénéfiques ont été démontrés dans la prévention de certains cancers. Des études récentes⁽²²⁾ ont permis de mettre en évidence l'intérêt du sulforaphane dans les maladies auto-immunes avec notamment :

- une diminution de l'expression de facteurs de transcription, de gènes anti-apoptotiques, de cytokines pro-inflammatoires et de la prolifération des lymphocytes TCD4+,
- une augmentation des facteurs de transcriptions pro-apoptotiques et de l'activation d'enzymes cytoprotectrices par des synoviocytes naïfs qui sont les cellules que l'on retrouve dans la membrane synovial, capable de produire du liquide synovial, qui sert quant à lui à lubrifier les articulations.

c. Les régimes alimentaires⁽²²⁾

Plusieurs régimes ont été étudiés pour diminuer l'activité de la PR. Il s'agit du régime méditerranéen connu sous le nom de régime Crétois, le régime végétarien ou végétalien, les régimes d'exclusion alimentaire qui consiste à exclure un aliment en fonction des symptômes et à le réintroduire par la suite pour savoir s'il est impliqué dans la réapparition des symptômes et pour finir le régime élémentaire qui est un régime considéré comme artificiel, présenté sous forme de poudre à diluer dans de l'eau, composée de glucose, d'acides aminés essentiels, de triglycérides, vitamines et minéraux.

Même si globalement, la plupart de ces régimes permettent de réduire les marqueurs de l'inflammation, le gonflement des articulations, les raideurs matinales et les douleurs associées (Figure 15), le régime méditerranéen (Crétois) semble être le plus adapté pour les patients atteints de PR. Il s'agit d'un régime équilibré, peu contraignant, n'entraînant pas de carences contrairement aux autres régimes et dont les effets bénéfiques cardiovasculaires ont été démontrés.

Tableau 1
Les différentes études d'intervention diététique au cours de la PR.

Type de régime (référence)	Type d'études	Populations	Résultats
<i>Jeûne</i>			
Iwashige et al., 2004 [60]	Étude ouverte avec un régime hypocalorique et jeûne en alternance pendant 54 jours	10 PR (ACR), durée d'évolution moyenne : 6,6 ans, âge moyen : 58,2 ans, pas de modification de traitement depuis 3 mois	↘ VS ($p < 0,05$) ↘ Indice de Lansbury ($p < 0,05$)
Uden et al., 1983 [61]	Étude en cross-over avec 2 groupes, 7 jours jeûne total et 7 jours alimentation normale	13 PR (ACR), durée d'évolution : NP, âge moyen : 42 ans, arrêt corticoïdes depuis 14 j	↘ Poids 5,1 kg ↘ Indice de Ritchie et raideur matinale ($p < 0,001$) ↘ VS ($p < 0,05$) ↘ CRP ($p < 0,0001$) ↘ NAG ($p < 0,02$) ↘ Douleur ($p < 0,02$) ↘ Dérouillage matinal ($p < 0,0001$)
Kjeldsen-Kragh et al., 1991 [62]	Étude randomisée de 7 à 10 jours de jeûne puis régime végétarien 1 an versus pas d'intervention	53 PR (critères NP) : 27 « régimes » et 26 témoins, durée d'évolution et âge moyen : NP	↘ Raideur ($p = 0,008$), pas d'amélioration significative de la VS et de la CRP ↘ EVA douleur ($p = 0,02$) et HAQ ($p = 0,03$)
<i>Régime élémentaire</i>			
Kavanagh et al., 1995 [71]	Étude randomisée simple insu sur 4 semaines de régime dans le groupe traité	47 PR (ACR) : 24 « régimes » et 23 témoins, durée d'évolution : 4 ans, âge moyen : 45,6 ans	↘ NAD, raideur matinale, VS, HAQ ($p < 0,0001$) ↘ VS et CRP ($p < 0,0001$) ↘ EVA douleur et NAG ($p < 0,02$) ↘ VS, CRP, facteurs rhumatoïdes, raideur matinale (non significative)
Holst-Jensen et al., 1998 [72]	Étude randomisée simple insu de 4 semaines de régime et suivi de 6 mois dans le groupe traité	30 PR (ACR) : 2 groupes : 15 « régimes » et 15 témoins. Durée d'évolution et âge moyen : NP	↘ DAS 28 0,56 ($p < 0,001$) ↘ HAQ 0,15 ($p = 0,02$) SF-36 +11,3 ($p = 0,018$) ↘ EVA douleur 3 et 6 mois ($p = 0,011$) ↘ Raideur matinale 3 et 6 mois ($p = 0,041$) ↘ HAQ 3 mois ($p = 0,03$)
<i>Régime végétarien</i>			
Kjeldsen-Kragh, 1999 [68]	Étude randomisée en simple insu, de 7 à 10 jours de jeûne puis 1 an de régime végétarien	53 PR (ACR) : 27 « régimes » et 26 témoins, durée d'évolution et âge moyen : NP	↘ NAD, raideur matinale, VS, HAQ ($p < 0,0001$) ↘ VS et CRP ($p < 0,0001$) ↘ EVA douleur et NAG ($p < 0,02$) ↘ VS, CRP, facteurs rhumatoïdes, raideur matinale (non significative)
McDougall et al., 2002 [67]	Étude randomisée simple insu, de 4 semaines de régime dans le groupe traité	24 PR (ACR) : âge moyen : 56 ans, durée d'évolution : NP, 12 « régimes » et 12 témoins	↘ DAS 28 0,56 ($p < 0,001$) ↘ HAQ 0,15 ($p = 0,02$) SF-36 +11,3 ($p = 0,018$) ↘ EVA douleur 3 et 6 mois ($p = 0,011$) ↘ Raideur matinale 3 et 6 mois ($p = 0,041$) ↘ HAQ 3 mois ($p = 0,03$)
<i>Régime méditerranéen</i>			
Skoldstam et al., 2003 [65]	Étude randomisée simple insu, suivi de 12 semaines (S0, 3, 6, 12)	51 PR (ACR) : 26 « régime », 25 témoins, durée d'évolution : 2 ans, traitement médical stable	↘ DAS 28 0,56 ($p < 0,001$) ↘ HAQ 0,15 ($p = 0,02$) SF-36 +11,3 ($p = 0,018$) ↘ EVA douleur 3 et 6 mois ($p = 0,011$) ↘ Raideur matinale 3 et 6 mois ($p = 0,041$) ↘ HAQ 3 mois ($p = 0,03$)
McKellar et al., 2007 [64]	Étude randomisée simple insu, suivi de 0, 3 et 6 mois	130 PR (ACR) : 75 « régime », 55 témoins, âge moyen : 55 ans, durée d'évolution moyenne : 8 ans	↘ DAS 28 0,56 ($p < 0,001$) ↘ HAQ 0,15 ($p = 0,02$) SF-36 +11,3 ($p = 0,018$) ↘ EVA douleur 3 et 6 mois ($p = 0,011$) ↘ Raideur matinale 3 et 6 mois ($p = 0,041$) ↘ HAQ 3 mois ($p = 0,03$)

EVA : échelle visuelle analogique; NAD : nombre d'articulations douloureuses; NAG : nombre d'articulations gonflées; HAG : Health Assessment Questionnaire; ACR : polyarthrite rhumatoïde définie selon les critères diagnostiques de l'ACR établis en 1987; NP : non précisé; HAQ : Health Assessment Questionnaire; DM : dérouillage matinal.

Figure 15 : Les différentes études d'interventions diététiques au cours de la PR, Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde, Varoquier et al. - 2015⁽²¹⁾

3. Exposition à la vitamine D

Une exposition accrue à la vitamine D⁽²²⁾ est associée à un risque moindre de développer la maladie dont les effets immunomodulateurs s'expliquent par le fait que le récepteur à la vitamine D soit présent sur la majeure partie des cellules de l'immunité innée et adaptative comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Des études⁽²²⁾ s'intéressant à la corrélation entre le taux sérique de Vitamine D au cours des saisons et l'activité de la PR montrent que des taux inférieurs en hiver sont associés à une activité plus importante de la maladie ce qui confirme l'effet protecteur de l'apport de vitamine D.

Comme nous avons pu le voir, de nombreux facteurs sont impliqués dans le développement de la PR, il conviendra maintenant d'étudier leur impact au niveau de la physiopathologie de la maladie.

V. Physiopathologie

La PR est définie comme une maladie auto-immune non spécifique d'organes et qui se manifeste principalement par un rhumatisme inflammatoire chronique capable d'occasionner sur le long terme une destruction majeure de l'articulation.

A. Origine de la réponse immune

La PR prend toute son origine avec la découverte des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). La citrullination des protéines est un phénomène physiologique que l'on peut observer chez tous les mammifères. En revanche, ce qui n'est pas physiologique c'est de voir se développer une auto-immunité vis-à-vis de ces peptides citrullinés considérés comme antigènes, caractérisée par la production d'ACPA⁽²³⁾.

La citrullination des protéines se fait par la Peptidylarginine déiminase (PAD). Elle agit en clivant les groupements arginines des peptides ce qui aboutit à la formation des peptides citrullinés. La citrullination des peptides est un phénomène physiologique qui peut avoir un rôle fonctionnel ou délétère. Elle est plus fréquente dans les maladies inflammatoires auto-immunes.

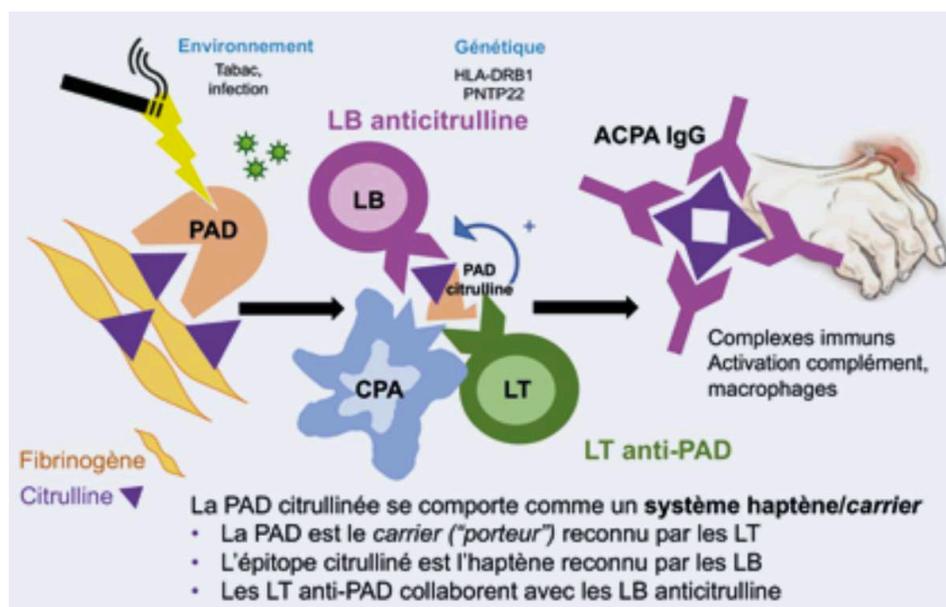


Figure 16 : L'immunisation contre les peptides citrullinés (ACPA), Polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie, Daïen - 2017⁽²⁴⁾

Ces auto-anticorps issus de ce phénomène d'auto-immunité, identifiés dans la PR, reconnaissent les protéines citrullinées, c'est-à-dire des protéines présentant des modifications post-traductionnelles réalisées par la PAD. La reconnaissance de ces motifs déclenche une réponse immunitaire innée et acquise non contrôlée s'attaquant à la membrane synoviale en provoquant son inflammation⁽²⁵⁾.

De plus, ces ACPA sont associés aux PR plus graves, plus destructrices et plus précoces, d'autant plus, lorsque les facteurs rhumatoïdes (FR) sont présents. Ils sont vraiment placés au cœur de la réponse auto-immune en jouant un rôle dans la migration des synoviocytes, l'inflammation, la destruction osseuse et la douleur. Selon les études scandinaves, il semblerait que le poumon soit le lieu de citrullination majeur des protéines. La citrullination est encore plus importante quand le poumon est d'avantage exposé à des fumées et toxiques, l'exemple le plus courant étant le tabac⁽²³⁾.

B. Mise en place de la réponse immune

Face à une agression localisée ou diffuse, il existe une réponse physiologique de défense de l'organisme qui est la réaction inflammatoire. Cette réaction sert à défendre l'organisme. La réponse peut être adaptée et bénéfique si l'agent agresseur est éliminé et si on a un rétablissement de l'homéostasie. Par contre, cette réponse peut être inadaptée et agressive s'il y a des effets délétères ou une persistance de l'agent agresseur. Dès lors, de nombreux éléments interviennent en première intention avec notamment la mise en place de l'immunité innée. Si celle-ci n'est pas suffisante, l'organisme met en place la réponse immunitaire adaptative passant par des mécanismes humoraux ou cellulaires, qui seront efficaces sur des semaines voire des années. Cette réponse adaptative est spécifiquement dirigée contre un agent agresseur avec la création d'une mémoire immunitaire. Ainsi la réponse immunitaire innée constitue le premier plan de défense de l'organisme face à une agression et peut contribuer à dévier la réponse immune et favoriser l'émergence d'une réponse régulatrice qui n'est autre que la réponse adaptative.

La réponse immune s'active bien avant l'apparition des signes cliniques. Dès lors, une réaction inflammatoire locale devenant systémique persiste au niveau des

articulations et finit par provoquer leur destruction osseuse et cartilagineuse se manifestant par une impotence fonctionnelle chez les patients atteints.

La physiopathologie de la PR peut se décomposer en deux phases distinctes : une phase préclinique et une phase clinique caractérisée par des symptômes plus ou moins spécifiques que l'on étudiera plus en détail dans la partie diagnostique et destruction de l'articulation.

1. Phase préclinique

Le système immunitaire reconnaît des protéines citrullinées présentes dans la matrice extracellulaire. En effet, la citrullination excessive des protéines, appelée « diffusion épitopique » augmente la reconnaissance anormale de ces peptides par le système immunitaire et la production d'auto-anticorps dirigés contre eux : les anticorps anti-peptides citrullinés.

La citrullination des peptides ainsi que la production d'auto-anticorps s'expliquent par plusieurs facteurs prédisposant à la maladie comme évoqués dans la partie précédente sur les facteurs de risque, qui sont capables d'induire l'activité de la PAD.

2. Rupture de tolérance et reconnaissance des peptides du soi

Les peptides citrullinés du soi sont reconnus par les lymphocytes T autoréactifs qui sont en quantité nettement plus nombreux chez les patients atteints de PR. Ceci pourrait s'expliquer par une anomalie de sélection au niveau du thymus. En temps normal, les lymphocytes T reconnaissant les peptides du soi associés aux molécules HLA de classe II présentées par les CPA, meurent en général par apoptose. Or, ici, les lymphocytes T autoréactifs se transforment en lymphocytes T producteurs de cytokines comme l'interféron γ (IFN γ), l'interleukine 2 (IL-2) avec une réponse dite de type TH1 et d'IL-17 pour la réponse dite de type TH17.

Les lymphocytes T interagissent ensuite avec les lymphocytes B qui produiront les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Les lymphocytes B, par la

présence de facteurs rhumatoïdes membranaires sont capables de capter les complexes immuns et de se comporter en véritable cellules présentatrices d'antigènes (CPA) en présentant les antigènes contenus dans les complexes immuns aux lymphocytes TCD4+ par les molécules HLA-DR. Ils sont d'avantages plus présents dans la membrane synoviale et ils produisent des auto-anticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes mais également d'autres anticorps intervenant dans la PR comme les anticorps anti-BIP (immunoglobulin heavy chain binfing protein) ou anti-human RNP-33 (RA33).

Les acteurs de l'immunité innée sont nombreux. Parmi eux, on peut citer : les peptides antibactériens, la voie alterne d'activation du complément, la voie des lectines ou système MBL (mannose-lectin binding) et certaines cytokines. Les cellules intervenantes dans ce type de réponse sont : les macrophages, les cellules dendritiques, les polynucléaires neutrophiles (PN), les cellules NK (Natural Killer) et les lymphocytes T⁽²⁶⁾.

3. Phase clinique inflammatoire : Synovite et manifestations systémiques

La mise en place de la réponse immunitaire innée se traduit par une accumulation leucocytaire au niveau du tissu synovial entraînant des modifications du microenvironnement cytokinique, une augmentation de la production de chimiokines, de molécules d'adhésion type intégrines et sélectines ainsi qu'un remaniement de l'architecture synoviale. En effet, le tissu synovial se multiplie et forme ce qu'on appelle un pannus synovial, qui correspond à un épaissement de la membrane synoviale, engendrant par la suite des lésions ostéo-cartilagineuses et tendineuses dans la PR⁽²⁷⁾.

L'accumulation leucocytaire se fait par migration cellulaire grâce à une activation endothéliale des microvaisseaux sanguins issus de la néoangiogenèse favorisée par la présence de molécules d'adhésion et des chimiokines exprimées par les cellules endothéliales. Les lymphocytes B sont peu nombreux dans le pannus synovial mais ils s'organisent en organes folliculaires tertiaires. En revanche, on remarque un grand nombre de lymphocytes T autoréactifs aux protéines du soi citrullinées

probablement dû à un phénomène d'hypermutation somatique local par rapport à ses antigènes. Cette réponse immune à lymphocytes T présente deux profils : une réponse TH1 responsable de la production d'IL1, IL6, IL12, TNF et une réponse TH17 productrice d'IL17A, IL17F, IL21, IL22 et de TNF, impliquée dans l'ostéoclastogenèse comme nous l'avons vu précédemment⁽²⁷⁾.

C. Rôle de la réponse immunitaire innée dans la PR

1. Présence de bactéries dans la membrane synoviale^{(25) (26)}

Des fragments d'ADN, d'ARN ou de peptidoglycanes d'origine bactérienne ont été mis en évidence dans la membrane synoviale des patients atteints de PR. Notamment, une séquence immunostimulante composée d'hexanucléotides présentant une répétition de cytosine et de guanine non méthylées, nommée CpG, est contenue dans les fragments d'ADN.

Or des récepteurs de type Toll-like receptor (TLR-9 précisément), récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, intervenant dans la réponse immunitaire innée en reconnaissant les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes sont capables de reconnaître la séquence CpG des ADN selon son degré de méthylation. On constate un nombre plus important des récepteurs toll-like (TLR) 2, 3, 4 et 7 dans la membrane synoviale des patients atteints de PR, avec une spécificité cellulaires propres à chacun. Ils sont capables de capter les peptides citrullinés et potentialisent la production de TNF par les macrophages. La reconnaissance de ces peptides par les TLR pourrait engendrer une réponse inflammatoire incontrôlée. C'est notamment le cas du TLR 9 qui en reconnaissant la séquence CpG, stimule les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et conduirait la réponse des lymphocytes T vers une réponse cellulaire et inflammatoire à profil TH1.

2. Rôle des différents acteurs de l'immunité innée

a. Les cytokines⁽²⁶⁾

On compte quatre grandes familles de cytokines : les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance et les chimiokines. Comme on a pu le voir

précédemment de nombreuses cytokines sont impliquées dans la réponse immunitaire innée dont les deux cytokines majeures sont : le TNF et l'IL1, cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines possèdent des régulateurs physiologiques ce qui témoigne de la présence de mécanismes de régulations endogènes. Une expression trop forte de l'une de ces cytokines est corrélée à l'activité de la PR.

b. Le complément⁽²⁶⁾

Le complément joue un rôle dans la physiopathologie de la PR notamment par la fraction complémentaire C5. En effet, des études sur des modèles animaux ont démontré que les animaux déficients en C5 développent une arthrite moins sévère que les animaux non déficients en C5. De plus, le complément agit en lien étroit avec la CRP qui est une protéine de l'inflammation participant aux réactions anti-inflammatoire en activant les macrophages qui ont pour rôle de phagocyter les débris cellulaires et les agents pathogènes ou les agents considérés comme du non soi par le système immunitaire. C'est cette CRP qui en participant aux réactions anti-inflammatoires, est capable d'activer la voie classique du complément lorsqu'elle est couplée aux cellules opsonisées, principalement celle impliquées dans la phagocytose .

En ce qui concerne la voie alterne du complément qui est une voie associée aux lectines, elle est majoritairement induite dans la PR. Un déficit partiel en mannose-binding lectin est associé à d'avantage de synovites et de destruction radiologique. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée dans une étude chinoise dans laquelle un taux diminué de cette lectine est associé au développement de la PR.

c. Les polynucléaires neutrophiles (PN)⁽²⁶⁾

Ils sont activés par différents récepteurs qu'ils possèdent à leur surface. Parmi eux, on peut citer le N-formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP). Lorsque les polynucléaires neutrophiles sont activés par ce dernier, ils produisent des métabolites de l'oxygène et libèrent le contenu de leurs granules parmi lesquels les métalloprotéinases qui induisent une destruction cellulaire, la libération de chimiokines et augmentent l'afflux de polynucléaires neutrophiles circulants.

Ils sont également capables de recruter certains lymphocytes pro-inflammatoires comme ceux à profil TH17, et jouent donc un rôle étroitement lié à celui des lymphocytes T régulateurs et leur coopération semble altérée chez les patients atteints de PR.

En revanche, ce qui doit d'avantage retenir notre attention vis-à-vis des PN est leur capacité à produire des NET (Neutrophil extracellular traps), qui sont des filaments d'ADN associés à des protéines des granules qu'ils libèrent. A l'origine ces NET étaient décrits dans les mécanismes de défenses antibactériennes associés à la mort cellulaire, connu sous le nom de NETose. Ils seraient impliqués dans les maladies auto-immunes. Plusieurs études ont montré que les IgG riches en ACPA de patients atteints de PR sont capables de reconnaître les NET et que les PN de ces patients produisent plus de NET. De plus, les NET produits sont liés à la libération de PAD actives qui pourrait dès lors exercer d'autant plus la citrullination des protéines devenant par la suite, les cibles des ACPA, formant des complexes immuns pathogènes⁽²⁶⁾. Ainsi les PN sont considérés comme les principaux acteurs de la destruction articulaire.

d. Les cellules NK⁽²⁶⁾

Ce sont des cellules cytotoxiques jouant un rôle dans l'élimination de leur cible en induisant son apoptose. Leurs marqueurs fonctionnels à savoir les granzymes A et B, ont été mis en évidence avec des taux élevés dans la membrane synoviale des patients atteints de PR par rapport aux patients souffrant d'autres formes d'arthrite.

A travers ses différents acteurs, l'immunité innée possède ses propres régulateurs. La déficience de l'un deux pourrait déréguler la réponse immunitaire en la rendant excessive et pourrait engendrer par la suite une inflammation chronique favorisant le développement de certaines maladies auto-immunes comme la PR, à travers l'immunité adaptative (Figure 17).

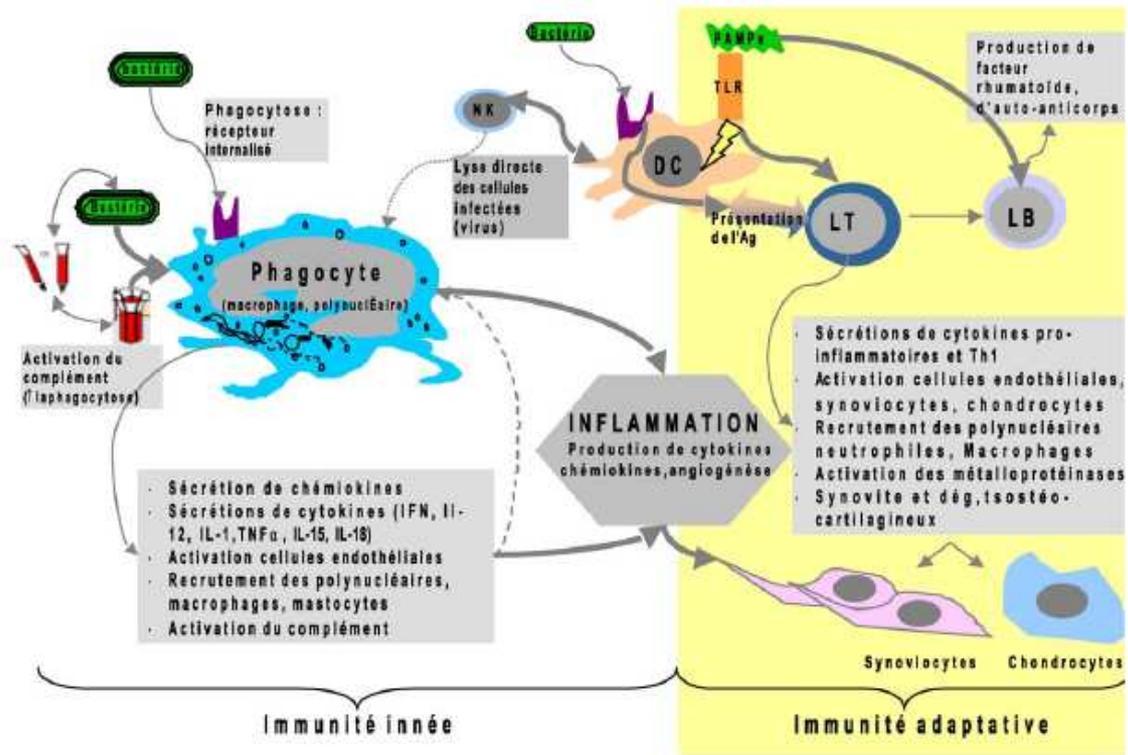


Figure 17 : Interaction entre l'immunité innée et adaptative dans la Polyarthrite Rhumatoïde, Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde, Falgarone et al. - 2005⁽²⁶⁾

e. Les synoviocytes ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾

La synovite rhumatoïde caractérisée notamment par la prolifération accrue de la membrane synoviale, est responsable d'érosions osseuses, de destructions du cartilage et à long terme, elle conduit à la destruction articulaire et péri-articulaire. Dès lors, l'organisme produit des auto-anticorps plus ou moins spécifiques à la maladie à savoir les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Anti-CCP) et les anticorps antinucléaires.

On observe deux types de synoviocytes dans la membrane synoviale : les synoviocytes macrophagiques et les fibroblastiques. Le type macrophagique possède certains marqueurs de différenciation à savoir le CD68, CD14, des molécules HLA de classe II et des récepteurs Fc des immunoglobulines ce qui permet de le distinguer du type fibroblastique. Ils jouent un rôle majeur dans la réaction inflammatoire en produisant des médiateurs de l'inflammation. La prolifération augmentée des synoviocytes dans la PR s'explique par des mécanismes que l'on peut retrouver chez les cellules tumorales avec activation de plusieurs oncogènes ainsi que perte d'inhibition. Une mutation sur certains gènes suppresseurs de tumeurs comme ceux mis en évidence dans la séquence de la

protéine p53, protéine apoptotique, retrouvée dans certaines tumeurs a été également observée dans la PR et contribuerait au prolongement de la durée de vie de certaines cellules ce qui explique la prolifération des synoviocytes à défaut d'une apoptose dérégulée.

D.Apparition des marqueurs sériques de l'inflammation

1. Augmentation du taux d'ACPA

On observe une augmentation du taux d'ACPA dans les quatre dernières années précédant l'apparition des signes cliniques de la PR.

2. Élargissement de la capacité de reconnaissance des ACPA

Plus on progresse dans la déclaration de la maladie, plus les ACPA sont capables de reconnaître de plus en plus de peptides citrullinés.

3. Émergences des marqueurs sériques de l'inflammation

Ils commencent à apparaître majoritairement dans les deux dernières années avant que la forme clinique de la PR se manifeste. Parmi ces derniers, on peut citer l'IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 et le TNF⁽²⁸⁾.

E. Immunité Adaptative et défaut de régulation des T reg

La plupart des lymphocytes T présents dans la membrane synoviale expriment les marqueurs CD4 et CD45RO et sont pour la plupart des lymphocytes T auxiliaires mémoires. Ces derniers peuvent être réactivés par les CPA, des molécules HLA-DR et certaines molécules de co-stimulation (CD28, B7). Cette réactivation des lymphocytes T est contrôlée par les lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4+ CD25+ capable d'inhiber leur expansion clonale. En effet, pour le lymphocyte T CD4+, la

molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes Treg1 interagit avec la protéine CD28 se trouvant à la surface des lymphocytes T CD4+ afin d'inhiber leur activation⁽²⁵⁾.

Dans la PR, les lymphocytes T régulateurs ne jouent pas convenablement leur rôle. La présence d'un environnement cytokinique particulier favorise la différenciation des lymphocytes TH0 vers une réponse à profil TH17 plutôt qu'en lymphocyte Treg.

Ce défaut de régulation des lymphocytes T résulte d'une mutation avec perte de fonction FoxP3, responsable d'un syndrome auto-immun majeur, altérant l'activité suppressive des Tregs nécessaire au contrôle de l'inflammation chronique d'origine auto-immune. Dans ce contexte, des cellules FoxP3 « IL-17 » sont présents dans la membrane synoviale des patients en pleine activité de la maladie⁽²⁹⁾.

F. Métabolisme carburant de l'inflammation

Des métabolites participant au métabolisme énergétique jouent un rôle dans le système immunitaire en entretenant une inflammation chronique. Ce phénomène s'observe par une augmentation de la présence dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR, des métabolites appartenant à la voie de la glycolyse (glucose, lactate), au métabolisme des lipides et des acides gras.

Les signaux métaboliques sont capables d'influencer l'orientation de la réponse immune. En effet, si on s'intéresse aux lymphocytes T naïfs, ils nécessitent de faibles besoins énergétiques et utilisent principalement les systèmes métaboliques oxydatifs et cataboliques (β -Oxydation des acides gras (FAO) et phosphorylation oxydative (OXPHOS)). Les lymphocytes T activés utilisent principalement la glycolyse pour produire de l'ATP. Chez les patients atteints de PR, les LTCD4+ naïfs consomment moins de glucose, produisent moins d'ATP et de lactate mais présentent a contrario une expression augmentée de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) qui permet de court-circuiter la voie de la glycolyse vers la voie des pentoses phosphates. L'utilisation de cette dernière par les LTCD4+ de patients PR n'activerait pas les points de contrôle du cycle cellulaire induit par des hauts niveau de ROS

(Reactive Oxygen Species). C'est la perturbation du métabolisme des LTCD4+ chez ses patients qui est à l'origine de leur hyperprolifération et leur différenciation en LT Th1 et Th17.

Ainsi la tolérance immune se rompt, le TNF agit conjointement avec IL1 et IL17 ou encore IL-6 ce qui génère une augmentation de la production de plusieurs enzymes responsables de la dégradation de la matrice cartilagineuse (métalloprotéases, aggrécanases et cathepsine).

Concernant les macrophages, ceux-ci produisent plus d'ATP en comparaison à ceux des sujets sains, ainsi que de haut niveau de ROS, conférant un environnement pro-oxydant susceptible d'entraîner par des mécanismes enzymatiques la transcription de gènes codant pour l'IL-6, cytokines pro-inflammatoires.

Au niveau des synoviocytes fibroblastiques, on relève une augmentation de leur activité glycolytique pour produire de l'ATP, générant en parallèle la production également de cytokines (IL-6) et de chimiokines (MMP-3) pro-inflammatoires⁽²⁹⁾.

G. Bascule articulaire

Elle s'effectue par l'intermédiaire des ACPA qui sont des facteurs hautement prédictifs de l'évolution d'une arthrite indifférenciée vers une PR à proprement parler, d'autant plus que la présence de ces anticorps est associée à un risque plus élevé d'érosions osseuses. En effet, une étude⁽³⁰⁾ sur des souris, auxquelles des ACPA obtenus à partir de patients atteints de PR, ont été administrés, a généré une perte osseuse se traduisant par une augmentation du nombre d'ostéoclastes.

Si on s'intéresse de plus près aux anticorps, au niveau du domaine constant, chaque chaîne du fragment cristallisable (fragment Fc) porte un oligosaccharide bi-antenné, composé de résidus de N-acétyl-glucosamine et de mannose sur l'Asparagine 297. Sur les résidus mannose, on peut voir se greffer des résidus de galactose ou d'acide sialique (sialylation). Or, la glycosylation (ajout de sucre) et la sialylation moduleraient les effets pathogènes de certains anticorps.

Chez les patients atteints de PR active, on constate une hypo-glycosylation et une hypo-sialylation sur les fragments Fc des ACPA. Ainsi, le niveau de glycosylation ou de sialylation des ACPA constitue un marqueur d'évolution dans le passage du stade préclinique au stade de PR active (Figure 18)⁽³⁰⁾.

Revue du Rhumatisme 855 (2018) A31-A36

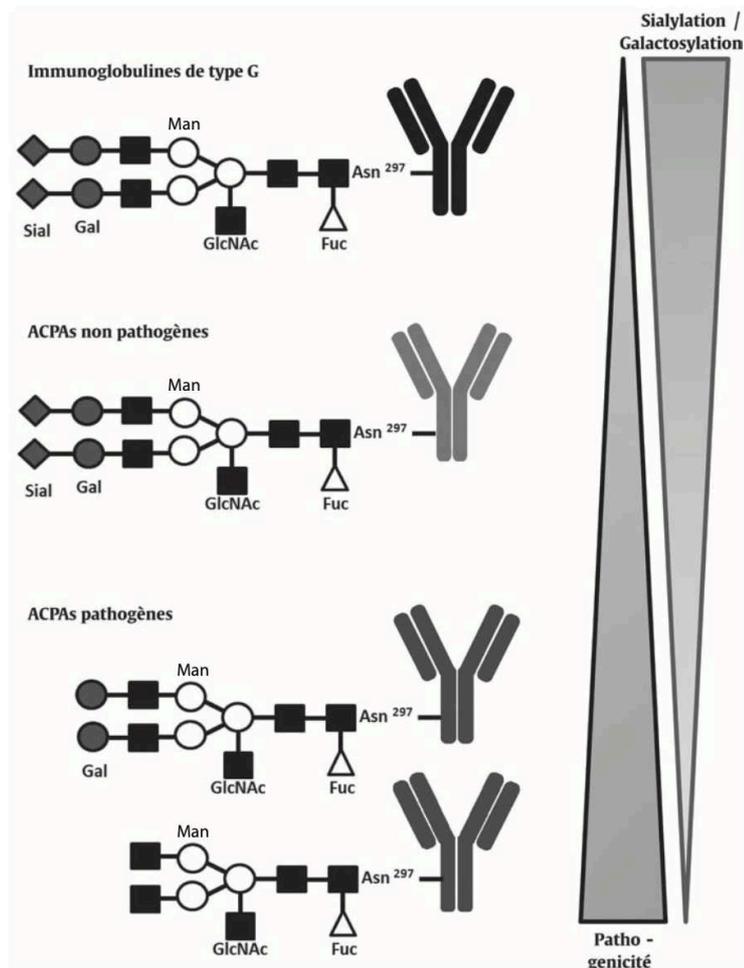


Figure 18 : Glycosylation et pathogénicité des ACPA, Pathogénicité des anticorps anti-protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde, Coutant - 2018⁽³⁰⁾

H. Inflammation et douleur

L'activation des ostéoclastes par les ACPA est réalisée sous l'influence de l'IL-8, facilitant l'ostéoclastogénèse. Or cette cytokine constitue un puissant facteur chimiotactique attirant d'avantage de polynucléaires neutrophiles, acteurs majeurs de l'inflammation.

De plus, une étude⁽³⁰⁾ a montré que la présence d'ACPA est associée à une diminution des seuils de sensibilité à la douleur. Ce phénomène étant amplifié par la présence concomitante de l'IL-8. Ceci s'explique par le fait que les neurones nociceptifs, c'est-à-dire les neurones impliqués dans la transmission des messages douloureux, expriment à leur surface le récepteur de l'IL-8.

Pour résumer, la douleur ressentie au niveau articulaire chez les patients atteints de PR résulte de l'effet activateur des ACPA sur les ostéoclastes. Cet effet activateur étant traduit physiologiquement par la sécrétion d'IL-8, qui elle-même, est capable d'induire l'ostéoclastogenèse et de générer des messages douloureux perçus par les neurones nociceptifs de ces patients (Figure 19)⁽³⁰⁾.

Revue du Rhumatisme 85S (2018) A31-A36

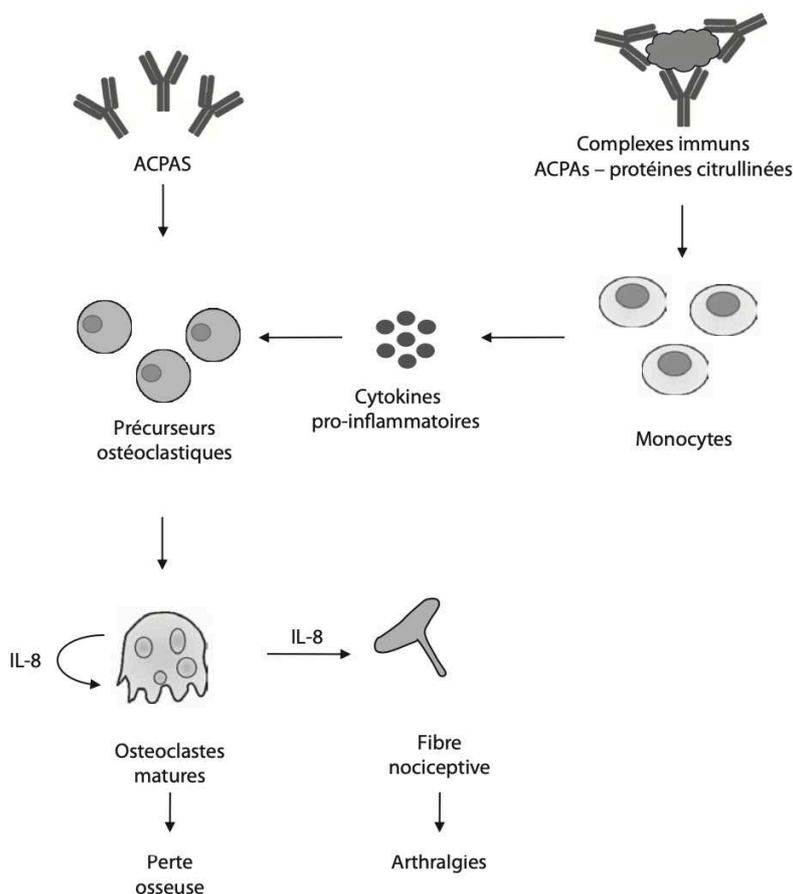


Figure 19 : Mécanisme d'action des ACPA dans la perte osseuse et la douleur, Conférence d'actualité : Pathogénicité des anticorps anti-protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde, Coutant – 2018⁽²⁹⁾

I. Rhumatisme inflammatoire chronique

On décrit la PR comme étant un rhumatisme inflammatoire chronique. On regroupe sous le terme « rhumatisme », toutes les maladies qui touchent les structures impliquées dans la tenue et la mise en mouvement du squelette, dont l'ensemble constitue ce qu'on appelle l'appareil locomoteur, à savoir les muscles, les tendons et les ligaments.

1. Articulation physiologique

Une articulation est caractérisée par deux extrémités osseuses recouvertes de cartilage, qui glissent l'une par rapport à l'autre. Le cartilage se compose de deux parties : une partie non minérale riche en collagène de type II et en protéoglycanes ainsi qu'une partie minérale en profondeur. Il permet de limiter l'érosion osseuse en exerçant un rôle de tampon physique. Il est recouvert intégralement par des chondrocytes qui sont des cellules déterminantes dans le métabolisme cartilagineux par production ou destruction des protéines de la matrice cartilagineuse.

Si on revient sur l'articulation, elle est délimitée par une enveloppe étanche que l'on nomme capsule articulaire. Cette dernière est tapissée en interne par la membrane synoviale constituée de cellules particulières, les synoviocytes de type fibroblast-like (SFL), qui sécrètent un liquide appelé liquide synovial, permettant de lubrifier et de nourrir l'articulation. Ce liquide permet ainsi de limiter les contraintes physiques que pourrait subir l'articulation. La mise en mouvement de l'articulation se fait grâce aux muscles et aux ligaments. Les tendons quant à eux, permettent de relier les muscles aux os⁽²⁷⁾⁽³¹⁾.

2. Articulation pathologique

a. La membrane synoviale⁽²⁷⁾

Dans la PR, les SFL recouvrant la capsule articulaire présentent un phénotype particulier caractérisé par une hyperprolifération résultante d'une perte d'inhibition de

la prolifération liée au contact cellulaire ainsi qu'une expression plus forte de cytokines, chimiokines et métalloprotéases. Cette hyperplasie semble provenir d'une résistance aux mécanismes apoptotiques, associée à une augmentation de certains facteurs de croissance (basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et TGF β).

La perte de constance de la membrane synoviale ajoutée à la diminution de la synthèse des agents lubrifiants endommage le cartilage sous-jacent. Puis les SFL favorisent ensuite la migration des populations lymphocytaires T et B ainsi qu'un processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins qu'on appelle plus communément angiogenèse.

b. La matrice cartilagineuse⁽²⁷⁾

Sous l'influence de l'IL1, les chondrocytes exercent une fonction catabolique par la synthèse d'ADAMTS qui est une famille de protéines à activité peptidase et de métalloprotéases (MMP-1, MMP-8, MMP-13 et MMP-14) dont le rôle est de lyser les liaisons entre les protéines de la matrice cartilagineuse. Ce phénomène est accentué par la production d'IL1, IL17, IL18 et le TNF α par les chondrocytes qui va entretenir l' « auto-destruction ». En effet, les cytokines produites par les chondrocytes vont faire évoluer ces derniers, vers un profil catabolique, ce qui se traduira par une destruction rapide des structures minérales sous-jacentes à cette matrice (Figure 20)⁽²²⁾.

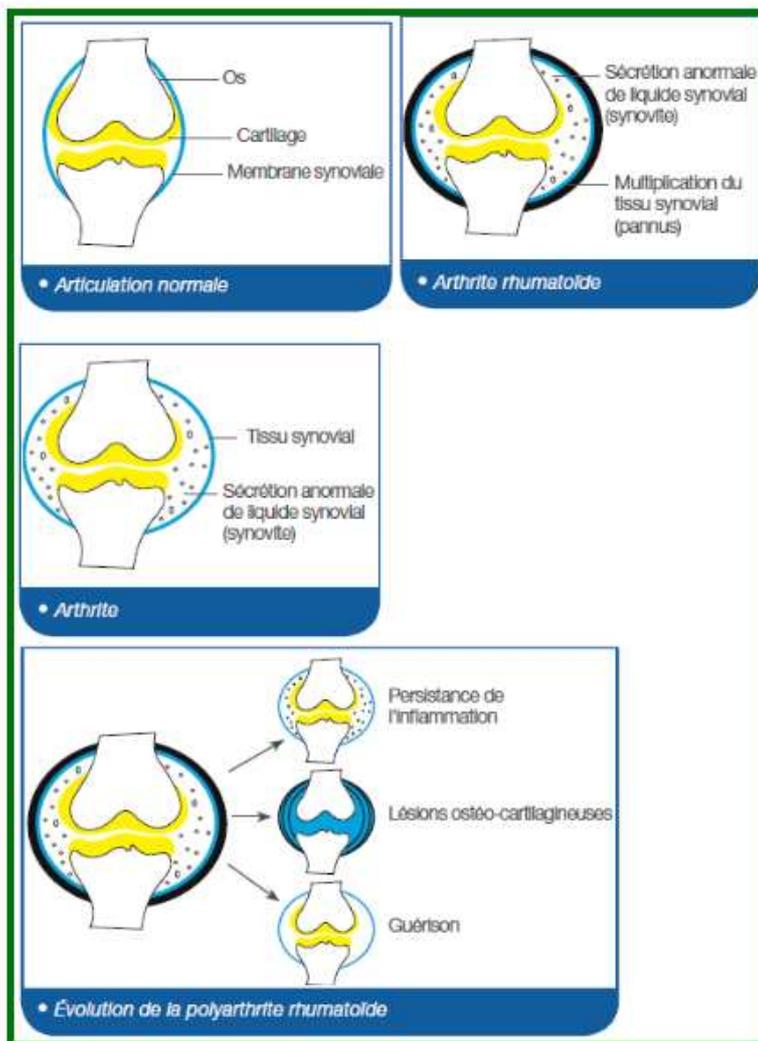


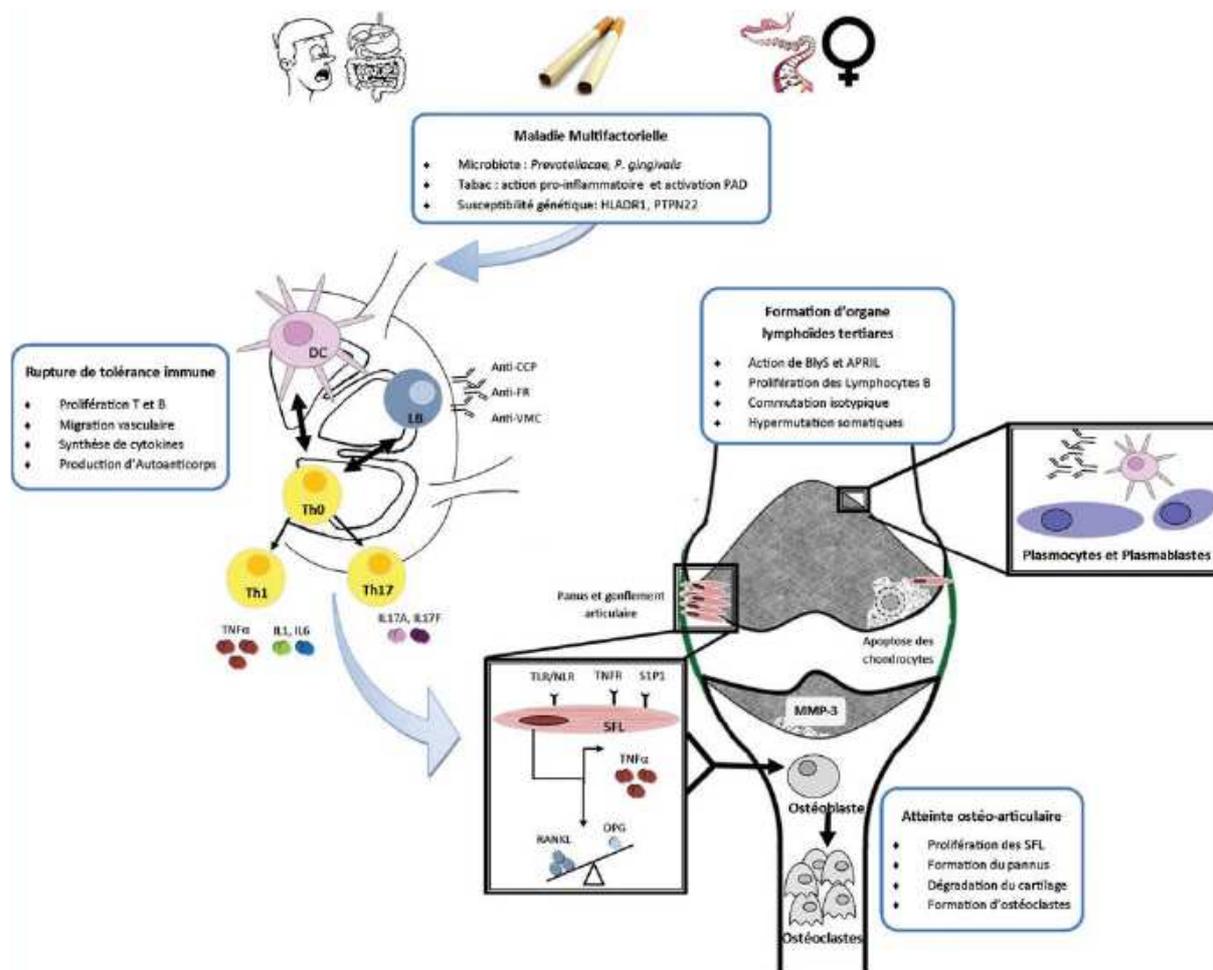
Figure 20 : Polyarthrite Rhumatoïde et ses enjeux, La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al. ⁽²²⁾

c. L'os ⁽²³⁾

A la destruction mécanique de la matrice extracellulaire s'ajoute l'ostéolyse, c'est-à-dire la destruction de l'os. Cette dernière est réalisée par les ostéoclastes. La genèse des ostéoclastes repose sur la triade RANKL/RANK et ostéoprotégrine (OPG). La fixation du ligand RANK (RANKL) sur son récepteur RANK situé sur un macrophage sensibilisé au facteur de croissance M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) déclenchera la formation d'ostéoclastes matures. L'OPG, quant à elle, a pour rôle d'inhiber la liaison RANKL/RANK et par conséquent de diminuer l'ostéoclastogénèse.

Dans la PR, on retrouve une forte expression de RANKL induite par le TNF α à la surface des SFL et des lymphocytes T se trouvant dans l'épanchement situé au niveau de l'os et de l'articulation atteinte. Or RANKL et RANK agissent en synergie avec le TNF dans la formation des ostéoclastes notamment par la diminution de l'expression de l'OPG et / ou l'augmentation du rapport RANKL/OPG.

D'autres cytokines pro-inflammatoires activent également l'ostéoclastogénèse. Il s'agit de l'IL1 et de l'IL34 en exerçant une action stimulant la synthèse de M-CSF par les cellules stromales osseuses. De plus, on note des taux élevés d'IL34 dans le liquide synovial des patients atteints de PR. Cette augmentation de taux de cytokines est également due à l'action du TNF α , ce qui témoigne encore de l'implication des mécanismes immunologiques dans la PR.



La PR est une maladie multifactorielle survenant sur des terrains prédisposés. Le déclenchement de la pathologie survient par une rupture de tolérance visant les peptides citrullinés. Ce qui engendre un emballement du système immunitaire à l'origine d'une destruction ostéo-articulaire massive.

Figure 21 : Synthèse sur la physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde, Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde, Dumontet et Bigot-Corbel - 2012⁽²⁷⁾

Devant un mécanisme physiologique complexe, il en découle naturellement une difficulté à poser le diagnostic dans certains cas, que nous détaillons dans la partie ci-dessous.

VI. Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la PR s'établit sur la mise en commun et la confrontation des données issues des examens cliniques, biologiques et d'imageries. En début de maladie, ce diagnostic demeure parfois difficile en raison de l'absence de déformation. Pourtant, un diagnostic précoce dès le stade de début est nécessaire pour adapter la stratégie thérapeutique, afin de limiter la progression de la maladie, obtenir si possible un état de rémission, permettant de prévenir le handicap fonctionnel tout en préservant la qualité de vie et les activités socioprofessionnelles du patient. Ainsi, des critères de classification ont été établis par le Collège américain de rhumatologie et la ligue européenne contre les rhumatismes (Critères ACR/EULAR) (Figure 22)⁽³²⁾ permettant un diagnostic précoce devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie. Un score égal à 6 ou plus, pose le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Population cible: patients avec – au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) – avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie	Score
A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$. Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.	

Figure 22: Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde de 2010 de l'ACR/EULAR, Revue Médicale Suisse, Traitement de fond de la Polyarthrite Rhumatoïde - 2014⁽³²⁾

Le médecin généraliste demeure l'interlocuteur de première ligne pour lancer les démarches nécessaires au diagnostic de PR devant un patient se plaignant de douleurs et de gonflements articulaires symétriques au niveau des petites articulations présentent depuis plus de six semaines, associés à une raideur matinale.

Ensuite, c'est au rhumatologue de confirmer le diagnostic par la comparaison des signes cliniques, des examens biologiques, des examens d'imageries médicales et après avoir exclu les autres maladies auto-immunes d'origine inflammatoire.

A. Diagnostic clinique

1. Signes de début

Tout commence par une atteinte des petites articulations qu'on qualifie d' « oligoarthritis ou polyarthrite distale », qui apparaît progressivement surtout au niveau des poignets et du dos de la main au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales se traduisant par des articulations douloureuses, enraidies et enflées. Les articulations des pieds, des épaules, des coudes, des genoux et des hanches peuvent également être concernées.

Parfois la PR peut commencer par une atteinte des tendons se traduisant par une inflammation, on parle alors de ténosynovite. Elle touche essentiellement les tendons extenseurs des doigts générant ainsi un gonflement mais également l'extenseur ulnaire du carpe, tendons fléchisseurs pouvant générer un syndrome du canal carpien et les longs fibulaires. On la repère par l'échographie.

Les douleurs occasionnées par les manifestations articulaires de la PR sont dites d'horaires inflammatoires. Elles surviennent principalement la nuit et peuvent aller jusqu'à réveiller le patient. Elles sont à leur maximum le matin au réveil et donne une sensation de blocage des articulations au lever, se traduisant par une raideur matinale de plus de trente minutes, ceci étant lié au gonflement articulaire dû à la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien. Elles sont également bilatérales et symétriques, accompagnées de signes généraux tels qu'une altération de l'état général associée à une légère fièvre 38°C, un amaigrissement et une asthénie très fréquente.

Dans 20% des cas, la PR se manifeste comme un état infectieux avec une importante altération de l'état général et une polyarthrite aiguë fébrile.

D'autres modes inauguraux existent mais ils restent rares⁽³³⁾ :

Tableau 1 : Autres modes de début possible de la PR, Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic, Combe - 2007⁽³³⁾

<u>Formes cliniques</u>	<u>Caractéristiques</u>
Pseudopolyarthrite rhizomélique	- Atteinte des hanches et des épaules - Age de début : 60-65 ans
Monoarthrite	- Arthrite septique - Arthrite microcristalline
Rhumatisme palindromique	- Poussées inflammatoires mono- ou oligo-articulaires récidivantes - Périodicité variable - Régressive en 2 ou 3 jours - Sans séquelle
Polyarthralgies aiguë fébrile	- Altération de l'état général - Processus infectieux
Suites d'un traumatisme	
Manifestations extra-articulaires isolées	- Vascularite - Atteinte pleuropulmonaire - Nodules rhumatoïdes

La maladie évolue sous formes de poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Après plusieurs années d'évolution, elle occasionne des déformations articulaires et des destructions tendineuses.

2. Les déformations occasionnées par la maladie

a. Déformations du poignet

Elles concernent essentiellement les articulations du carpe. A long terme on observe une fusion des os du carpe où chacun des os pris séparément ne sont plus identifiables, on parle de « carpite fusionnante » ainsi qu'une inclinaison sur le plan radial du poignet et d'un « coup de vent » des doigts pour compenser cette inclinaison radiale.

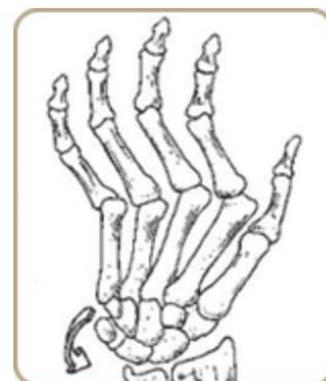
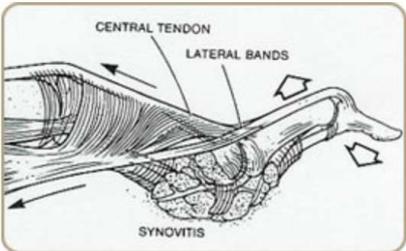
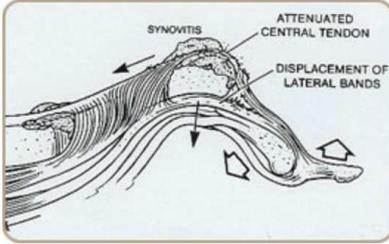
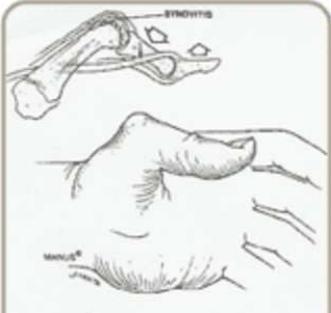


Figure 23 : Le poignet rhumatoïde, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016⁽³³⁾

b. Déformations des doigts

Le gonflement de l'articulation au niveau du pannus synovial génère une distension ligamentaire et des lésions au niveau des cartilages occasionnant des déformations au niveau des articulations métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales et distales (IPP et IPD) qui se présentent sous quatre formes⁽³⁴⁾ :

Tableau 2 : Les quatre formes de déformations au niveau des articulations MCP, IPP et IPD, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016⁽³⁴⁾

Le col de cygne	La boutonnière
 <p data-bbox="193 994 799 1055">Figure 24 : Le col de cygne, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016⁽³⁴⁾</p>	 <p data-bbox="831 994 1390 1055">Figure 25 : La boutonnière, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016⁽³⁴⁾</p>
<p data-bbox="368 1099 624 1133"><u>Caractéristiques :</u></p> <p data-bbox="189 1151 799 1189">Hyper-extension de l'IPP + flexion de l'IPD</p>	<p data-bbox="983 1099 1238 1133"><u>Caractéristiques :</u></p> <p data-bbox="831 1151 1390 1240">Hyper-extension de la MCP + flexion de l'IPP +/- hyper-extension de l'IPD</p>
Le doigt en maillet	Le pouce en Z
 <p data-bbox="201 1715 791 1776">Figure 26 : Le doigt en maillet, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - 2016⁽³⁴⁾</p>	 <p data-bbox="887 1715 1318 1805">Figure 27 : Le pouce en Z, Institut Français de Chirurgie de la Main (IFCM) - - 2016⁽³³⁾</p>
<p data-bbox="368 1868 624 1901"><u>Caractéristiques :</u></p> <p data-bbox="272 1919 719 1957">Déformation en flexion de l'IPD</p>	<p data-bbox="983 1868 1238 1901"><u>Caractéristiques :</u></p> <p data-bbox="831 1919 1390 2009">Flexion MCP et hyper-extension de l'IP du pouce</p>

3. Manifestations extra-articulaires

Elles correspondent à la diffusion de l'affection à tous les tissus du patient. On parle d'atteinte systémique. Parfois, selon leur gravité, les manifestations extra-articulaires de la PR peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Elles sont détaillées dans le tableau suivant⁽³⁵⁾ :

Tableau 3 : Manifestations extra-articulaires, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015⁽³⁵⁾

<p>Les nodules rhumatoïdes</p>	<p>Ce sont des irrégularités des tissus visibles sous la peau qui apparaissent après plusieurs années d'évolution. Ils sont surtout présents au niveau de la face postérieure de l'avant-bras, du coude, des doigts, pieds, genoux, épaules. Ils peuvent augmenter ou diminuer de volume au cours du temps. Certains médicaments peuvent favoriser leur apparition.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">  <div style="text-align: center;"> <p>Figure 28 : Nodules rhumatoïdes du coude, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015⁽³⁵⁾⁽³³⁾</p> </div> </div>
<p>Vascularite rhumatoïde</p>	<p>Elle se manifeste par des atteintes cutanées de type ulcère et concerne les artérioles et les veinules. Elle est causée par le dépôt de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Elle génère des neuropathies périphériques chez les patients atteints.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Figure 29 : Vascularite rhumatoïde avec ulcération profonde, Polyarthrite Rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015⁽³⁵⁾</p> </div>  </div>
<p>Atteintes neuromusculaires</p>	<p>Elles se traduisent par des myalgies, des amyotrophies des muscles. Elles sont dues à la compression d'un nerf dans le canal ostéofibreux. Plusieurs nerfs peuvent être concernés : le nerf médian pour le canal carpien, le nerf tibial postérieur pour le canal tarsien, les nerfs collatéraux des orteils et le nerf sciatique en sont quelques exemples.</p>

Atteintes hématologiques	<p>On retrouve une anémie inflammatoire avec ferritinémie élevée qui se traduit cliniquement chez le patient par des adénopathies.</p> <p>On peut retrouver également un syndrome de Felty qui comprend une leuconéutropénie associée à une splénomégalie isolée. Souvent ce dernier est associé à la présence d'allèles HLA DRB1*04.</p>
Atteintes pleuropulmonaires	Elles se traduisent par des fibroses pulmonaires interstitielles diffuses, des nodules rhumatoïdes pulmonaires et des bronchiectasies. Elles sont généralement dues aux traitements de fond et à la corticothérapie.
Atteintes cardiaques	On retrouve le plus souvent des péricardites. Elles sont peu fréquentes mais demeurent néanmoins de mauvais pronostic étant l'un des premiers facteurs de mortalité.
Manifestations oculaires et oto-rhino-laryngologiques	Elles se traduisent par une inflammation de la sclère qui représente le blanc de l'œil. C'est l'enveloppe protectrice du globe oculaire. Elle peut concerner également la cornée, l'épisclère et l'uvée.
Manifestations rénales	Ce sont surtout des glomérulonéphrites ou des néphropathies interstitielles. Toutefois, leur lien avec la PR n'a pas encore été tout à fait mis en évidence.
L'amylose	Elle correspond au dépôt de protéines insolubles dans les tissus humains, altérant le fonctionnement normal des organes. Elle se traduit le plus souvent par une atteinte rénale qui peut aller jusqu'à l'insuffisance rénale.
Atteintes dermatologiques	On distingue le syndrome des ongles jaunes ainsi que l'érythème vermillon des paumes de mains. Par ailleurs ces atteintes dermatologiques ne sont pas spécifiques de la PR.
Ostéoporose	La densité minérale osseuse diminue avec la PR. Ainsi la PR constitue un facteur de risque d'ostéoporose.
Syndrome de Gourgerot-Sjögren	C'est une maladie auto-immune, qui se manifeste principalement par une sécheresse oculaire et buccale due à une infiltration lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires.

B. Diagnostic biologique

1. Examens sanguins

a. Syndrome inflammatoire biologique

Le syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, son absence n'élimine pas non plus le diagnostic de la PR. Toutefois il est présent dans 90% des cas. On constate en général une élévation de la CRP (C Reactive Protein), de la vitesse de sédimentation (VS) sur la numération formule sanguine (NFS) ainsi qu'une hyperleucocytose à PN sur l'hémogramme associé à une thrombocytose, parfois une éosinophilie ou une anémie inflammatoire légère à modérée caractéristique d'une inflammation chronique⁽³³⁾⁽³⁶⁾.

b. Facteur rhumatoïde (FR)

Tout comme le syndrome inflammatoire, la positivité du facteur rhumatoïde n'est pas spécifique de la PR, et son absence n'exclut pas le diagnostic de la PR. Ce FR est présent dans la majorité des cas, dès les premiers signes de la maladie, on parle alors de « PR séropositive ». Il présente une sensibilité de 60 à 80 % et une spécificité aux alentours de 65 à 85 %. On retrouve ce facteur plus fréquemment chez la femme que chez l'homme dont la fréquence varie de manière croissante en fonction de l'âge : 5 % avant 30 ans, 5 à 10 % entre 30 et 65 ans, plus de 10 % après 65 ans.

Parfois la positivité de ce FR précède l'apparition de la maladie plusieurs années à l'avance. En effet, il peut être présent dans le sérum sans pour autant déclencher de signes cliniques. Cependant la recherche de ce FR peut aussi être négative en début de maladie, il s'agit de « PR séronégative », et peut se positiver secondairement. C'est pourquoi, cette recherche peut être répétée dans le suivi des premières années d'évolution. Toutefois, selon les cas, il peut se positiver que chez une faible proportion de patients (<10%) chez qui, il était au départ, négatif⁽³⁶⁾.

Par ailleurs, la présence de FR à un taux très significatif dès les premiers signes est un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de la maladie. En effet,

les PR graves avec signes extra-articulaires sont souvent liées à une séropositivité initiale⁽³⁵⁾.

c. Anticorps anti-protéines citrullinées

Ils ont une spécificité plus élevée que les FR (90 à 95 %) et sont présents dès les premiers signes de la maladie, leur sensibilité est aux alentours de 60 – 75 %. Toutefois, leur taux varie peu au fil du temps en cas de positivité initiale. Cependant, on peut retrouver un résultat négatif initialement qui peut se positiver plusieurs années plus tard mais cela concerne une faible proportion de patients (<10 %).

Tout comme la plupart des marqueurs de la PR, les anticorps anti-protéines citrullinées ne sont pas spécifiques de la PR et leur absence n'exclut pas non plus le diagnostic de la PR.

Sur le plan biologique, ils sont détectés par des tests ELISA commercialisés utilisant comme substrats des peptides cycliques citrullinés⁽³⁶⁾.

d. Anticorps anti-nucléaires

Indispensable pour éliminer une maladie lupique, la recherche des anticorps anti-nucléaires doit être réalisée dès le début des démarches diagnostics. Dans la PR, on retrouve des titres élevés pour ces anticorps auxquels s'ajoutent des manifestations extra-articulaires dans les signes cliniques⁽³⁵⁾.

2. Examens du liquide synovial

Ils consistent tout d'abord en la réalisation d'une ponction articulaire ou arthrocentèse. C'est un geste médical simple avec anesthésie locale. Il s'agit d'un prélèvement de liquide synovial dans l'articulation, à l'aide d'une aiguille et d'un trocart, afin de réaliser en aval des analyses biologiques (cytologique, bactériologique et recherche de cristaux). Habituellement, en l'absence de pathologie spécifique, le liquide articulaire est de couleur claire, transparent et visqueux. Lorsqu'il est trouble ou purulent, il témoigne d'une poussée douloureuse.

Selon l'étiologie, les caractéristiques du liquide synovial et des examens de routines peuvent varier (Figure 30)⁽³⁷⁾:

L'inflammation de la synoviale est hétérogène d'un patient à l'autre mais également chez le même sujet selon l'endroit exploré. Dans la PR, la synoviale s'hypertrophie : les vaisseaux deviennent plus nombreux, et s'organisent en couches successives. Un infiltrat inflammatoire se crée avec l'apparition de nodules lymphoïdes contenant surtout des lymphocytes T-CD4+ qualifiés de lymphocytes mémoires activés et de PN en périphérie et dans le liquide synovial. Ce dernier devient riche en cellules inflammatoires, stérile et sans cristaux (figure 31)⁽³⁵⁾.

Classification des épanchements synoviaux

Examen	Normal	Hémorragique	Infectieux	Inflammatoire	Non inflammatoire
Examen macroscopique					
Aspect	Clair	Sanglant	Trouble ou purulent	Jaune, nuageux	Couleur paille, clair
Examens de laboratoire de routine					
Culture	Négatifs	Négatifs	Souvent positifs	Négatifs	Négatifs
Polynucléaire %*	< 25	—	Habituellement > 85	> 50	< 25
Numération des globules blancs*	< 200/mcL	Affectée par le volume du sang	5000->100 000/mcL	1000-50 000/mcL	200-1000/mcL

*La numération des globules blancs et le % de polynucléaires du liquide synovial des arthrites septiques sont plus faibles quand le microorganisme responsable est moins virulent (p. ex., dans l'arthrite gonococcique, l'arthrite de Lyme, les arthrites tuberculeuse ou fongique) ou si l'arthrite est partiellement traitée. Parfois, la formule des épanchements dans le lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies du tissu conjonctif n'est pas franchement inflammatoire, avec une numération des globules blancs de 500 à 2000/mcL. Les épanchements non infectieux n'atteignent que rarement 100 000 GB/mcL.

Figure 30 : Classification des épanchements synoviaux, Le manuel MSD, A. Villa-Forte - 2020⁽³⁷⁾

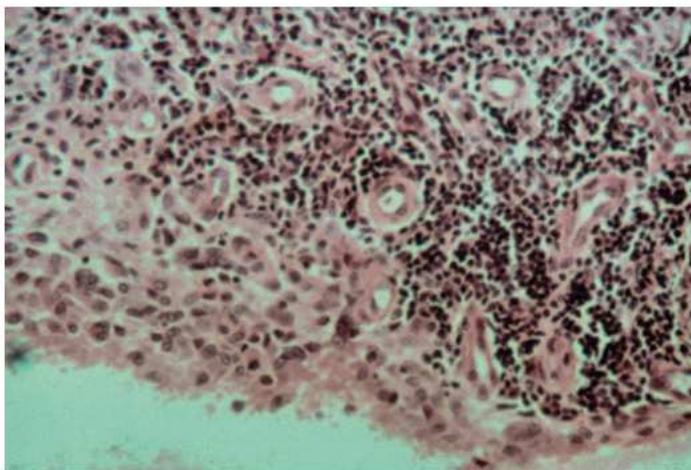


Figure 31 : Synovite rhumatoïde, Aspect histologique - Polyarthrite rhumatoïde clinique et diagnostic, Combe - 2015⁽³⁵⁾

C. Diagnostic par imagerie

Il consiste en la réalisation de radiographies de toutes les articulations dites inflammatoires afin de mettre en évidence des érosions articulaires et/ou des pincements au niveau des articulations, que l'on complète par une échographie voire dans certains cas des IRM articulaires pour confirmer l'inflammation au niveau des articulations.

1. La radiographie

Elle est primordiale dans le diagnostic de la PR puisqu'elle permet d'apprécier à la fois des éléments diagnostiques et pronostiques dans le suivi et la prise en charge de la PR. Il est généralement demandé des clichés des mains, des poignets et des pieds de face et de trois quarts ainsi que du thorax afin de rechercher d'éventuels pincements ou érosions articulaires. Elle fait partie du bilan initial sans qu'il y ait pour autant d'atteintes spécifiques. Elle est à effectuer tous les six mois lors de la première année puis tous les ans lors des trois à cinq premières années, pour apprécier l'impact de l'évolution du panus synovial sur la destruction des structures articulaires. Elle permet de mettre en évidence une tuméfaction des parties molles, une simple déminéralisation osseuse ou encore une érosion articulaire par le pincement de l'interligne articulaire (Figure 32)⁽³⁵⁾. Cependant, il ne faut pas oublier que dans les stades précoces de la maladie, l'absence d'érosions radiographiques est fréquente.



Figure 32 : Radiographie des pieds : érosions de l'extrémité antérieure du 5^e métatarsien - Polyarthrite Rhumatoïde, clinique et diagnostic, Combe - 2015⁽³⁵⁾

2. L'échographie et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Elles permettent de détecter plus précocement les synovites articulaires mais elles présentent quelques limites : elles doivent encore être validées pour pouvoir être utilisées en pratique courante, l'échographie est dépendante de l'opérateur et de l'appareillage utilisé et l'IRM est parfois difficilement accessible même si elles demeurent toutes les deux de plus en plus utilisées dans les méthodes de diagnostic. Toutefois la présence de plusieurs synovites tend à certifier un diagnostic de PR⁽³⁵⁾ (Figure 33)⁽³⁸⁾ (Figure 34)⁽³⁹⁾.



Figure 33 : Échographie de la MCP 2 en mode Doppler - Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde, Pham T - 2010⁽³⁸⁾

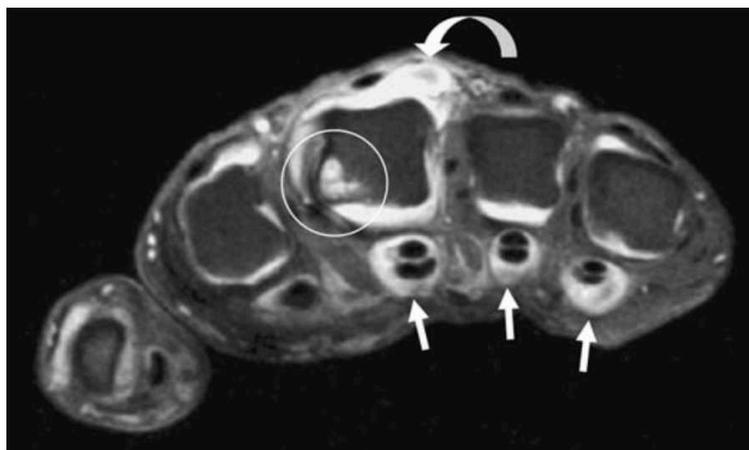


Figure 34 : Synovites et ténosynovites des doigts en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008⁽³⁹⁾

a. L'échographie

Cette technique d'imagerie appartenant au domaine des ultrasons, utilise une sonde haute fréquence (supérieure à 10 MHz) permettant d'accroître la résolution spatiale et le contraste de l'échographie.

Elle est plus sensible que l'examen clinique pour détecter la présence de synovites et de ténosynovites mais surtout elle est bien plus précise que la radiographie pour détecter les atteintes articulaires mais reste moins performante que l'IRM. Elle est peu coûteuse, accessible et permet d'identifier les patients ayant besoin d'une IRM par la suite.

Elle procède par l'examen symétrique et analogique des deux poignets et des deux mains. Pour ce faire on utilise une sonde haute fréquence associée à une grande quantité de gel. Il existe deux modes d'exploration : le mode B et le mode Doppler couleur ou énergie, le mode énergie demeurant plus sensible que le mode couleur.

En mode B, une synovite se traduit par la présence d'un tissu hypo-échogène si on le compare à la graisse sous cutanée, représentée par les étoiles sur la photo ci-dessous. En doppler, on constate un signal coloré d'intensité variable en fonction de la vascularisation et de l'inflammation de la membrane synoviale (Figure 35)⁽³⁹⁾.

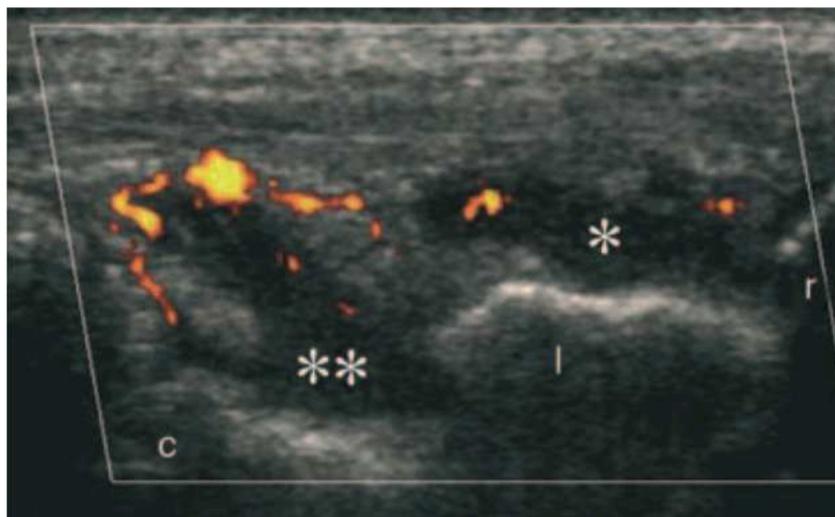


Figure 35 : Synovite du carpe en échographie, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008⁽³⁹⁾

Une ténosynovite est représentée par un épaississement autour du tendon, hypo-échogène, plus ou moins vascularisée et parfois associée à un épanchement liquidien (Figure 36)⁽³⁹⁾.

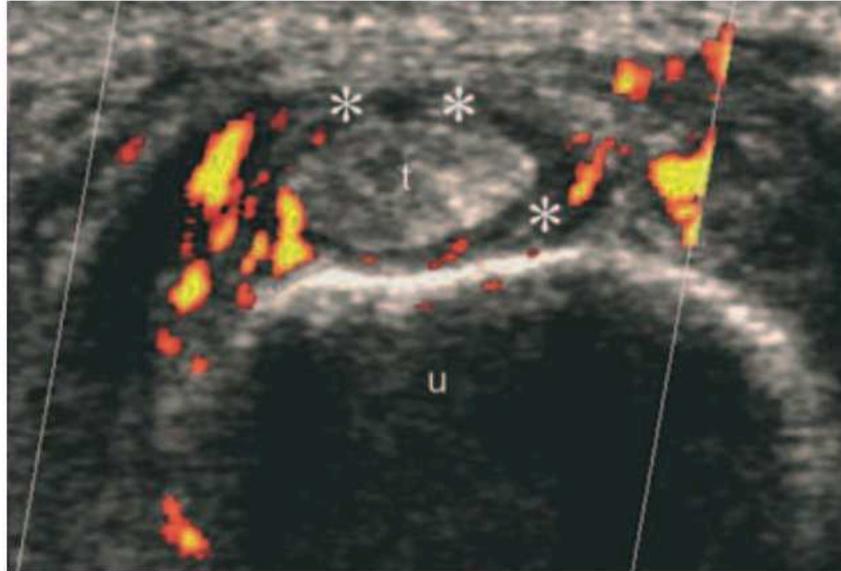


Figure 36 : Ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe en échographie, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008⁽³⁹⁾

Dans le suivi thérapeutique l'échographie permet d'observer une régression de la prolifération et de la vascularisation synoviale chez les patients répondeurs à leur traitement.

b. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Grâce à son contraste tissulaire élevé, elle est considérée comme l'examen d'imagerie de référence pour l'exploration des petites articulations synoviales. En effet, elle est supérieure aux autres techniques précédentes dans la détection des érosions osseuses.

Elle est réalisée sur la main la plus symptomatique ou à défaut la main dominante du patient. Le patient est installé sur l'appareil en décubitus ventral, un bras au-dessus de la tête (Figure 37)⁽³⁹⁾. Elle nécessite une injection intraveineuse d'un produit de contraste, le gadolinium ayant pour objectif d'obtenir une image médicale de bonne qualité. Elle doit être réalisée dans les cinq minutes suivant l'injection du produit pour éviter que ce dernier diffuse dans l'épanchement articulaire et vienne à fausser le volume synovial à mesurer.



Figure 37 : Positionnement du patient en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. - 2008⁽³⁹⁾

Les synovites et ténosynovites sont représentées à l'IRM par un épaississement se rehaussant intensément après l'injection de gadolinium, associé ou non à un épanchement articulaire (Figure 38)⁽³⁹⁾.

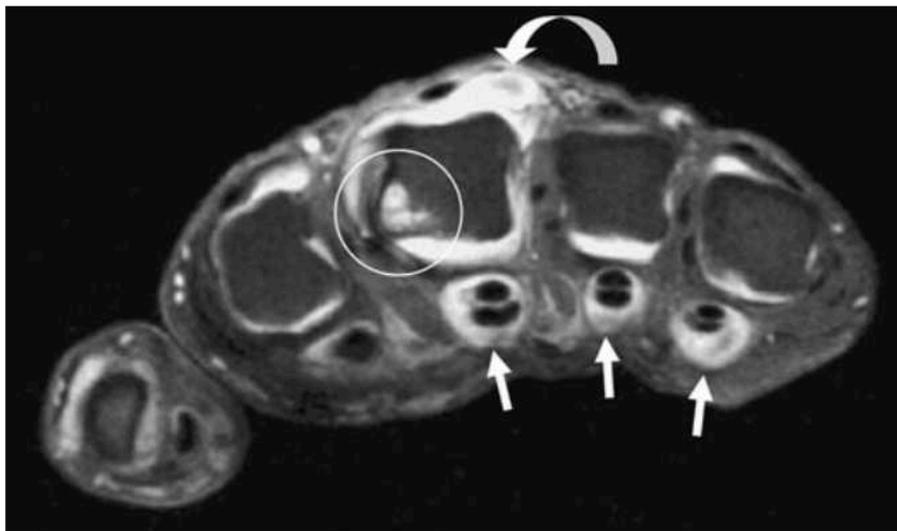


Figure 38 : Synovites (Flèche courbe) et ténosynovites (Flèche) des doigts en IRM, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, Boutry et al. ⁽³⁹⁾

L'IRM permet de détecter les formes agressives de PR caractérisées par des synovites et érosions osseuses importantes ce qui confère à cette technique un intérêt pronostique dans le suivi de la PR.

Si on s'intéresse au suivi thérapeutique, l'IRM permet d'apprécier l'évolution du volume synovial au cours du temps et d'approuver l'efficacité des traitements. Elle permet également de mettre en évidence certaines complications liées à l'évolution de la maladie⁽³⁹⁾.

La spécificité de ces techniques d'imageries (radiographie, échographie et IRM) nécessite une amélioration continue pour un meilleur diagnostic mais aussi pour mettre en place des scores utilisables en pratique clinique, associés à des seuils pour aider le clinicien au suivi de la pathologie et dans la prise de décision thérapeutique notamment pour planifier les traitements aussi bien généraux qu'intra-articulaires.

D. Diagnostic différentiel

Comme nous avons pu le voir précédemment, chacun des diagnostics ci-dessus (clinique, biologique et par imagerie) semble difficile à mettre en œuvre en raison de la non spécificité à la PR de chacun des résultats obtenus. Ceci s'explique par le grand nombre d'étiologies possibles des arthrites. C'est pourquoi le clinicien, face à l'ensemble des symptômes présentés par le patient, doit conclure sur des hypothèses diagnostiques afin de lancer les examens complémentaires adéquats. La PR, ressemble de près ou de loin à d'autres pathologies ayant des formes d'atteintes articulaires. Ainsi, afin de différencier les autres arthrites de la PR, les principaux éléments descriptifs des plus fréquentes étiologies d'atteintes articulaires ont été résumés dans le tableau suivant⁽⁴⁰⁾ :

Tableau 4 : Caractéristiques des différentes formes d'atteintes articulaires, Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente, Collège Français des Enseignants de Rhumatologie – 2010/2011⁽⁴⁰⁾

	Affections rhumatismales inflammatoires			Arthropathies infectieuses	Arthropathies microcristallines
	Rhumatismes inflammatoires chroniques	Maladie auto-immunes systémiques			
	Spondylarthropathies	Lupus	Sclérodermie		
Éléments déclenchants	Non			Infection (virale, bactérienne, mycosique, parasitaire)	Alimentation Médicament
Fièvre	Peu fréquent			Oui	Possible
Topographie articulaire	Arthrite Arthralgie			Arthrite	Arthrite Arthralgie
Atteinte articulaire	Mono-oligo ou polyarthrite			Mono ou oligoarthrite	Mono-oligo ou polyarthrite
Localisation des douleurs	Spécifique	Non spécifique		Non Spécifique	Spécifique
Type de douleurs	Inflammatoire				
Manifestations extra articulaires	Possible	Oui		Goutte	Oui
Marqueurs biologiques	HLA B27	Anticorps antinucléaires Autoanticorps		Non	Hyperuricémie
Résultats d'imagerie	Érosions Ostéite Ankylose	Pas d'érosions		Déminéralisation Chondrolyse Érosion	Goutte Calcification

E. Évolution et pronostic de la polyarthrite rhumatoïde

Depuis ces dernières années, la PR est l'une des pathologies chroniques ayant fait le plus de progrès aussi bien sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique. Ainsi, ces nombreux progrès ont permis d'améliorer considérablement le pronostic vital de ces patients par une meilleure prise en charge dans laquelle on observe une diminution du handicap, des rémissions cliniques plus fréquentes, diminution du

nombre de déformations articulaires et de recours à la chirurgie offrant par conséquent, une meilleure qualité de vie à ces patients.

Cependant, il convient d'identifier dès les signes de début, les formes susceptibles d'évoluer vers une maladie sévère afin de proposer à ces patients une thérapeutique adaptée.

Les formes sévères se définissent en fonction des circonstances de la mort du patient, de la survenue des manifestations extra-articulaires, de l'importance de la dégradation cartilagineuse et osseuses visibles sur les clichés d'imagerie.

Actuellement, c'est surtout le degré de handicap fonctionnel et les lésions radiographiques qui sont les facteurs les plus pertinents pour le moment pour prendre en compte l'évolution de la maladie. Cependant, ces critères sont à évaluer avec prudence étant donné que le degré de handicap repose sur le score HAQ. Ce score est destiné à étudier les répercussions de la PR sur les capacités du patient à effectuer les activités de la vie quotidienne. Il étudie en même temps le handicap fonctionnel irréversible due à la progression de la maladie et l'activité de la maladie au moment où le score est réalisé. Certains facteurs ont été retenus comme facteurs prédictifs de sévérité des lésions radiographiques dans la PR (Figure 39)⁽³³⁾ :

Nombre d'articulations atteintes
Nodules rhumatoïdes et manifestations extra-articulaires
Marqueurs biologiques d'inflammation (VS, CRP)++
Facteur rhumatoïde positif++ ^a
Positivité des ACPA (anti-CCP)++ ^a
Gènes <i>HLA DRB1*04</i> , surtout si présents sur deux allèles
Érosions articulaires précoces+++

VS: vitesse de sédimentation; CRP: *C reactive protein*; ACPA: *anti-citrullinated peptides antibodies*.

^a Surtout si titre élevé.

Figure 39 : Facteurs prédictifs de l'évolution radiologique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde débutante, Combe - 2007⁽³³⁾

Souvent, en début de maladie, la présentation clinique initiale se caractérise par un début aigu et un nombre élevé d'articulations douloureuses. Les nodules rhumatoïdes et les manifestations extra-articulaires quant à eux concernent essentiellement les PR sévères et ne sont pas retrouvés en début de maladie mais

selon les études⁽³³⁾, il existe un lien direct entre les facteurs pronostiques cliniques et radiographiques notamment en terme de sévérité de la maladie à moyen terme.

Si on s'intéresse maintenant aux facteurs pronostiques biologiques, les patients présentant des facteurs rhumatoïdes sériques positifs de manière persistante dans les formes de début, ont davantage plus de risques de développer plus d'érosions et de handicap fonctionnel que les patients séronégatifs. On retrouve la même évolution avec les anticorps ACPA, des titres élevés de ces derniers sont associés à une évolution postérieure de la PR.

Pris isolément, chacun de ces différents facteurs, a une faible incidence prédictive. C'est surtout la prise en compte de leur association avec les érosions osseuses typiques qui est importante. De plus, il faut prendre en compte le délai entre la première consultation du patient et l'établissement du diagnostic. En effet, une consultation retardée chez le spécialiste rhumatologue, engendrerait une aggravation du pronostic à long terme, se traduisant par une augmentation significative du handicap fonctionnel mesuré à l'aide du score HAQ, si ce délai est supérieur à six mois ou alors une augmentation de la chirurgie chez ces patients, si ce délai excède un an⁽⁴¹⁾. C'est pourquoi, afin d'améliorer les approches prédictives dans la PR, il faut envisager une prise en charge pluridisciplinaire, qu'elle soit thérapeutique ou non.

La PR demeure à ce jour l'un des plus fréquents rhumatismes inflammatoires chroniques qui tend progressivement vers l'aggravation et l'extension de la maladie. Le diagnostic doit se faire le plus précocement possible pour assurer une meilleure prise en charge notamment sur le plan thérapeutique par la mise en place d'un traitement et d'un accompagnement du patient efficaces pour limiter la progression de la maladie et offrir une meilleure qualité de vie à ce dernier.

PARTIE II

Les acteurs et leurs interventions
dans le parcours de soin général de
la PR pour une prise en charge
globale

I. Parcours de soin général

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit reposer sur une prise de décision partagée entre le soignant et patient qui doit acquérir au fur et à mesure des compétences sur sa maladie et bénéficier d'une prise en charge globale aussi bien sur le plan thérapeutique que sur le plan non thérapeutique, afin d'acquérir dans l'idéal une rémission ou à défaut, une diminution de l'activité de la maladie.

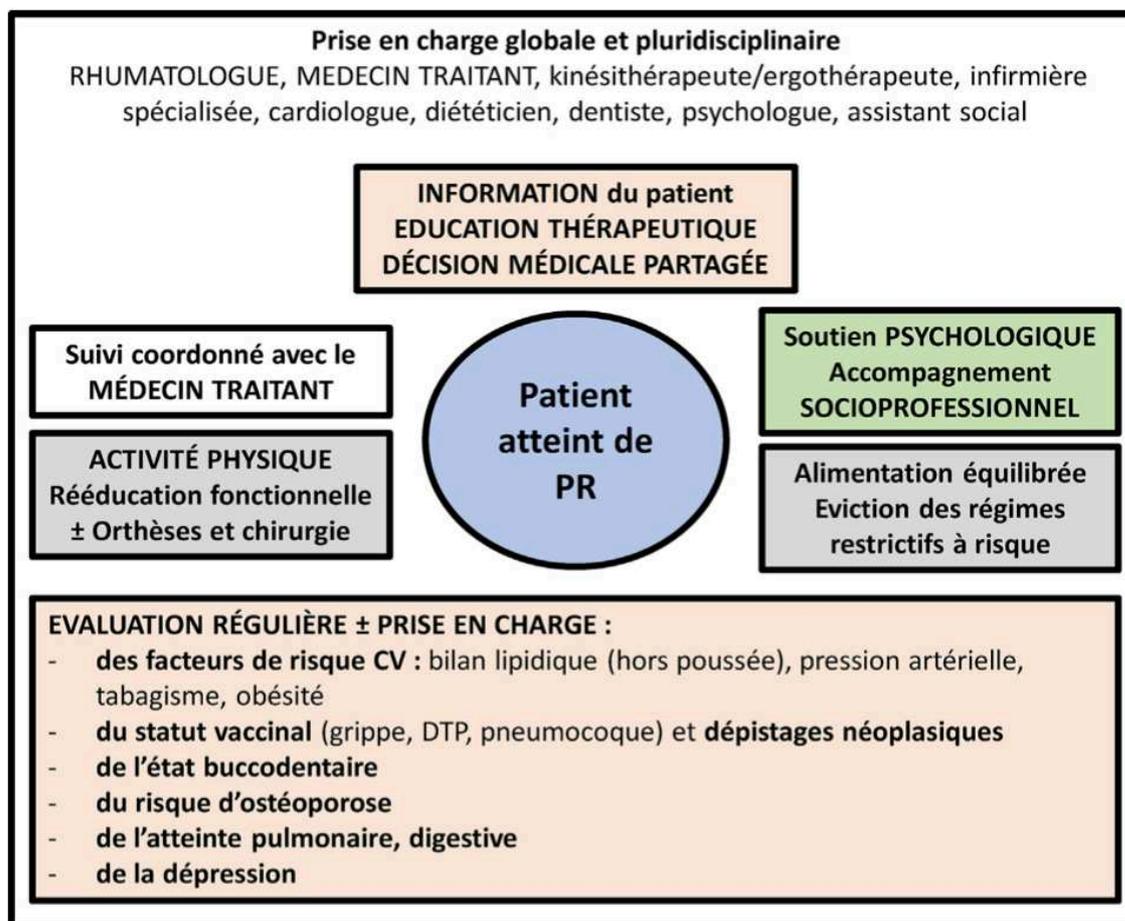


Figure 40 : Prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde, C. Daien et al. / Revue du rhumatisme 86 (2019) 8-24⁽⁴²⁾

Selon les recommandations de la société française de rhumatologie (SFR), tous les domaines de prise en charge de la PR doivent être couverts que ce soit le diagnostic, les traitements, le suivi, la rémission et la prise en charge des comorbidités. Ces recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts désigné par la SFR, et sont actuellement au nombre de quinze. On compte aussi quatre principes généraux englobant ces recommandations (Figure 41)⁽⁴²⁾.

Principes généraux et recommandations	N.d.p	Grade	Accord du groupe de travail Moy.(DS) ^a	Accord du groupe de lecture Moy.(DS) ^a
<i>Principes généraux</i>				
A. La prise en charge des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient	NA	NA	10 (0)	9,3 (1,2)
B. Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et, en coordination avec le rhumatologue, pour le suivi du patient	NA	NA	9,7 (0,8)	9,8 (0,6)
C. Tout patient atteint de PR devrait bénéficier d'une prise en charge globale incluant les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique et, selon les cas, une prise en charge des comorbidités, un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, une rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie	NA	NA	9,7 (0,6)	9,2 (1,3)
D. Le coût de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques	NA	NA	9,3 (1,0)	7,6 (2,9)
<i>Recommandations</i>				
<i>Diagnostic</i>				
1. Le diagnostic de PR doit être : évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds ; confirmé le plus tôt possible (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-peptides citrullinés [ACPA], facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels	IIb	B	9,7 (0,5)	9,4 (1,0)
2. Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté	Ia	A	9,9 (0,5)	9,4 (1,0)
3. L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir la rémission clinique ou au minimum la faible activité. La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative	Ia	A	9,8 (0,4)	9,3 (1,1)
4. L'activité de la maladie doit être mesurée par des critères composites validés, incluant les indices articulaires	Ia	B	9,6 (0,7)	9,1 (1,5)
5. Le suivi de la maladie par le rhumatologue doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté	IIb	B	9,8 (0,4)	9,3 (1,2)
<i>Traitement de 1^{re} ligne</i>				
6. Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines	Ia	A	9,3 (1,0)	8,5 (2,0)
7. Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le leflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique	Ia	A	9,5 (0,8)	8,8 (1,7)
8. Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible	Ia	B	9,0 (1,2)	8,6 (2,1)
<i>Traitement de 2nde ligne et plus</i>				
9. Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé			9,2 (0,9)	8,4 (2,1)
En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée (anti-TNF, abatacept, inhibiteur de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab) [#]	#Ib	#A		
En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une rotation pour un autre traitement de fond synthétique conventionnel (LEF, SLZ) ou bien une association de traitement de fond synthétiques conventionnels peuvent être proposées [§] . En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée	§V	§D		
10. Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques [*] ou synthétiques [#]) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX	*Ia #Ib	A	9,5 (0,7)	8,9 (2,0)

Principes généraux et recommandations	N.d.p	Grade	Accord du groupe de travail Moy.(DS) ^a	Accord du groupe de lecture Moy.(DS) ^a
11. Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique* ou synthétique [§]) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire, un changement de mode d'action peut être privilégié Gestion de la rémission	*Ia §V	A	9,6 (0,6)	9,0 (1,5)
12. En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée	IIb	B	9,1 (1,4)	8,7 (1,9)
13. En cas de rémission persistante prolongée sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée Prise en charge globale	IV	C	9,0 (1,4)	8,7 (2,1)
14. Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale [‡] , les maladies associées, la tolérance des traitements, l'adhésion et l'avis du patient [#]	*Ia #Ib	C	9,8 (0,4)	9,6 (0,8)
15. Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés [§] . La prise en charge doit être associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, etc.) et la mise à jour des vaccinations ^{&}	§IIb &IV	C	9,4 (0,9)	9,1 (1,7)

Le grade des recommandations reflète le niveau de preuve (N.d.p) : A correspond au niveau de preuve le plus élevé. NA : non applicable.

^a Accord noté entre 0 et 10 où 10 représente un accord complet.

Figure 41 : Les recommandations 2018 de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, C. Daïen et al. / Revue du rhumatisme 86 (2019) 8-24⁽⁴¹⁾

II. Prise en charge non thérapeutique

A. L'éducation thérapeutique du patient

Afin de couvrir tous les domaines de prise en charge du patient, plusieurs acteurs rentrent en jeu. Les acteurs du parcours de soin interviennent dans une prise en charge globale et pluridisciplinaire autour du patient. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de cette prise en charge globale (Figure 42)⁽⁴³⁾. L'éducation thérapeutique du patient fait l'objet d'un programme complet mêlant plusieurs professionnels de santé dont obligatoirement un médecin selon les recommandations de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) qui doit être soumis à l'agence régionale de Santé (ARS) en vue d'obtenir une autorisation valable pour 4 ans⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾.

Ces programmes ont lieu dans des structures de soins à l'hôpital, au service de rhumatologie. Ils ont pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour appréhender au mieux leur vie quotidienne avec une maladie chronique selon l'OMS, notamment des compétences d'auto-soins et d'adaptations (Figure 42)⁽⁴³⁾. Ces deux dimensions reposent sur les besoins et la motivation du patient, il s'agit de trouver avec lui un compromis sur les compétences

à acquérir et sur le fait qu'elles perdurent dans le temps, ainsi que les méthodes d'évaluations. Il s'agit de compétences générales, qui varient en fonction de la maladie chronique. Cependant toutes celles qui sont citées ci-après sont applicables à la PR.

Les compétences d'autosoins

- ▶ Soulager les symptômes.
- ▶ Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.
- ▶ Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- ▶ Réaliser des gestes techniques et des soins.
- ▶ Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- ▶ Prévenir des complications évitables.
- ▶ Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- ▶ Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Les compétences d'adaptation

- ▶ Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- ▶ Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- ▶ Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- ▶ Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- ▶ Prendre des décisions et résoudre un problème.
- ▶ Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- ▶ S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Figure 42 : Compétences d'auto-soins et d'adaptations, Éducation thérapeutique du patient, HAS - 2009⁽⁴³⁾

De nombreux professionnels de santé médicaux et paramédicaux intervenant de manière complémentaire les uns des autres peuvent y participer à savoir les kinésithérapeutes, les infirmières, les infirmiers, les ergothérapeutes, le médecin traitant, le médecin spécialiste, les pharmaciens et psychologues mais cela nécessite une coordination et une transmission régulière des informations entre chaque professionnel de santé.

Ces programmes s'inscrivent dans le prolongement des consultations médicales classiques. Ils peuvent se dérouler sous formes de séances individuelles ou collectives avec plusieurs patients pouvant partager leur vécu. Les interventions collectives sont complémentaires des interventions individuelles menées par le

professionnel de santé. Ils peuvent être proposés aux patients au moment de l'annonce du diagnostic de la PR ou alors à un moment de l'évolution de la maladie.

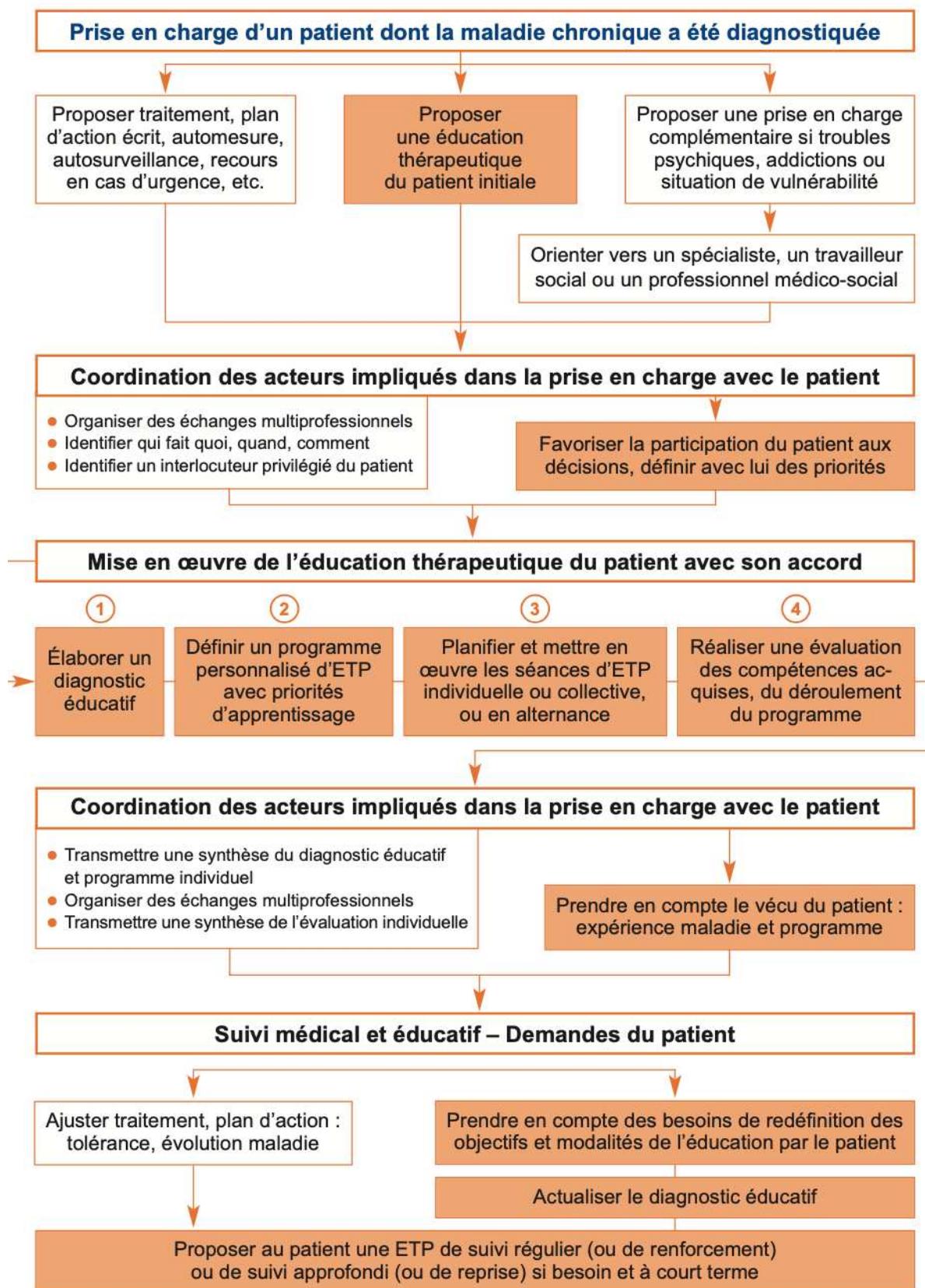


Figure 43 : Intégration de l'ETP dans la prise en charge thérapeutique, HAS - 2009⁽⁴³⁾

Dans cette démarche, il convient de partir des attentes et des besoins spécifiques du patient ainsi que l'évolution de la maladie pour construire et adapter autour de ce dernier le programme d'éducation thérapeutique patient. Ces besoins éducatifs sont déterminés au moment du diagnostic éducatif. Les interventions éducatives sont nombreuses et variées : sécurité des médicaments, connaissances sur la maladie, observance, fatigue, biothérapies, prévention et comorbidités ...

En France, 66 programmes d'ETP sont destinés à la PR⁽⁴⁵⁾. L'ETP permet de rendre le patient acteur et autonome dans la prise en charge de sa maladie en concertation avec le corps médical soignant, en leur apprenant à connaître et comprendre leur maladie et leurs traitements, les règles de protection articulaire, à adapter son mode et ses habitudes de vie, à faire face aux problèmes dus à la maladie et impliquer l'entourage⁽⁴⁶⁾.

Selon les études, il semblerait que les patients atteints de PR soient demandeurs d'informations concernant leur maladie et de la mise en place d'un accompagnement personnalisé et cela surtout à un stade précoce de la maladie. Pour identifier au mieux ces besoins, c'est là qu'intervient l'éducation thérapeutique du patient.

Cependant ces programmes ont du mal à voir le jour en ville. Ils concernent principalement les services de rhumatologie. Les principales causes d'obstacles à la mise en œuvre de ces programmes en ville sont : le manque de collaboration ville-hôpital, les difficultés de mise en place dans l'organisation quotidienne des pharmacies par leur caractère chronophage, manque de lieux dédiés et la rémunération des entretiens qui demandent du temps ainsi que d'autres causes qui ont été résumées dans la figure suivante. Cette figure est issue d'une étude portant sur les perceptions et les atteintes des pharmaciens d'officine (Figure 44) bien que les pharmaciens de ville reconnaissent l'intérêt de ce type d'entretiens dans la prise en charge de ces patients chroniques⁽⁴⁷⁾.

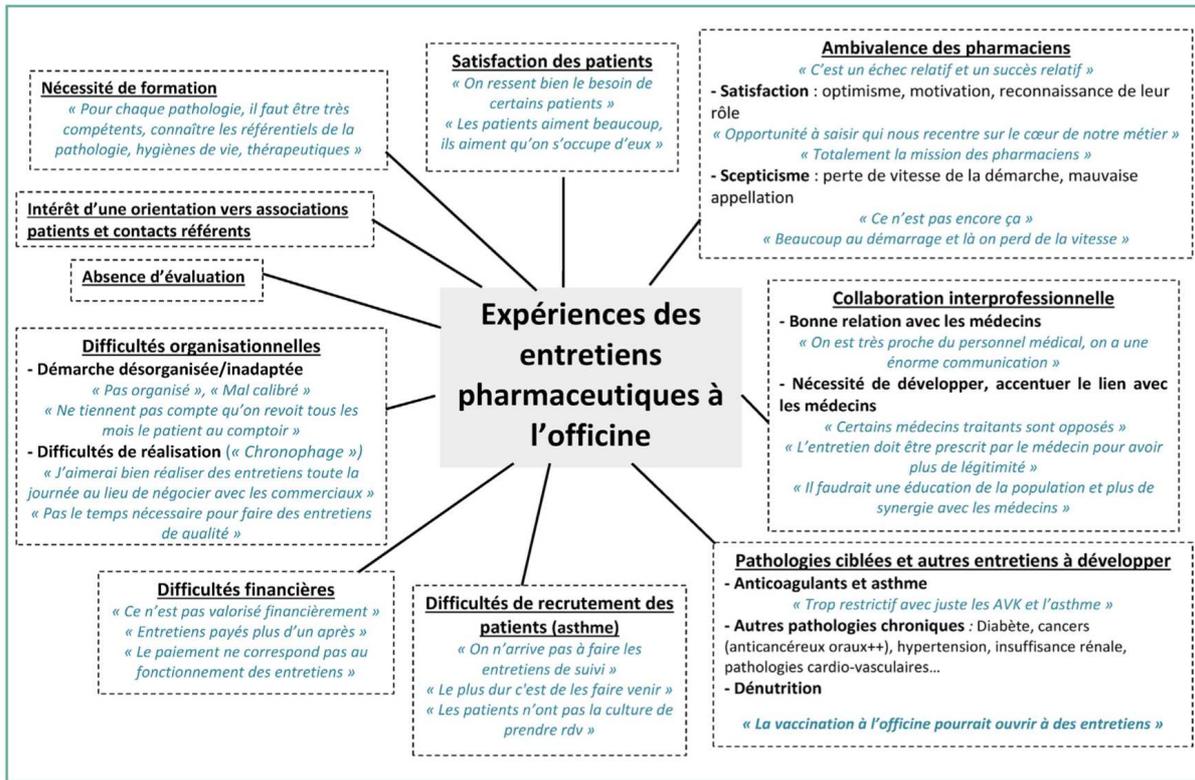


Figure 44 : Perceptions des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques actuellement en place, Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine - 2019⁽⁴⁷⁾

B. Prise en charge psychosociale

La prise en charge de tout patient atteint d'une maladie chronique en l'occurrence ici la PR, doit prendre en compte le retentissement psychologique de la maladie dans la vie du patient notamment sur la perception et la gestion de la maladie mais aussi ses conséquences affectives. Ce suivi psychologique est conseillé au moment de l'annonce de la maladie mais relève de la décision du patient.

Une fois le diagnostic posé, le patient peut bénéficier d'une exonération du ticket modérateur en Affection Longue Durée (ALD). Pour ce faire, le médecin traitant peut, en accord avec le patient, faire une demande d'exonération du ticket modérateur si les critères d'admission en ALD sont validés par le médecin spécialiste rhumatologue. Il convient cependant, que le médecin traitant et le rhumatologue établissent en coordination, un protocole de soins.

Concernant l'activité professionnelle du patient, il est conseillé de faire le point avec la médecine du travail au moment où la PR entraîne des conséquences négatives sur l'activité professionnelle du patient. De même à partir du moment où le patient n'est plus en mesure d'assurer ses obligations professionnelles, le patient peut se faire reconnaître en tant que travailleur handicapé pour bénéficier d'un poste aménagé.

Lorsque l'état de santé du patient ne permet plus à ce dernier d'assurer son activité professionnelle, une retraite anticipée ou une mise en invalidité peuvent être envisagées⁽⁴⁶⁾.

En raison des conséquences de la maladie du patient sur sa vie quotidienne, il est important de l'orienter vers des assistants sociaux afin de l'aider dans les démarches. En effet, il peut bénéficier d'une aide de divers structures et intervenants : mairie, hôpital, sécurité sociale, caisse d'allocations familiales et la Maison départementale des personnes handicapés (MDPH) sans oublier les associations de patients. Le malade peut bénéficier ainsi d'un service lui permettant à lui et ses proches de bénéficier de conseils personnalisés par l'écoute, l'information et l'échange d'expérience entre les patients atteints de PR. Concernant les associations de patients, les trois principales sont : L'association Française des polyarthritiques, l'association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) et l'association française de lutte antirhumatismale (AFLAR)⁽⁴⁸⁾.

C. Activité physique, maintien de la forme et capacité

Il est fondamental d'éduquer le patient afin qu'il reste autonome dans la vie de tous les jours par une rééducation gestuelle maintenant la mobilité. Des aides techniques peuvent être proposées au patient, mais elles ne seront jamais proposées en première intention dans le but d'éviter l'enraidissement articulaire.

1. La kinésithérapie

La kinésithérapie peut s'effectuer sous deux formes, avec d'un côté la kinésithérapie passive et de l'autre, la kinésithérapie active. Dans la kinésithérapie

passive, tout ce qui concerne le massage de manière isolé, ne fait plus parti des recommandations actuelles. Cependant, en raison de leurs propriétés sédatives et décontracturantes, les massages peuvent être utilisés pour préparer le patient aux exercices de kinésithérapie. En revanche, la mobilisation passive et le travail des postures font partis des recommandations par leurs capacités à restaurer les amplitudes articulaires.

En ce qui concerne la kinésithérapie active, on va retrouver les exercices de renforcement musculaire. Ils permettent d'échapper au déconditionnement à l'effort et à la sédentarité. Ces exercices doivent être proposés à tous les stades d'évolution de la PR. Cependant, la mobilisation d'articulations détruites ou partiellement détruites doit se faire avec prudence. Ainsi, lors de la manipulation d'articulations en période de poussées inflammatoires, il est recommandé de renforcer les muscles autour de l'articulation concernée, de manière spécifique selon l'articulation touchée et ceci en respectant le seuil de douleur, l'état général et cardiovasculaire du patient.

Selon les études⁽⁴⁹⁾, les activités physiques aérobies d'intensité modérée à forte correspondant à 60 à 85 % de la fréquence cardiaque maximale sont recommandées aussi bien dans la PR stable qu'active, d'autant plus, qu'elles contribuent à diminuer les comorbidités cardiovasculaires fréquentes dans la PR. En effet, elles contribuent à améliorer l'état cardiorespiratoire du patient.

La kinésithérapie générale n'a pas de conséquences délétères sur l'activité de la maladie et la destruction articulaire. Elle contribue à maintenir les capacités fonctionnelles du patient chez qui, la maladie entraîne une restriction de ces capacités dans les activités de la vie quotidienne.

2. La balnéothérapie

Elle est complémentaire de la kinésithérapie. En utilisant les propriétés physiques de l'eau chaude, elle est surtout recommandée pour la mobilisation des articulations en décharge. Pour ce faire, elle doit avoir lieu dans un bassin suffisamment profond pour que le corps entier du patient soit complètement immergé. Elle réduit le caractère antalgique de la maladie et améliore les capacités

fonctionnelles dans les formes stables et non évolutives de la PR. En revanche, elle n'est pas recommandée dans les périodes actives de la maladie⁽⁴⁹⁾.

3. La physiothérapie

C'est une technique utilisant les agents physiques telle que la chaleur ou la cryothérapie. Elle est utilisée pour ses propriétés sédatives, antalgiques et décontracturantes au niveau musculaire. On y retrouve également l'électrostimulation et l'utilisation d'ultrasons mais leurs propriétés antalgiques restent faibles.

4. Ergothérapie et Programmes éducatifs de protection articulaire

Ces programmes sont réalisés en général par les ergothérapeutes. Ils sont spécifiques à chaque patient en fonction du stade de la maladie et de l'environnement. Ils ont fait preuve d'une diminution de la raideur matinale, de la douleur et des capacités fonctionnelles.

Ils ont pour but d'apprendre aux patients, les gestes pour faciliter les activités de la vie quotidienne (Figure 45)⁽⁵⁰⁾, prévenir les déformations, l'enraidissement, entretenir les capacités fonctionnelles par l'entretien des amplitudes articulaires et force musculaire, l'apprentissage d'auto-exercices des mains (Figure 46)⁽⁵⁰⁾, la délivrance d'informations concernant les aides techniques, les possibilités d'aménagement de l'environnement que peut bénéficier le patient, l'utilisation des orthèses et leurs entretiens⁽⁴⁹⁾.



Figure 45 : Les gestes recommandés pour faciliter les activités quotidiennes et épargner les articulations, Hajjaj-Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾



Figure 46 : Modification des différentes prises pour protéger les articulations, Hajjaj Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾

Concernant les orthèses, elles sont choisies en fonction de l'activité de la maladie. Certaines peuvent être thermoformées pour épouser au mieux l'articulation. Elles permettent de protéger les articulations, la prévention et la limitation des déformations.

a. Les orthèses de la main et du poignet

On distingue trois types d'orthèses⁽⁵⁰⁾ dans la prise en charge de la PR.

Tableau 5 : Les orthèses de la main et du poignet, Hajjaj Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾

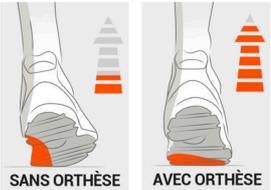
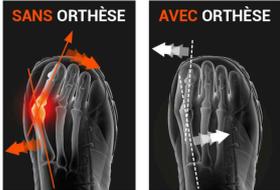
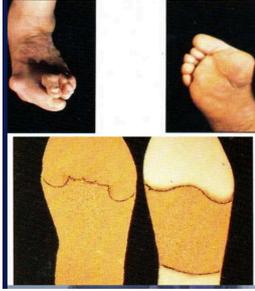
	Type d'orthèses	Indications
Orthèses de repos	 <p>Figure 47 : Orthèse statique globale de fonction, Hajjaj Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾</p>	Immobiliser les articulations en période de poussées inflammatoires.
Orthèses de fonction	 <p>Figure 48 : Orthèses stabilisatrices de fonction, Hajjaj Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾</p>	Faciliter la réalisation des activités quotidiennes.
Orthèses de correction	 <p>Figure 49 : Orthèses de correction repos poignets-main-doigts, Hajjaj Hassouni et al. - 2011⁽⁵⁰⁾</p>	Corriger certaines déformations réductibles.

b. Les orthèses du pied et des orteils

Dans la PR, le pied en particulier l'avant pied est souvent atteint en début de maladie. C'est la deuxième partie du corps atteinte après les mains. La synovite associée à une position debout en période de poussées, affaiblit les éléments anatomiques de soutien du pied, entraînant une destruction articulaire participant à la déformation du pied. Les douleurs sont retrouvées principalement au niveau des

zones d'appui et de chevauchement d'orteils. Étant responsables d'une diminution du périmètre de la marche et des aptitudes fonctionnelles, des orthèses du pied peuvent ainsi être proposées aux patients. Elles permettent de soulager les douleurs, les troubles statiques et peuvent avoir notamment pour les orthèses des orteils, des actions correctrices, préventives permettant de rendre le chaussage plus facile. Certains types de chaussures sont recommandés chez les patients atteints de PR avec des déformations des orteils et des pieds, en particulier, les chaussures extra-larges ou les chaussures à but thérapeutique qui peuvent être thermoformées. Des chaussures à usage prolongée (CHUP) peuvent être également proposées. Lorsque les déformations sont trop nombreuses, des chaussures thérapeutiques sur mesure peuvent être envisagées⁽⁴⁹⁾. Elles sont à utiliser de manière précocement et préventivement, il en existe différents types⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ :

Tableau 6 : Les différents types d'orthèses et leurs indications⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾

Types d'orthèses		Indications
Orthèses préventives	<p style="text-align: center;">OPTIMISE LA PROPULSION</p>  <p style="text-align: center;">CORRIGE LA DÉVIATION</p>  <p style="text-align: center;">Figure 50 : Orthèses préventives dans la pratique d'activité physique, Epitact⁽⁵⁴⁾</p>	Corriger les déviations axiales.
Orthèses correctrices	 <p style="text-align: center;">Figure 51 : Orthèse correctrice pour hallux valgus, Appareils divers de correction, Julien Orthopédie⁽⁵³⁾</p>	Corriger les troubles statiques.
Orthèses palliatives	 <p style="text-align: center;">Figure 52 : Orthèse palliative, Le pied rhumatoïde, Boulïer Philippe⁽⁵²⁾</p>	Soulager les déformations.

5. La podologie

Le podologue peut informer le patient sur les règles d'hygiène générale des pieds, traiter les anomalies unguéales, les hyperkératoses localisées des pieds et de faire un point sur le chaussage. Les chaussures trop serrées ont tendance à accentuer les déformations de l'avant pied. Une semelle trop souple, ne limite pas la flexion dorsale des orteils. Un talon trop haut, crée une sur pression sur les articulations métatarsophalangiennes, de même pour un talon trop plat. Elle permet d'éduquer le patient en lui apprenant à reconnaître les facteurs favorisant la survenue de déformations et à les contrôler. En effet, il vaut mieux privilégier des chaussures larges et souples pour éviter les frottements avec une semelle épaisse qui amortie les chocs sans être trop souple, ainsi qu'une hauteur de talon d'environ deux centimètres suffit. Le port de pantoufles ou savates est contre indiqué⁽⁵¹⁾.

D. Chirurgie

Elle doit prendre en compte l'état général du patient, les facteurs prédictifs de maladie sévère, les traitements en cours pris par le patient, les éventuelles interventions sur les autres articulations ainsi que les conséquences et la convalescence, engendrées par la chirurgie. Elle dépend également de l'atteinte des lésions, c'est-à-dire que l'intervention différera si la lésion est destructrice ou non. Plusieurs types de chirurgie existent :

Tableau 7 : Les différents types de chirurgie^{(55) (56) (57) (58)}

L'ostéotomie	Elle vise à diminuer les contraintes mécaniques supportées par la zone de cartilage atteinte, afin de ralentir sa progression et ainsi diminuer les douleurs associées ⁽⁵⁵⁾ .
L'arthrodèse	Elle a pour but de bloquer durablement une articulation par la fusion des deux articulations adjacentes à cette dernière ⁽⁵⁶⁾ .
L'arthroplastie	Elle consiste à remplacer totalement une articulation ⁽⁵⁷⁾ .
La synovectomie	Elle vise à retirer la membrane tapissant la face interne de la capsule articulaire ⁽⁵⁸⁾ .

Les opérations chirurgicales n'ont lieu uniquement en dehors des poussées inflammatoires en raison des problèmes cutanés, des risques cicatriciels et des modalités de consolidation osseuse. Une interruption des traitements doit être aussi envisagée afin d'éviter tout risque particulier.

Les suites d'interventions peuvent nécessiter l'utilisation de fauteuil roulant pendant la phase de décharge qui peut durer au moins six semaines. Il faut compter au moins trois mois pour avoir une récupération complète. Les progrès sur les traitements permettent actuellement de ne pas proposer systématiquement une prise en charge chirurgicale⁽⁵⁹⁾.

E. Soins de supports

Ils sont de plus en plus utilisés de nos jours, mais leurs preuves d'efficacité restent encore insuffisantes.

1. La phytothérapie et aromathérapie

Elle consiste à traiter les maladies par les plantes ou leurs extraits. Des études ont montré que le thé vert en particulier grâce aux polyphénols et aux catéchines qu'il contient, aurait une activité anti-inflammatoire et chondroprotectrice sur les articulations⁽⁶⁰⁾. D'autres plantes, pour leur propriétés antalgiques et anti-inflammatoires, sont également utilisées dans le traitement de la PR. L'*Harpagophytum procumbens* connue sous le nom de la « griffe du diable », la feuille de cassis (*Ribes nigrum*), et la Reine des près (*Filipendula ulmaria*) en sont quelques exemples les plus connus.

Concernant l'aromathérapie, il semblerait que certaines huiles essentielles se démarquent plus que d'autres. L'huile essentielle de *Corymbia citriodora* connue sous le nom d'Eucalyptus citronné, présente un mécanisme d'action comparable à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens par inhibition de la synthèse de prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire. Elle est notamment utilisée dans la PR dans le traitement de la douleur et l'inflammation, principalement

par voie topique, en association à d'autres huiles essentielles notamment, l'huile essentielle de gaulthérie, de laurier noble, et de menthe poivrée mélangés à un haut volume d'huile végétale de millepertuis. La posologie recommandée est une application trois à cinq fois par jour pendant dix jours, en léger massage jusqu'à pénétration complète⁽⁶¹⁾.

L'huile essentielle d'Encens issue de l'arbre à encens *Boswellia carterii* possède des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent être utilisées pour soulager les patients atteints de PR. Tout comme l'huile essentielle d'Eucalyptus, elle s'utilise par voie topique en diluant deux gouttes seules ou en association avec deux gouttes d'huile essentielle de gaulthérie diluées dans un haut volume d'huile végétale d'arnica, à appliquer trois fois par jour, en massant jusqu'à pénétration⁽⁶²⁾.

2. L'homéopathie

Elle a pour but d'administrer à des doses qu'on qualifie d'infinitésimales des remèdes qui à doses plus élevées, provoqueraient les mêmes symptômes que la maladie que l'on chercherait à traiter. Souvent elle nécessite l'administration concomitante de plusieurs souches. L'efficacité des souches en question varient en fonction du tempérament et des humeurs de la personne.

Bien que les données scientifiques ne montrent pas de preuve d'efficacité avec certitudes, l'homéopathie par son absence de contre-indications, présentent un rapport bénéfice risque favorable. Elle peut être proposée à tous les stades de la maladie⁽⁶³⁾.

Dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques on retrouve principalement l'association de souches suivantes (Figure 53)⁽⁶³⁾ :

		Principales souches	
Articulaires	<i>Arnica montana</i> 9 CH	Douleurs avec raideurs et courbatures générales Aggravation par le mouvement et le froid/Amélioration par le repos	5 granules, 2 fois/jour
	<i>Bryonia alba</i> 7 CH	Aggravation par le moindre mouvement/Amélioration par le repos	5 granules, 4 fois/jour
	<i>Dulcamara</i> 9 CH	Aggravation par l'humidité/Amélioration par le temps sec et le mouvement	5 granules, 1 fois/jour
	<i>Rhus toxicodendron</i> 9 CH	Aggravation par le repos/Amélioration par le mouvement lent et progressif	5 granules, 4 fois/jour

Figure 53 : Principales souches homéopathiques employées en cas de troubles touchant les séniors et proposition de posologies, Derbré et Leclerc - 2013⁽⁶³⁾

3. Les oligoéléments

Ce sont des éléments chimiques présents en faible quantité dans l'organisme, généralement apportés par l'alimentation, nécessaires aux réactions de métabolismes. On va surtout s'intéresser à l'un d'entre eux : le cuivre. C'est un cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques du corps humain. Il exercerait une activité anti-inflammatoire anti-IL1, l'IL-1 étant une cytokine pro-inflammatoire. Selon des études in vitro, le cuivre serait également capable de stimuler la synthèse de collagène au niveau du cartilage articulaire⁽⁶⁰⁾.

III. Prise en charge thérapeutique exclusive

A. Recommandations générales

Elle est mise le plus souvent en place par le rhumatologue, généralement au décours d'une hospitalisation. Sa mise en place doit être la plus rapide possible dans le but de minimiser l'évolution de la maladie, et conserver le plus possible, le cadre de vie habituel du patient. L'objectif thérapeutique est triple : il faut limiter la douleur, l'évolution de la maladie et les handicaps. Pour ce faire, on doit observer une amélioration des critères ACR vu précédemment ainsi que du Disease Activity Score (DAS) qui sera apprécié par le rhumatologue pour vérifier l'efficacité du traitement mis en place sur l'activité de la maladie. Cet indice d'activité de la PR a été conçu par la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR). Cet indice comprend un certain nombre de critères dont l'examen de 28 articulations, l'état général évalué par le patient et la vitesse de sédimentation (Figure 54 et 55)⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾.

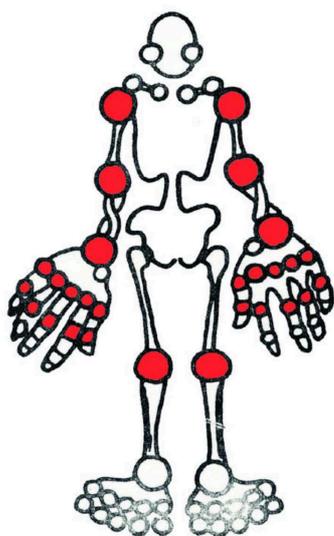


Figure 54 : Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28, Revue Médicale Suisse - 2005⁽⁶³⁾

• **Calcul du DAS28 :**
$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{(t28)} + 0,28 \cdot (sw28) + 0,70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0,014 \cdot \text{GH}$$

T28 = articulations douloureuses, sw28 = articulations tuméfiées, ESR = vitesse de sédimentation, GH = état général évalué par le patient sur une échelle analogique (de 0 à 100)
Différentes firmes pharmaceutiques offrent des caleulettes dédiées. Le site <http://www.das-score.nl> contient de nombreuses informations sur le DAS28 et permet de télécharger une feuille Excel permettant le calcul sur son ordinateur.

• **Activité de la maladie et DAS28 :**
activité forte $\geq 5,1$, activité modérée 5,1-3,2, activité faible $\leq 3,2$, rémission clinique $\leq 2,6$

• **Remarque :** une variante utilisant la CRP et en lieu et place de la vitesse de sédimentation est en cours de validation. Des détails sont disponibles sur le site <http://www.das-score.nl/index.html>

Figure 55 : Calcul du DAS28, Revue Médicale Suisse - 2005⁽⁶⁴⁾

Le choix du traitement suit un arbre décisionnel d'aide à la prescription qui dépendra de la sévérité de l'atteinte articulaire, des autres médicaments pris par le patient pour traiter ses autres pathologies ainsi que ceux déjà utilisés pour traiter les troubles articulaires, des contre-indications et des effets indésirables possibles.

On distingue deux grandes catégories de traitements. Premièrement, on retrouvera un traitement anti-inflammatoire qui comprendra tout d'abord, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En cas de non réponse ou du moins une réponse insuffisante à ces derniers, une substitution par des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) qui correspond à la corticothérapie sera envisagée, au long cours à faible dose, si la tolérance du patient le permet. En parallèle, des antalgiques de paliers I et/ou II seront également prescrits pour soulager les douleurs du patient. Ensuite, il y aura le traitement de fond qui permet de ralentir l'évolution de la maladie en modulant le système immunitaire.

Dans le traitement de fond, on va retrouver d'une part, les cs-DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) qui correspond aux traitements conventionnels synthétiques, ensuite viennent les b-DMARD qui sont les traitements par biothérapie, puis les bs-DMARD pour les traitements biosimilaires et enfin les ts-DMARD qui représentent les traitements de fond synthétiques ciblés. L'ensemble des molécules et des spécialités correspondantes est repris dans le tableau suivant (Figure 56)⁽⁶⁶⁾ :

Catégorie	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Dénomination commerciale
cs-DMARD : Traitement de fond conventionnel synthétique	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroxychloroquine - Léflunomide - Sulfasalazine - Méthotrexate - Azathioprine - Ciclosporine - Cyclophosphamide 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquenil® - Arava® - Salazopyrine® - Imeth® - Metoject® seringue - Metoject® stylo - Méthotrexate Bellon® - Méthotrexate Biodim® - Nordimet® - Novatrex® - Imurel® - Néoral® - Endoxan®
b-DMARD : Traitement de fond biologique (Biothérapie)	<p>Anti-TNF</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etanercept - Adalimumab - Certolizumab - Golimumab - Infliximab <p>Anti-IL6R</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tocilizumab - Sarilumab <p>Anti-CD28</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abatacept <p>Anti-CD20</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab <p>Anti-IL1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anakinra - Canakinumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Enbrel® - Humira® - Cimzia® - Simponi® - Rémicade® - Ro-Actemra® - Kevzane® - Orencia® - Mabthera® - Kineret® - Ilaris®
bs-DMARD : Traitement de fond biologique similaire (Biosimilaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Etanercept - Infliximab - Rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> - Bénépali® - Erelzi® - Remsima® - Flixabi® - Rixathon® - Truxima®
ts-DMARD : Traitement de fond synthétique ciblé	Inhibiteur de l'enzyme Janus Kinase (JAKi) <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib - Tofacitinib - Upadacitinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Olumiant® - Xeljanz® - Rinvoq®

Figure 56 : Liste des principaux médicaments disponibles pour chacune des catégories de traitement de fond, La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions - 2018⁽⁶⁶⁾

Généralement, le choix du traitement prend en compte la potentielle sévérité d'évolution rapide de la PR du patient atteint sur le plan structural, en fonction du nombre d'articulations gonflées, douloureuses, de la présence d'érosions radiographiques, du taux de CRP et d'anticorps anti-CCP et FR. La confrontation de

toutes ces données, permettraient de prédire la progression radiographique de la maladie. Elles font actuellement l'objet de matrice combinée mais pour l'instant elles ne sont pas utilisées en pratique courante dans la mise en place du traitement initial.

Les recommandations de la Société française de Rhumatologie de 2018, ont permis de faire le point sur la stratégie de prise en charge de la PR par un arbre décisionnel, afin d'aider le clinicien dans le choix du traitement de première intention de la PR (Figure 57)⁽⁴²⁾ :

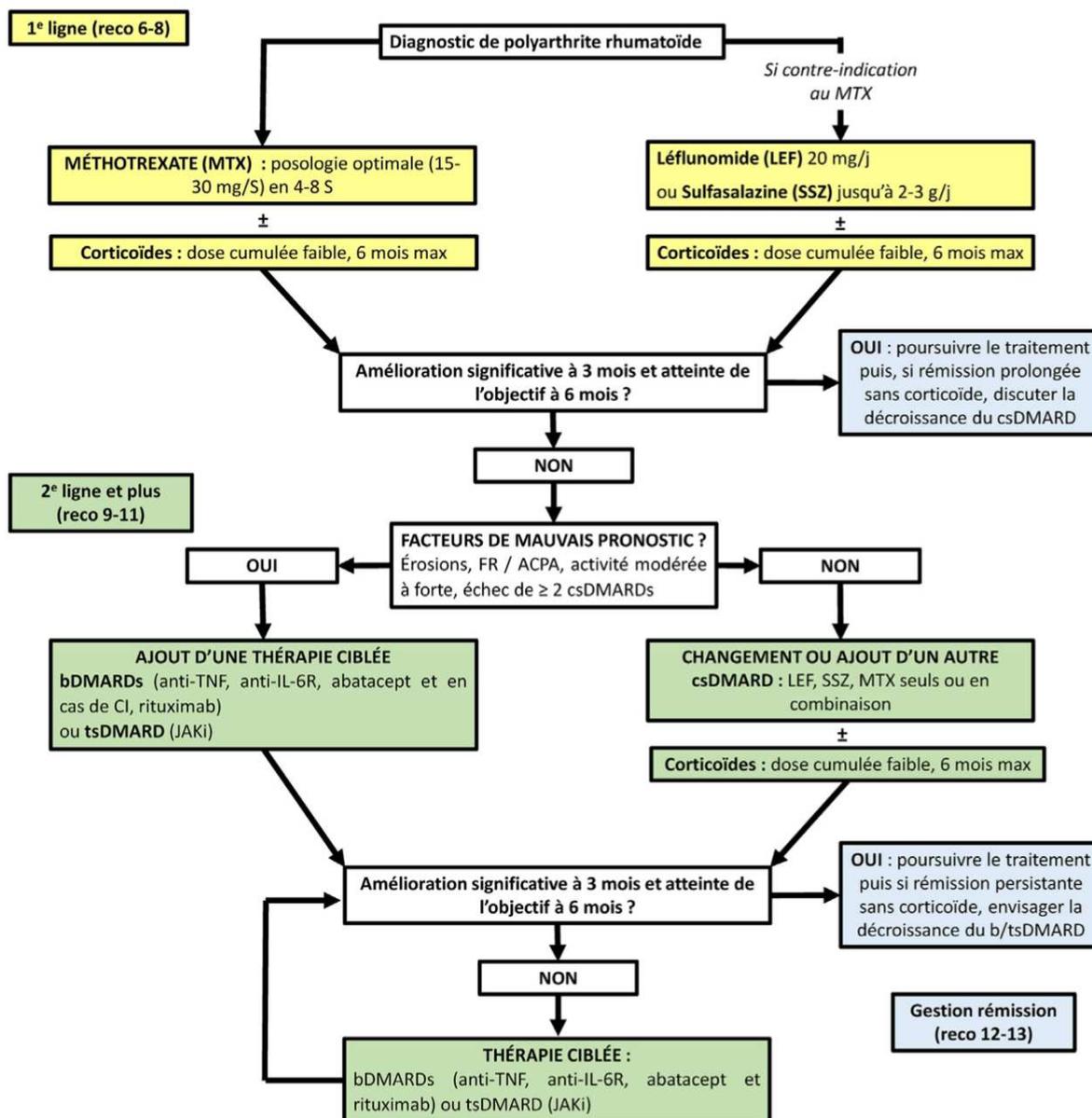


Figure 57 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR, DAIEN et al - 2019⁽⁴²⁾

B. Les traitements symptomatiques de la PR

La PR sur le plan symptomatologique se caractérise parfois par des épisodes de crises, dans lesquels on observe un phénomène inflammatoire exacerbé à l'origine de déformations articulaires et de fortes douleurs accroissant encore plus le handicap. C'est pourquoi il est souvent prescrit un traitement de crise pour contrer ces pics douloureux et réduire le plus rapidement possible la propagation de l'inflammation⁽⁶⁴⁾.

Les traitements symptomatiques de la PR doivent inclure avant tout le repos des articulations douloureuses, l'utilisation d'antalgiques associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et parfois la corticothérapie si nécessaire, c'est-à-dire en cas de réponse insuffisante aux traitements précédemment cités.

1. Les antalgiques

Il en existe plusieurs types classés en fonction de la douleur par pallier allant de I à III. Ils agissent directement au niveau du système nerveux en interférant avec les circuits de la douleur. Ils permettent de contrôler la douleur dans les formes légères ou modérées de la PR. Leur prescription dans la prise en charge de la PR suit une hiérarchie. Le paracétamol demeure le chef de file et sera prescrit en première intention. Il est bien toléré, si les doses maximales sont respectées. Il peut être associé à d'autres antalgiques de pallier II comme la codéine et le tramadol selon l'intensité des douleurs, dont la tolérance varie selon les personnes (Figure 58)⁽⁶⁸⁾. On retrouve principalement comme effets secondaires, la somnolence et la constipation⁽⁶⁹⁾.

PALIER OMS	PROPRIÉTÉS	FAMILLE OU MOLÉCULE	MODE D'ACTION
Palier I	Non opiacé Antalgiques purs	Nefopam	central
	Non opiacé Antalgiques antipyrétiques	Paracétamol	central
	Non opiacé Antalgiques antipyrétiques anti- inflammatoires	Aspirine AINS (dont anti Cox2)	périphérique
Palier II	Opiacés faibles Agonistes	Codéine Dihydrocodéine Dextropropoxyphène Tramadol	central
Palier III	Opiacés forts Agonistes	Morphine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Péthidine	central
	Opiacés forts Agoniste partiel-agoniste	Buprénorphine	central
	Opiacés forts Agoniste-antagoniste	Nalbuphine	central

Figure 58 : Molécules antalgiques disponibles en France, Classification selon pallier OMS et propriétés, Delorme - 2007⁽⁶⁸⁾

Dans la PR, comme la douleur est permanente au moment des poussées inflammatoires notamment, la prise des antalgiques doit se faire à intervalle régulier afin de contrôler les pics douloureux⁽⁶⁹⁾.

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Leur intérêt s'explique par leur rapidité d'action sur l'inflammation, les gonflements et la douleur au bout de quelques heures mais ils présentent tout de même quelques inconvénients. En effet, ils sont mal tolérés en général sur le plan digestif car ils peuvent générer du reflux gastro-œsophagien et parfois des ulcères. Pour cette raison ils ne doivent jamais être pris à jeun mais toujours au milieu du repas avec un grand verre d'eau. Une association avec un inhibiteur de la pompe à protons peut éventuellement être envisagée en cas de troubles persistant ou de manière préventive. De plus, ils sont à prendre avec précautions notamment chez le sujet âgé, en raison de leur capacité à altérer la fonction rénale et de ce fait d'interagir sur les concentrations plasmatiques des autres médicaments pris par le patient⁽⁶⁹⁾.

Les plus utilisées sont l'ibuprofène, l'aspirine et le naproxène. Ils agissent en inhibant les cyclooxygénases de type I et II et la synthèse de prostaglandines inflammatoires⁽⁷⁰⁾. Toutefois, les inhibiteurs spécifiques de cyclo-oxygénase II préservant les cyclo-oxygénase de type I sont mieux tolérés sur le plan digestif. De

plus, les AINS à action prolongée seront préférés aux AINS classiques afin d'assurer le contrôle des douleurs durant la nuit, jusqu'au déverrouillage matinal⁽⁷¹⁾(Figure 59)⁽⁷²⁾.

	Molécule	Isoformes du CYP450 dont l'inhibition peut modifier l'exposition	Demi-vie
Sélectifs de la Cox-1	Flurbiprofène	CYP2C9	3 h 30-4 h
	Kétoprofène		6 h
	Indométacine		2,6-11,2 h
	AAS		3-9 h (dose-dépendant)
Non sélectifs	Naproxène		13 h
	Ibuprofène	CYP2C9	1-2 h
	Acide niflumique		4-6 h
	Piroxicam		50 h
	Diclofénac	CYP2C9	1-2 h
Préférentiels de la Cox-2	Méloxicam		20 h
	Célécoxib	CYP2C9	8-12 h
Sélectifs de la Cox-2	Parécoxib	CYP2C9	8 h (valdécoxib)
	Étoricoxib	CYP3A4	22 h

Figure 59 : Données de pharmacocinétique et classification des principaux AINS en fonction de leur sélectivité vis-à-vis des cyclo-oxygénases 1 et 2, Becker et Monassier - 2018⁽⁷²⁾

Cependant, ces médicaments utilisés seuls ne préservent pas l'intégrité articulaire, leur utilisation doit être associée à la prise d'un traitement de fond.

3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Ce sont les corticoïdes. Ils sont utilisés qu'en cas de réponse insuffisante à l'association antalgiques-AINS. Les plus utilisés sont la prednisone et la prednisolone. Ils agissent en diminuant la synthèse d'acide arachidonique, de prostaglandines et de cytokines impliquées dans les réactions inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF). Ils exposent à de moindres risques digestifs et rénaux mais en raison de leurs nombreux autres effets indésirables ainsi que les problèmes de sevrage qu'ils présentent au moment de leur arrêt, ils sont de moins en moins introduits bien qu'ils soulagent rapidement la douleur et l'inflammation. Cependant, si leur utilisation est nécessaire, les effets indésirables des corticoïdes peuvent être contrés par la mise en place de traitements préventifs⁽⁶⁹⁾ :

Tableau 8 : Effets indésirables versus traitements préventifs résultant de l'utilisation d'AIS au long court⁽⁶⁹⁾

Effets indésirables	Traitements préventifs
Risque d'infection augmenté	Consultation médicale immédiate devant signes d'infections (fièvre, éruption cutanée).
Survenue ou aggravation d'une hypertension artérielle préexistante	Adaptation ou mise en place d'un traitement antihypertenseur.
Prise de poids	Suivre un régime équilibré en limitant les apports en graisses et en sucres.
Ostéoporose cortisonique	Mise en place d'une supplémentation en calcium et en vitamine D +/- ajout d'un traitement par Bisphosphonates.
Perte urinaire de potassium	Ajout d'une supplémentation orale en potassium.
Fonte musculaire (Amyotrophie)	Pratiquer une activité physique régulière pour tonifier les muscles.

Ils sont principalement utilisés par voie orale, à raison de 10 mg par jour d'équivalent prednisone, en prise unique le matin ou en deux prises quotidiennes en mangeant, leur arrêt doit suivre une posologie dégressive si la durée nécessaire pour traiter la crise a dépassé les huit jours⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁹⁾.

En raison de leur grand nombre d'effets indésirables ainsi que la présence d'études controversées sur leur efficacité concernant la préservation de l'intégrité articulaire, l'EULAR a émis des recommandations concernant leur utilisation (Figure 60)⁽⁷³⁾.

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

Figure 60 : Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde, Carli et al. - 2009⁽⁷³⁾

En plus des recommandations d'utilisation de la corticothérapie, il existe des recommandations de prescription pendant la phase d'état⁽⁷⁴⁾ :

Tableau 9 : Recommandations de prescription de la corticothérapie pendant la phase d'État⁽⁷⁴⁾

Posologie faible transitoire	0,2 mg/kg/jour, dans le but de contrôler les symptômes en période de poussée en attendant que le traitement de fond fasse effet.
Posologie faible continue	0,15 mg/kg/jour, en cas de contre-indication ou après échec des traitements de fond et des biothérapies.
Posologie moyenne ou forte	0,5 à 1 mg/kg/jour en cas de complications extra-articulaires.

Concernant l'arrêt du traitement par corticoïdes au long court, celui-ci nécessite un sevrage progressif d'un milligrammes tous les 14 jours ou tous les mois

associé à un régime désodé et un apport vitaminocalcique afin de limiter le plus possible les effets liés à un arrêt brutal⁽⁷⁵⁾.

4. Les traitements locaux

a. Infiltrations de corticoïdes

Elles permettent de soulager rapidement la douleur lors d'épisodes très douloureux, par diminution de l'inflammation au niveau de l'articulation tout en limitant les effets indésirables mais l'efficacité est transitoire. Elles sont réalisées dans une cavité articulaire, une gaine synoviale à la périphérie d'une insertion tendineuse dès lors que la réponse au traitement par voie orale est insuffisante devant la présence de plusieurs articulations gonflées et douloureuses⁽⁶⁴⁾.

b. Synoviorthèse

Elle consiste en l'injection intra-articulaire d'une substance à base de corticoïde visant à détruire la synoviale anormalement épaissie, que l'on peut retrouver dans la PR, conduisant à des nodules inflammatoires pouvant détruire à long terme l'ensemble de l'articulation (cartilages, os, ligaments)⁽⁷⁶⁾.

L'ensemble des médicaments à base de cortisone, administrés par voie locale est représenté dans le tableau ci-dessous⁽⁷⁷⁾:

Dénomination commerciale ou nom commercial du médicament	Dénomination Commune Internationale (DCI) ou principe actif	Équivalence (en mg de prednisone par ampoule)
- Altim®	- Cortivazol	62
- Célestène chronodose®	- Bétaméthasone	38
- Dépo-médrol 40 et 80®	- Méthylprednisolone	40 -> 80 80 -> 80
- Diprostène®	- Bétaméthasone	47
- Hexatrione longue durée®	- Triamcinolone (hexavétonide)	50
- Kénacort 40 et 80	- Triamcinolone (acétonide)	40 -> 50 80 -> 100

Figure 61 : Liste des médicaments contenant de la cortisone et administrés par voie locale, Cantagrel et al. - 2018⁽⁷⁷⁾

C. Les traitements de fond

1. Traitement de fond conventionnel synthétique : cs-DMARD

On en compte plusieurs et de différentes classes, ils empêchent la progression de l'érosion articulaire.

- a. Le Méthotrexate (MTX) (NOVATREX®), (IMETH®), (METOJECT®), (NORDIMET®), comprimé, solution pour injection intramusculaire, solution pour injection sous cutanée⁽⁴²⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾.

Selon les recommandations de l'EULAR de 2016, il s'agit du traitement à utiliser en première intention dans la prise en charge d'une PR débutante. En effet, 11 études menées sur l'introduction précoce du méthotrexate à une dose supérieure ou égale à 10 mg par semaine, ont démontré son efficacité d'emblée. Pour une même posologie prescrite, la voie sous cutanée permet d'obtenir de meilleure concentration sérique par rapport à la voie orale, mais a un coût plus élevé. La prise de méthotrexate devra s'accompagner 24 à 48 heures après, d'une supplémentation en acide folique à minima de 5 à 20 mg par semaine en prise unique, pour contrer la toxicité du méthotrexate sur la voie des folates. En cas de réponse insuffisante à la voie orale, les formes parentérales par voie intramusculaire ou sous cutanée seront proposées. Ce traitement peut être utilisé seul ou en association. Toutefois, afin d'éviter des problèmes de tolérance vis-à-vis du méthotrexate, il n'est pas recommandé d'associer les traitements de fond conventionnels entre eux. Cependant, l'association du méthotrexate aux biothérapies, montre de meilleurs résultats cliniques et radiographiques chez les patients atteints de PR mais en raison des coûts de la biothérapie⁽⁴²⁾, ce sera l'association du méthotrexate à la corticothérapie qui sera envisagée en première attention.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré le caractère tératogène du méthotrexate. C'est pourquoi il est nécessaire d'avoir une contraception efficace et ce avec un délai d'un mois chez la femme et de trois mois après arrêt du traitement chez l'homme.

Tableau 10 : Caractéristiques du Méthotrexate⁽⁴²⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾

Classe thérapeutique	Antimétabolite et Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	Analogue de l'acide folique inhibant de manière non spécifique la dihydrofolate réductase, qui empêche la réduction de l'acide folique (précurseur inactif) en acide tétra-hydrofolique puis en acide folique actif. Il empêche également la synthèse normale des bases puriques et de thymidines. Il boque également la prolifération du pannus synovial notamment en diminuant la synthèse d'interleukine IL-1.
Posologie	En monothérapie, 7,5 à 25 mg par semaine en une prise associé à l'acide folique donc la prise doit se faire 48 heures après la prise du MTX afin d'éviter de diminuer son absorption.
Délai d'action	4 à 6 semaines.
Surveillance	Numération formule sanguine (NFS), Bilan rénal et hépatique, bilan de la fonction respiratoire (radiographie du thorax), augmentation du risque infectieux (zona, pneumocystose), surveillance des interactions médicamenteuses.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, agranulocytose) - Toxicité pulmonaire (toux sèche, fièvre, dyspnée, fibrose pulmonaire et pneumopathie interstitielle aigue) - Toxicité rénale et hépatique - Troubles digestifs (stomatite, nausées), alopecie, sensibilité aux infections, tératogène
Contre-indications	Hypersensibilité, Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique sévère, Atteinte hématologique, grossesse, allaitement, vaccin de la fièvre jaune, interaction médicamenteuse réduisant l'élimination rénale du méthotrexate.
Modalités de prescription	Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation.

Les autres traitements qui suivent dans les traitements de fond conventionnels ne seront utilisés qu'en cas de contre-indications à l'utilisation du méthotrexate.

b. La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®), comprimé⁽⁶⁹⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾

C'est un traitement que l'on retrouve en général dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique) mais il est parfois utilisé aussi dans le traitement de la PR, seul ou en association avec le méthotrexate.

Tableau 11 : Caractéristiques de la Sulfasalazine⁽⁶⁹⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾

Classe thérapeutique	Anti-inflammatoire
Mécanisme d'action	La sulfasalazine est transformée dans le colon en 5-ASA peu résorbée et en sulfapyridine possédant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive capable d'agir sur les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire.
Posologie	2g / 24 heures. Cette posologie est atteinte au bout de 4 semaines par palier hebdomadaire de 500 mg.
Délai d'action	1 à 3 mois.
Surveillance	NFS, fonction rénale et hépatique
Effets indésirables	Hypersensibilité, hématotoxicité, troubles digestifs, acouphènes, vertiges, céphalées, fièvre.
Contre-indications	Hypersensibilité aux sulfamides et salicylés, porphyries, déficit en G-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).
Modalités de prescription	Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation.

c. Le Léflunomide (ARAVA®), comprimé⁽⁶⁹⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁶⁴⁾

Il présente une efficacité comparable au méthotrexate, faisant de lui une bonne alternative en cas de contre-indications à l'utilisation du méthotrexate. C'est un traitement de deuxième intention du fait de son inconvénient principal qui est sa lenteur d'élimination dans l'organisme allant de 15 à 18 jours en moyenne, pouvant générer la persistance des effets indésirables. Tout comme le méthotrexate, il nécessite la mise en place d'une contraception efficace avant, pendant et après l'arrêt du traitement en raison de son caractère tératogène. Il peut également être associé aux biothérapies.

Tableau 12 : Caractéristiques du Léflunomide⁽⁶⁹⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁶⁴⁾

Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	C'est une prodrogue qui une fois métabolisée en métabolite actif inhibe la voie de synthèses des bases pyrimidiques notamment en inhibant une enzyme, la dihydro-orate déshydrogénase qui est une enzyme nécessaire à la biosynthèse d'uridine monophosphate (UMP). Le déficit en UMP engendre l'expression de la protéine p53, facteur de transcription régulant de nombreuses réactions cellulaires dont notamment, un arrêt de la division cellulaire des lymphocytes activés.
Posologie	Dans la PR, on débute généralement par une dose de charge correspondant à 100 mg par jour pendant 3 jours suivi d'une dose d'entretien allant de 10 à 20 mg par jour selon l'activité de la maladie.
Délai d'action	4 à 6 semaines.
Surveillance	Bilan hépatique, rénal et NFS avant de débiter le traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et enfin toutes les 8 semaines.
Effets indésirables	Hématotoxicité, hépatotoxicité, hypersensibilité, troubles digestifs, hypertension modérée, alopecie, majore le risque d'infections et de cancers, tératogène.
Contre-indications	Hypersensibilité, insuffisance rénale ou insuffisance hépatique sévère, trouble hématologique, infection, immunodépression, grossesse, allaitement.
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription réservée aux spécialistes et services de médecine interne et rhumatologie. • Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation. • Renouvellement : ordonnance établit par un spécialiste.

d. Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®), Chloroquine (NIVAQUINE®), comprimé⁽⁶⁹⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾

Son utilisation est intéressante dans les formes débutantes de la PR, mais on ne retrouve pas de preuves d'efficacité sur la prévention de la destruction articulaire à long terme. Du fait de l'apparition de nouveaux traitements, ils ne sont plus recommandés dans la prise en charge initiale de la PR.

Tableau 13 : Caractéristiques de l'Hydroxychloroquine⁽⁶⁹⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾

Classe thérapeutique	Antipaludéens de synthèse
Mécanisme d'action	Son mécanisme d'action est encore à ce jour mal connu, il possède toutefois une activité anti-inflammatoire et antalgique dont une action retardée sur les signes articulaires. Il faut compter environ deux mois, pour avoir les premiers résultats. Des études ont montré qu'ils empêchent l'activité des polynucléaires neutrophiles et des monocytes par inhibition de l'immunité innée par interaction avec les toll like receptor (TLR) ce qui entraîne une diminution des signaux nécessaires à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.
Posologie	<u>Traitement d'attaque</u> : 400 à 600 mg par jour en 2 à 3 prises. <u>Traitement d'entretien</u> : 200 à 400 mg par jour en 1 ou 2 prises. La prise se fait de préférence en fin de repas.
Délai d'action	2 à 4 mois.
Surveillance	Bilan ophtalmique avant et pendant le traitement (Tous les six mois), NFS et surveillance cardiovasculaire.
Effets indésirables	Toxicité oculaire dose dépendante (trouble de l'accommodation, opacification de la cornée, rétinite pigmentaire irréversible), acouphènes, éruptions cutanées, hématotoxicité, cardiotoxicité, troubles digestifs.
Contre-indications	Rétinopathies, hypersensibilité, allaitement, associations médicamenteuses à risque de torsade de pointes.
Modalités de prescription	Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation.

e. La Ciclosporine (NEORAL®) (SANDIMMUN®)⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾

Elle doit être utilisée en association avec d'autres traitements de fond, chez les patients chez qui la biothérapie n'est pas envisageable.

Tableau 14 : Caractéristiques de la Ciclosporine⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾

Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	Polypeptide cyclique à 11 acides aminées, inhibant les réactions immunitaires à médiation cellulaire. En pénétrant les lymphocytes T, la ciclosporine se lie à la cyclophiline pour former un complexe. Ce complexe se lie à la calcineurine qui sous forme phosphorylée inhibe la transcription des gènes codant pour l'IL-2.
Posologie	2,5 à 5 mg/kg/jour.
Délai d'action	3 mois.
Surveillance	Tension artérielle, dosage de la créatinine, hygiène dentaire renforcée.
Effets indésirables	Fourmillement des mains, crampes, gonflement des jambes et gencives, troubles digestifs, hypertrichose.
Contre-indications	Hypersensibilité, millepertuis
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, établie par tout prescripteur • Renouvellement possible en ville avec ordonnance établie par tout prescripteur avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois.

f. La Cyclophosphamide (ENDOXAN®), comprimé enrobé, solution injectable⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾

Tableau 15 : Caractéristiques de la Cyclophosphamide⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾

Classe thérapeutique	Agent alkylant
Mécanisme	Groupement alkyle électrophile formant des liaisons covalentes avec l'ADN, entraînant une inhibition de la réplication et de la

d'action	transcription de l'ADN et la formation de radicaux libres provoquant des cassures des brins d'ADN.
Posologie	Elle est strictement individuelle et tient compte de plusieurs facteurs. <u>Posologie habituelle</u> : 100 à 200 mg/m ² soit 2,5 à 5 mg/kg/jour en cycle court de 1 à 14 jours. L'administration doit être répétée toutes les 2 à 4 semaines. <u>Traitement prolongé</u> : 40 à 100 mg/m ² /jour soit 1 à 2,5 mg/kg/jour sans interruption.
Délai d'action	3 semaines.
Surveillance	- NFS, - Fonction rénale et hépatique
Effets indésirables	Toxicité vésicale par formation d'acroléine, altérant la muqueuse vésicale et pouvant entraîner une hématurie, fibrose vésicale, néphrotoxicité, toxicité cutanée, troubles digestifs, extravasation, alopecie, cancérogène.
Contre-indications	Infection urinaire, insuffisance médullaire grave, anticonvulsivant dérivés de phénytoïne, vaccin contre la fièvre jaune, grossesse, allaitement.
Modalités de prescription	Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation.

g. L'Azathioprine (IMUREL®), comprimé sécable⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾

Tableau 16 : Caractéristiques de l'Azathioprine⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾

Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	C'est une prodrogue de la 6-mercaptopurine et analogue des bases puriques qui agit en inhibant la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).
Posologie	1 à 3 mg/kg en 1 à 3 prises par jour sans dépasser 150 mg/jour. La prise se fait de préférence en fin de repas.
Délai d'action	2 à 3 mois.
Surveillance	NFS, plaquettes, bilan hépatique et rénal.

Effets indésirables	Hypersensibilité, hématotoxicité, risques infectieux.
Contre-indications	Hypersensibilité, infections sévères, insuffisance rénale et hépatique, Allaitement, Vaccin vivant.
Modalités de prescription	Pas de mention spécifique sur l'ordonnance permettant la dispensation.

2. Traitement de fond biologique : les biothérapies b-DMARD

L'arrivée des biothérapies, il y a plus de 20 ans déjà, a révolutionné la thérapeutique de la PR, en diminuant les douleurs, l'inflammation associée et le handicap. En effet, elles permettent d'atteindre une faible activité de la maladie voire la rémission clinique tout en réduisant l'impact de la maladie. Elles agissent en inhibant les voies pro-inflammatoires et sont indiquées dans la PR modérée à sévère, après échec des traitements de fond conventionnels : les DMARDs. Par leur production particulières, ces traitements entraînent un surcout important d'environ 12 000 euros par an, hors hospitalisation sachant que le budget globale de la prise en charge de la PR par an est d'1 milliard d'euros pour tous les régimes confondus⁽⁹³⁾.

Toutefois, ce seront les traitements privilégiés devant un patient présentant des facteurs de mauvais pronostics après échecs de deux traitements conventionnels classiques présentées ci-dessus⁽⁴²⁾.

a. Les anticorps anti-TNF⁽⁶⁹⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾ :

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire, que l'on retrouve abondamment dans le liquide synovial des patients atteints de PR, capable de stimuler la production de cytokine pro-inflammatoire à son tour. Elle est produite par les macrophages actifs, les lymphocytes T et les mastocytes. Son activité est régulée par sa liaison à des récepteurs membranaires et solubles. Dans la PR, on retrouve un excès de TNF. En effet, les récepteurs solubles sont insuffisants pour neutraliser le TNF en excès, générant une inflammation du tissu synovial et la destruction articulaire. C'est ainsi que les anticorps anti-TNF vont s'opposer à cet excès. Ils peuvent être utilisés en

monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans la prise en charge des formes sévères.

Tableau 17 : Caractéristiques des Anti-TNF⁽⁶⁹⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾

Molécules	Etanercept (ENBREL®), solution pour injection sous cutanée. Adalimumab (HUMIRA®), solution pour injection sous cutanée. Infliximab (REMICADE®), solution pour perfusion intraveineuse. Certolizumab pegylé (CIMZIA®), solution pour injection sous cutanée. Golimumab (SIMPONI®), solution pour injection sous cutanée.
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	Inhibition compétitive de la liaison du TNF, cytokine dominante dans le processus inflammatoire, à son récepteur cellulaire, le TNFR, rendant le TNF biologiquement inactif.
Posologie	Etanercept : 25 mg, deux fois par semaine ou 50 mg par semaine. Adalimumab : 40 mg tous les 15 jours. Infliximab : <ul style="list-style-type: none"> - 3 mg/kg par perfusion jusqu'à 5 mg/kg en perfusion initiale. - Administration renouvelée aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Certolizumab : <ul style="list-style-type: none"> - 2 injections sous-cutanée de 200 mg aux semaines 0, 2 et 4. - Puis : <ul style="list-style-type: none"> • Soit 1 injection de 200 mg toutes les 2 semaines. • Soit 2 injections de 200 mg le même jour toutes les 4 semaines. Golimumab : 50 mg à 100 mg toutes les 4 semaines.
Délai d'action	15 jours.
Surveillance	Dépistage de la tuberculose, surveillance hématologique, hépatique, infections sévères, surveillance cutanée, ionogramme, bilan lipidique, surveillance du risque infectieux.
Effets indésirables	Etanercept : Infections (voie respiratoire haute, cystite, infections cutanées), réactions allergiques, céphalées, réaction au point d'injection, fièvre, troubles hématologiques (Leucopénie,

	leucocytose, thrombocytopenie), augmentation des taux de lipides, troubles du métabolisme, affections oculaires, troubles tensionnels et digestifs.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients, infections sévères ou actives, - Septicémie, - Tuberculose évolutive ou infections sévères, - Insuffisance cardiaque modérée à sévère
Modalités de prescription	<p>Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription est réservée aux spécialistes de médecine interne et rhumatologie. • Renouvellement de l'ordonnance sur présentation du volet de l'ordonnance d'exception. <p>Infliximab : Médicament réservé à l'usage hospitalier.</p>

b. Les anticorps anti-IL6R⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾:

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire surexprimée dans la PR, qui augmente la synthèse d'IL-2 par les lymphocytes T entraînant son activation, la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B et la synthèse de protéine C réactive (CRP) par les hépatocytes. Sur le plan articulaire, l'IL-6 favorise la chondrolyse et l'ostéolyse.

Tableau 18 : Caractéristiques des anticorps anti-IL6R⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾

Molécules	Tocilizumab (RO-ACTEMRA®), perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée. Sarilumab (KEVZARA®), injection sous-cutanée.
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	Ce sont des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG1 dirigés contre le récepteur de l'IL-6, inhibant les signaux médiés par ce dernier, l'IL-6 étant une cytokine pro-inflammatoire.
Posologie	<p><u>Tocilizumab</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie intraveineuse : 8 mg/kg/4 semaines. - Voie sous-cutanée : 162 mg/semaine.

	<u>Sarilumab</u> : 200 mg/2 semaines.
Délai d'action	Dès 2 semaines.
Surveillance	Dépistage de tuberculose, infections sévères et virales (Zona pour Sarilumab), surveillance hématologique, bilan lipidique, dosage des transaminases.
Effets indésirables	<p><u>Tocilizumab</u> : troubles hématologiques (Leucopénie, neutropénie), conjonctivite, troubles digestifs, ulcérations buccales, gastrite, réaction au point d'injection, œdème périphérique, infections des voies respiratoires supérieures, augmentation des transaminases hépatiques et prise de poids.</p> <p><u>Sarilumab</u> : troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie), infections des voies aériennes supérieures, urinaires, herpes buccal, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, augmentation des transaminases, réaction au point d'injection.</p>
Contre-indications :	Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients, infections sévères ou actives.
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription est réservée aux spécialistes de médecine interne et rhumatologie. • Renouvellement de l'ordonnance sur présentation du volet de l'ordonnance d'exception.

c. Les anticorps anti-CD28⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾ :

Tableau 19 : Caractéristiques des anticorps anti-CD28⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

Molécules	Abatacept (ORENCIA®), perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	C'est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T et d'un fragment Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Il empêche les signaux de co-stimulation nécessaire à l'activation des lymphocytes T exprimant le CD28. Il diminue ainsi la synthèse

	de TNF, d'IL-6 et de facteurs rhumatoïdes produits par les lymphocytes B.
Posologie	<u>Par voie intraveineuse</u> : 10 mg/kg par perfusion, à renouvellement aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines. <u>Par voie sous cutanée</u> : 1 injection de 125 mg par semaine. L'administration initiale doit se réaliser en milieu hospitaliers.
Délai d'action	1 à 2 semaines.
Surveillance	Dépistage de la tuberculose, surveillance hématologique, hépatique, infections sévères, surveillance cutanée.
Effets indésirables	Troubles cardiovasculaires, céphalées, asthénies, troubles digestifs, hypersensibilité, majore le risque d'infections et de cancers.
Contre-indications :	Hypersensibilité, infections sévères non contrôlées, grossesse, allaitement.
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription est réservée aux spécialistes de médecine interne, pédiatrie et rhumatologie. • Renouvellement de l'ordonnance sur présentation du volet 1 de l'ordonnance d'exception.

d. Les anticorps anti-CD20⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾ :

Tableau 20 : Caractéristiques des anticorps anti-CD20⁽⁶⁴⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Molécules	Rituximab (MABTHERA®), solution pour perfusion intraveineuse, solution pour injection sous cutanée.
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	C'est un anticorps neutralisant l'antigène CD20, protéine transmembranaire présente à la surface des lymphocytes B normaux et malins. En dirigeant un anticorps sur cette protéine, les lymphocytes B ne s'activent pas, ce qui empêche la coopération cellulaire avec les lymphocytes T et ainsi la synthèse d'autoanticorps. Son mécanisme d'action repose sur la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.
Posologie	1000 mg, 2 perfusions à 15 jours, précédée d'une injection de 100

	mg de cortisone + prise d'un traitement antiallergique pour prévenir les réactions allergiques. La 1 ^e administration doit se faire en milieu hospitalier devant un risque important d'allergie.
Délai d'action	Très rapide.
Durée de traitement nécessaire	En moyenne 9 mois.
Surveillance	Surveillance cutanée, hématologique, infections graves.
Effets indésirables	Hypersensibilité, troubles cardiovasculaires, hématotoxicité, majeure le risque d'infections et de cancers.
Contre-indications	Hypersensibilité, Infections sévères, maladies cardiovasculaires sévères non contrôlées.
Modalités de prescription	Médicament soumis à prescription hospitalière semestrielle, établie par les spécialistes en médecine interne, hématologie et en pédiatrie.

e. Les anticorps anti-IL1⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾ :

L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine sécrétée par les macrophages et les lymphocytes que l'on retrouve au niveau des articulations, capable de stimuler à son tour la production d'autres cytokines, de molécules d'adhésion et des métalloprotéases qui sont des enzymes capables de détruire les cartilages osseux. Les anticorps anti-IL-1 permettent de bloquer l'activité de l'IL-1 en se fixant à son récepteur. Ils sont utilisés seul ou en association avec le méthotrexate mais ils sont de moins en moins utilisés dans la PR de nos jours.

Tableau 21 : Caractéristiques des anticorps anti-IL1⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾

Molécules	Anakinra (KINERET®), solution pour injection sous cutanée. Canakinumab (ILARIS®), solution pour injection sous cutanée.
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	Ils agissent en inhibant de manière compétitive la liaison de de l'IL1, cytokine pro-inflammatoire à son récepteur IL1-RI empêchant la transmission cellulaire impliquée dans la réaction inflammatoire.
Posologie	<u>Anakinra</u> : 100 mg en injection sous cutanée, 1 fois par jour, de

	<p>préférence à la même heure.</p> <p><u>Canakinumab</u> : Toutes les 8 semaines en dose unique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 150 mg chez les patients > 40 kg - 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg - 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 et 15 kg.
Délai d'action	<p><u>Anakinra</u> : 4 semaines</p> <p><u>Canakinumab</u> : 24 heures</p>
Surveillance	Dépistage de la tuberculose, surveillance hématologique, hépatique et rénale, infections sévères, bilan lipidique.
Effets indésirables	<p><u>Anakinra</u> : infections graves, troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie), céphalées, réactions aux sites d'injections, hypercholestérolémie.</p> <p><u>Canakinumab</u> : infections des voies respiratoires hautes, infections urinaires, de l'oreille, cellulite, fatigue, vertiges, troubles digestifs, réaction au point d'injection, neutropénie, diminution de la clairance de la créatinine.</p>
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, neutropénie sévère (PNN < 1,5 G/L), infections sévères.
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription est réservée aux spécialistes de médecine interne, pédiatrie et rhumatologie. • Renouvellement de l'ordonnance sur présentation du volet 1 de l'ordonnance d'exception.

3. Traitement de fond biologique similaire : les biosimilaires bs-DMARD

a. Les anticorps anti-TNF :

On retrouve les biosimilaires de l'Etanercept (ENBREL®) à savoir (BENEPALI®) (ERELZI®) ainsi que ceux de l'Infliximab (REMICADE®) qui sont : (REMSIMA®), (INFLECTRA®) et (FLIXABI®).

b. Les anticorps anti-CD20 :

On s'intéressera notamment aux biosimilaires du Rituximab (MABTHERA®) qui sont : (RIXATHON®) et (TRUXIMA®).

Ces molécules ont déjà été détaillées dans la partie précédente.

4. Traitement de fond synthétique ciblé : ts-DMARD

On va retrouver les inhibiteurs de *Janus Kinase*, appelé les anti-JAK kinases. Selon les recommandations de l'EULAR, ils ne sont proposés pour l'instant qu'en cas d'échec des traitements classiques et biologiques ou alors en association avec ces derniers notamment le méthotrexate lorsque celui-ci demeure insuffisant en étant utilisé seul. Il existe actuellement trois molécules ayant fait l'objet de travaux cliniques complets dans la PR, disposant d'une autorisation de mise sur le marché : le Baricitinib, le Tofacitinib et l'Upadacitinib. Il présente une toxicité similaire aux autres traitements de fond.

Tableau 22 : Caractéristiques des ts-DMARD⁽¹¹⁵⁾ ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾

Molécules et Spécialités	Baricitinib (OLUMIANT®), comprimé ⁽¹¹⁵⁾ Tofacitinib (XELJANZ®), comprimé ⁽¹¹⁶⁾ Upadacitinib (RINVOQ®), comprimé ⁽¹¹⁷⁾
Classe thérapeutique	Immunosuppresseur
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none">• <u>Baricitinib</u> : Inhibiteur réversible et sélectif des Janus Kinases, JAK 1* et JAK 2*.• <u>Tofacitinib</u> : Inhibiteur réversible et sélectif des Janus Kinases, JAK 1*, JAK3* et dans une moindre mesure JAK 2*.• <u>Upadacitinib</u> : Inhibiteur réversible et sélectif des Janus Kinases, JAK 1* ou JAK1/3*. <p>*Enzymes impliquées dans la physiopathologie de la PR, en particulier de la transduction de signaux de nombreuses cytokines.</p>
Posologie	<u>Baricitinib</u> : 4 mg en une prise par jour (Posologie maximale). Chez les sujets de 75 ans et plus, 1 comprimé à 2mg par jour. <u>Tofacitinib</u> : 1 comprimé de 5 mg deux fois par jour. Upadacitinib : 1 comprimé de 15 mg, une fois par jour.

Délai d'action	1 semaine
Surveillance	NFS, Dépistage de tuberculose avant l'initiation du traitement devant un risque infectieux important, paramètres lipidiques, transaminases hépatiques, examens cutanés.
Effets indésirables	Augmentation du risque d'infection (Sphère ORL, grippe, pneumonie, voies urinaires, zona), troubles digestifs, hyperlipidémies, augmentation des transaminases.
CI/AD/PE	CI : Hypersensibilité, tuberculose, infections graves, insuffisance hépatique sévère, grossesse et allaitement.
Modalités de prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière et annuelle. • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes.

Dans les maladies auto-immunes, les voies de signalisations intracellulaires utilisées par les cellules de l'immunité sont souvent le système JAK-STAT permettant la transduction de différentes cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'inflammation (IL-6, IL-1, IL-12). Dans ce système, l'activation des protéines STAT est sous la dépendance de l'activité tyrosine Kinase des protéines Janus Kinases (JAK) dans lequel, les protéines STAT se réunissent pour former des dimères. Elles migrent ensuite dans le noyau où elles activent la transcription des gènes cibles spécifiques aux cytokines inflammatoires (Figure 62) (Figure 63)⁽¹¹⁸⁾.

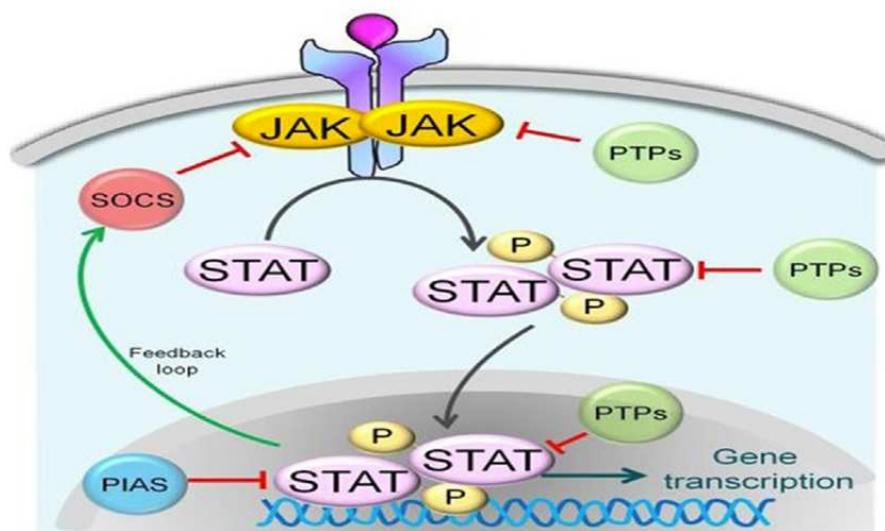


Figure 62 : Inhibition des voies Janus Kinases (JAK), Le Quellec et al. - 2018⁽¹¹⁸⁾

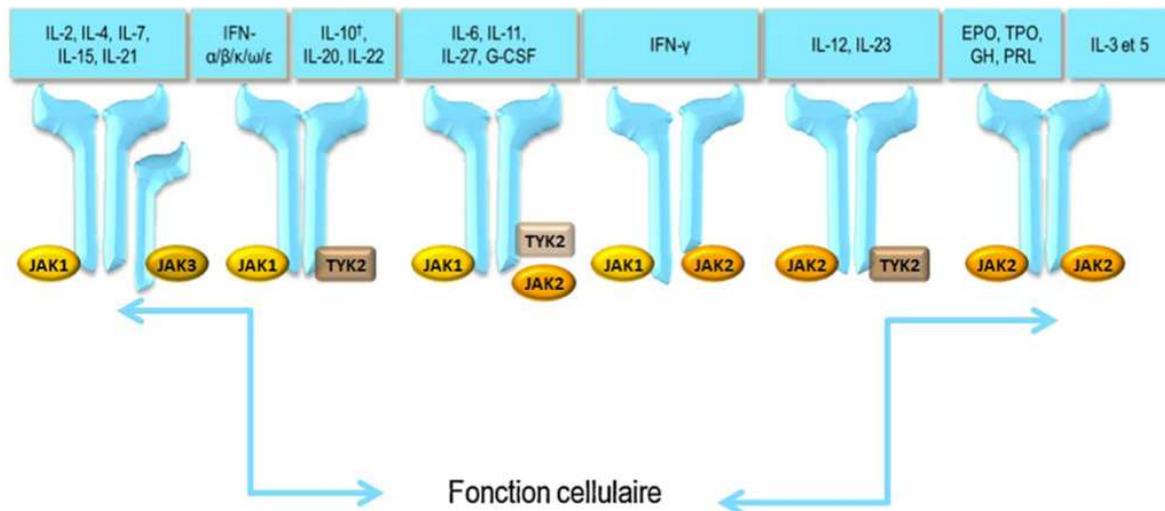


Figure 63 : Voie de signalisation utilisées selon les cytokines impliquées, Le Quellec et al. - 2018⁽¹¹⁸⁾

Ainsi, comme l'activation des cytokines produites par les cellules T, B et NK dépend de l'activité tyrosine Kinase, il convient d'utiliser des molécules capables d'inhiber plusieurs kinases spécifiques de la voie JAK-STAT.

IV. Suivi de traitement et prévention

Tout au long du traitement, le patient doit être régulièrement suivi sur le plan clinique, radiographique et sur la tolérance des traitements. La surveillance est plus stricte la première année, puis elle est plus espacée ensuite. Au cours de la première année, des radiographies des mains, des poignets et des pieds seront demandées tous les six mois puis tous les ans pendant trois à cinq ans afin d'apprécier l'évolution radiographique de l'atteinte articulaire en relation avec les répercussions sur le plan fonctionnel. Ce suivi régulier permet également de détecter les manifestations extra-articulaires muqueuses, cutanées et viscérales qui pourraient survenir durant l'évolution de la maladie⁽⁷³⁾.

A. Suivi du risque infectieux

Il concerne certains traitements de la PR. Les plus fréquents associés à un risque infectieux majeur sont surtout le méthotrexate, le rituximab, la corticothérapie, les inhibiteurs de JAK et les anti-TNF. Ces derniers augmentent le risque infectieux et exposent les patients à la survenue d'infections opportunistes. Le risque infectieux

est un risque important qu'il faut prendre en compte car il constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité⁽⁷³⁾.

Ainsi, c'est pourquoi il est recommandé que le patient soit à jour dans ses vaccinations avant la mise en route du traitement notamment pour les vaccins vivants à savoir celui de la varicelle, de la fièvre jaune, rougeole, oreillons et rubéole. De plus, la vaccination antigrippale sera proposée tous les ans à laquelle il faudra ajouter la vaccination antipneumococcique tous les trois à cinq ans recommandés chez tous les patients à risque et avec le contexte actuel, la vaccination anti-COVID⁽⁷³⁾. Les recommandations vaccinales chez les patients atteints de PR sont représentées ci-après (Figure 64)⁽¹¹⁹⁾.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapies	BCG Fièvre jaune Grippe (vivant atténué) ROR Varicelle Zona	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) Pneumocoque (vaccin conjugué Prevenar13® puis vaccin polysaccharidique 23 valents Pneumovax)	Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche Hépatite B Méningocoque Papillomavirus

PR : polyarthrite rhumatoïde ; BCG : vaccin contre le bacille de Calmette et Guérin (tuberculose) ; ROR : rougeole/oreillon/rubéole.

Figure 64 : Vaccination recommandée dans la PR traitée par biothérapie, immunosuppresseur et corticoïdes, Morel - 2018⁽¹¹⁹⁾

Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit donc être réalisée au cours d'un bilan pré-thérapeutique, avant la mise en place du traitement en fonction des caractéristiques et des comorbidités déjà installées chez ces patients. Ces derniers devront avoir recours à un interrogatoire sur leurs antécédents et un examen clinique afin de rechercher les facteurs à risques de développer des infections notamment les comorbidités : maladies cardiovasculaires et métaboliques, affections respiratoires, plaies chroniques, infections récurrentes (herpès, zona), affections bucco-dentaires constituant une porte d'entrée infectieuse et la présence de corps étrangers comme les prothèses médicales. Selon les cas, des examens complémentaires pourront être demandés comme par exemple, une radiographie panoramique dentaire, un scanner pulmonaire, des sérologies concernant les hépatites virales B et C ainsi que d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou encore l'avis d'un spécialiste. Les résultats obtenus, conforteront le rhumatologue dans le choix des

molécules à utiliser pour traiter la PR avec les moindre conséquences chez les patients atteints⁽¹¹⁹⁾.

Le moindre élément caractéristique d'un évènement infectieux doit absolument être signalé à un membre du corps médical en particulier le médecin traitant de tel manière à adapter les prochaines administrations de traitement en les différent ou en les arrêtant provisoirement le temps que l'infection en cours soit traitée⁽⁷³⁾. Pour les cas les plus graves, il est recommandé de respecter un temps d'arrêt du traitement par biomédicaments équivalent à deux voir cinq demi-vies. Attention toutefois, aux arrêts trop prolongés risquant de provoquer une poussée, nécessitant le recours aux corticoïdes autant à risque infectieux que les biomédicaments eux-mêmes⁽¹¹⁹⁾.

B. Risque de morbidité cardiovasculaire

Ce phénomène résulte d'une anomalie du profil lipidique et lipoprotéine observée dans les PR débutante ou active non traitée comme illustrée dans les figures suivantes (Figure 65)(Figure 66)⁽¹²⁰⁾.

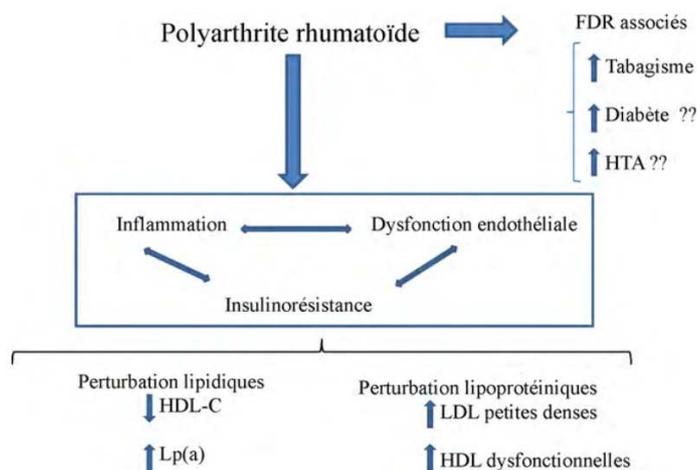


Figure 65 : Évolution des paramètres lipidiques et inflammatoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde, Hansel et Bruckert - 2010⁽¹²⁰⁾

Paramètre lipidique	Groupe polyarthrite	Groupe témoin	<i>p</i> (entre les groupes)
Cholestérol total	188,3 (41,8)	185,4 (19,3)	>0,05
Triglycérides (mg/dl)	124,5 (50,1)	94,6 (24,9)	<0,01
LDL-C (mg/dl)	123,4 (24,6)	113,3 (21,1)	>0,05
HDL-C (mg/dl)	40 (7,4)	52,8 (4,8)	<0,01
Lp(a) (mg/dl)	39,2 (20,6)	14,8 (9,7)	<0,001

Résultats issus de [11]. *Data from [11]*.

Lp(a) : l'apoprotéine(a) ; LDL-C : *low-density lipoproteins-cholesterol* ; HDL-C : *high-density lipoproteins-cholesterol*.

Figure 66 : Comparaison des lipides plasmatiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, comparativement à des sujets témoins, Hansel et Bruckert - 2010⁽¹²⁰⁾

Plusieurs études portant sur les sous fractions de LDL, ont mis en évidence une augmentation de la proportion des LDL petites et denses qui sont plus oxydables et plus athérogènes que les LDL larges. Concernant le HDL-cholestérol, connus pour ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et antiathérogènes, peut voir ses effets bénéfiques diminuer dans la PR jusqu'à inversion complète de ces effets. Ce dysfonctionnement des HDL résulte d'une modification de la composition chimique au niveau des protéines constituant le HDL-cholestérol, dans laquelle l'apolipoprotéine AI (ApoA-I) est remplacée par des molécules de l'inflammation⁽¹²⁰⁾.

Le risque cardiovasculaire est le risque le plus important à prendre en compte dans la prise en charge de la PR car il constitue une cause majeure de décès en plus du risque infectieux. Certains facteurs de risques cardiovasculaires classiques semblent plus nombreux chez les patients atteints de PR, par rapport aux sujets normaux. L'inflammation chronique issue de la maladie associée à la prise continue de corticoïdes génère une accumulation de plaques de cholestérol au niveau des parois artérielles. Ces plaques au fil du temps finissent par se calcifier, rendant les parois plus épaisses et ceci pouvant aller jusqu'à l'obstruction complète des artères. On parle alors d'athéromatose⁽⁷³⁾.

C'est pourquoi il convient d'évaluer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de PR et de les limiter voire de les réduire en inculquant dans un premier temps, des règles hygiéno-diététiques aux patients. En cas de réponse insuffisante, un traitement par statine pourra être mis en place en raison de son action hypolipémiant mais aussi anti-inflammatoire⁽⁷³⁾.

En ce qui concerne la diététique, contrairement aux idées reçues, les régimes riches en oméga 3 ne sont pas recommandés en raison des risques de carences. Cependant, un régime équilibré pauvre en matières grasses pour prévenir et traiter

les comorbidités (surcharge pondérale, ostéoporose, diabète et maladies cardiovasculaires) est recommandé⁽⁶⁹⁾.

Parmi les facteurs de risques cardiovasculaires, l'arrêt du tabac doit être fortement envisagé dans la mesure où il permet de réduire l'activité de la maladie. Il existe dix recommandations, que l'on peut proposer pour une meilleure prise en charge de ce risque (Figure 67)⁽¹²¹⁾.

1	La gestion du risque cardiovasculaire nécessite un contrôle adéquat de la PR
2	L'évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire au cours des RI : au moins tous les 5 ans et lors des modifications du traitement de fond
3	L'évaluation du risque cardiovasculaire repose sur l'équation de risque SCORE qui doit être calculé à partir de la version électronique qui prend en compte le cholestérol total et le HDL-C pour une meilleure évaluation du risque Le score SCORE obtenu doit être multiplié par 1,5 dans la PR
4	L'évaluation du risque cardiovasculaire doit être réalisée en période de rémission ou lorsque la maladie est stable car l'inflammation modifie le bilan lipidique
6	Le dépistage des plaques d'athérome asymptomatiques à l'échodoppler des carotides pourrait être associé afin d'améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire chez les patients ayant un risque cardiovasculaire évalué par l'équation SCORE entre 1 et 5 %
7	Des mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées : alimentation, exercice physique régulier, arrêt du tabac
8	La prise en charge médicamenteuse doit être calquée sur les recommandations nationales en fonction du risque cardiovasculaire, les traitements antihypertenseurs et les statines peuvent être utilisées comme dans la population générale Un avis cardiologique est nécessaire chez les patients dont le risque cardiovasculaire calculé par l'équation de SCORE est > 5 %
9	La prescription d'AINS dans la PR doit être prudente, en particulier chez les patients ayant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et peu (contre) indiquée chez les patients avec un antécédent cardiovasculaire
10	Les corticoïdes doivent être utilisés à la dose la plus faible possible et l'indication de la corticothérapie doit être régulièrement réévaluée

Figure 67 : Recommandations pour la prise en charge du risque cardiovasculaire, Soubrier et al. - 2018⁽¹²¹⁾

C. Risque d'ostéoporose

L'ostéoporose est une pathologie silencieuse exposant à un risque accru de fractures graves, qui peut progresser de manière trompeuse pendant plusieurs années sans signes d'alertes particuliers.

L'ostéoporose se caractérise par une diminution de la densité minérale osseuse résultant d'une anomalie de formation engendrant chez ces patients, un risque plus élevé de fractures. On parle alors de diminution de la résistance osseuse par diminution de la masse osseuse caractérisée par la densité minérale osseuse et une altération de la qualité du tissu osseux. Ces patients doivent donc bénéficier d'un suivi médical régulier qui passe notamment par un dosage sanguin de la 25-OH vitamine D et une ostéodensitométrie afin d'évaluer la masse minérale osseuse pour orienter le clinicien sur la mise en place d'un traitement par biphosphonates ou selon les cas, un traitement favorisant l'ostéof ormation. La densité minérale osseuse au

niveau du fémur, constitue la mesure de référence. On parle d'ostéoporose lorsque le T-score issue de la mesure par ostéodensitométrie est inférieur ou égal à -2,5 SD⁽¹²²⁾.

La perte osseuse issue de l'inflammation chronique, générant une perte d'autonomie, associée à la prise de corticoïdes au long cours rend les patients atteints de PR encore plus à risque de développer l'ostéoporose.

En complément des traitements afin de pallier à la perte osseuse, il est conseillé d'avoir une alimentation équilibrée et variée, d'avoir une activité physique régulière, un apport minimal de calcium d'environ 1g par jour que l'on peut retrouver dans le lait, les produits laitiers, les légumes-feuilles et les choux. La consommation d'eau riche en calcium est également recommandée, le pharmacien peut à l'officine orienter et conseiller les patients sur les aliments et les eaux à consommer pour optimiser les apports. (Figure 68 et 69)⁽¹²³⁾⁽¹²⁴⁾. Toutefois, la prise de calcium doit être associée à un apport en vitamine D car la fixation du calcium sur les os, nécessite la présence de vitamine D, afin de maintenir le capital osseux. Enfin, il ne faut pas négliger l'apport en protéines, indispensable pour assurer la force musculaire et préserver les os.

Les valeurs sont données en milligrammes (mg) de calcium pour une portion moyenne.

Aliments	Nombre/jour de la portion indiquée	Équivalence en Ca	Total
Verre de lait = tasse (si bol, compter 3 verres)	x 120 mg =
Yaourt (125g) = 1 crème dessert	x 150 mg =
Fromage blanc (100 g) (= 1 pot individuel)	x 95 mg =
Petit suisse (petit modèle)	x 28 mg =
Petit suisse (grand modèle)	x 56 mg =
Fromage pâte cuite (1 part = 30 g)	x 263 mg =
Fromage pâte molle (1 part = 30 g)	x 120 mg =
Viande et poisson (1 portion = 120g)	x 15 mg =
Œuf (1)	x 28 mg =
Pommes de terre (1 portion = 200 g)	x 20 mg =
Frites (1 portion = 160 g)	x 20 mg =
Pâtes - semoule (1 portion = 50 g)	x 10 mg =
Légumes secs (1 portion = 75 g)	x 53 mg =
Légumes verts (1 portion = 200 g)	x 94 mg =
Pain : ½ baguette	x 25 mg =
Fruits (150 g)	x 25 mg =
Chocolat noir (1 barre = 20 g)	x 13 mg =
Chocolat au lait ou blanc (1 barre = 20 g)	x 43 mg =
Eau Minérale Badoit (1verre)	x 22 mg =
Eau Minérale Evian/Volvic (1verre)	x 8 mg =
Eau Minérale Contrexville/Hépar (1verre)	x 46 mg =
Eau Minérale Vichy St Yorre (1verre)	x 8 mg =
Eau Minérale Vittel (1verre)	x 55 mg =
Eau Minérale Vittel grande Source (1verre)	x 20 mg =
Eau du robinet (1verre)	x 9 mg =
Autres boissons (vin/bière/cidre/jus) (1verre)	x 7 mg =
TOTAL JOURNALIER		

Figure 68 : Choix des principales eaux minérales riches en calcium et peu salées, Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al - 2018⁽¹²³⁾

Eau	Quantité de calcium par litre	Quantité de sodium par litre (sel)
Hépar	555 mg	14 mg
Contrex	486 mg	9,1 mg
Vittel	202 mg	4,7 mg
Salvetat	253 mg	7 mg
Perrier	147 mg	9 mg
Tallians	596 mg	7 mg
Courmayeur	517 mg	1 mg
Taliefine	250 mg	6 mg
Wattwiller	222 mg	3,7 mg

* Liste non exhaustive

Figure 69 : Choix des principales eaux minérales riches en calcium et peu salées, Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions, Cantagrel et al. - 2018⁽¹²⁴⁾

V. Nouvelles thérapeutiques en perspectives

De nos jours, les traitements de la polyarthrite rhumatoïde ne cessent de progresser à tel point que les cliniciens envisageraient dans les années à venir des rémissions de plus en plus longues. Certains évoquent même la guérison.

A. Traitement de fond conventionnel actuellement en étude : Otilimab

C'est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages plus communément connu sous le nom de GM-CSF permettant ainsi d'inhiber la prolifération des macrophages inflammatoires impliquées dans la douleur et le gonflement articulaire⁽¹²⁵⁾.

Il fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase 3 portant sur l'évaluation de son innocuité et efficacité à long terme, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

L'essai clinique de phase 3⁽¹²⁵⁾ en question porte sur une étude en double aveugle, randomisée, de traitement en groupe parallèle avec deux groupes distincts :

- Un groupe de participants ayant reçu l'Otilimab, continuant à la même dose que dans leur étude de qualification pour rentrer dans l'essai.
- Un groupe de participants ayant reçu un traitement comparateur (Tofacitinib ou Sarilumab) dans leur étude de qualification pour rentrer dans l'essai. Ce groupe sera randomisé de manière centralisée grâce à la technologie de la réponse interactive qui aide le clinicien dans la prise de décision par la centralisation de toutes les données et la gestion des algorithmes de dosage, pour recevoir de l'Otilimab à 90 mg ou à 150 mg⁽¹²⁶⁾.

Une étude⁽¹²⁵⁾ de douze semaines a montré que le traitement des patients atteints d'arthrites au niveau des mains, était bien toléré et réduisait vraisemblablement la douleur perçue⁽¹²⁵⁾.

B. Les nouveaux anti-TNF

Si on s'intéresse aux Anti-TNF, un tout nouveau biosimilaire d' HUMIRA® (Adalimumab) est disponible sur le marché français en ville et à l'hôpital depuis octobre 2021. Il s'agit du YUFLYMA ®. C'est le premier biosimilaire à haute concentration permettant d'injecter le même volume de solution que son équivalent, qui est de 0,4 ml soit 40 mg de principe actif contre 0,8 ml pour les autres biosimilaires de l'HUMIRA®. Il existe en seringue et en stylo pré-remplis en boîte unitaire et de 2, 4 ou 6. Il dispose de caractéristiques similaires avec son équivalent avec quelques différences qui seront illustrés dans le tableau suivant⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾ :

Tableau 23 : Les nouveaux anti-TNF⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾

	YUFLYMA®	HUMIRA®
Présentations disponibles	Seringue pré-remplie Stylo pré-remplie	Seringue pré-remplie Stylo pré-remplie
Indications Thérapeutiques	Identiques	
Remboursements	Différents	
	<u>Indications non remboursables :</u> PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX, Hidrosadénite suppurée, Rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, Uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'adulte.	<u>Indications non remboursables :</u> Hidrosadénite suppurée chez l'adolescent, RCH chez l'enfant et l'adolescent
Posologies	Adulte : 40 mg toutes les deux semaines ou si réponse insuffisante 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines.	Adulte : 40 mg toutes les semaines ou toutes les deux semaines, selon indications. En initiation une dose plus forte peut être envisagée.

Conservations	Réfrigérateur 30 jours à température ambiante	Réfrigérateur 14 jours à température ambiante
Modalités de prescription	Identiques : <ul style="list-style-type: none"> • Prescription initiale hospitalière • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. 	

Il fait cependant l'objet d'une surveillance particulière afin d'identifier de nouvelles informations relatives à la sécurité et à l'innocuité de son utilisation. Les professionnels de santé se doivent de déclarer tous les effets indésirables rencontrés au cours de son utilisation.

C. Les agonistes du récepteur de l'adénosine A3 : A3AR

L'adénosine A3 faiblement exprimée dans les cellules normales, est dans la PR anormalement surexprimée au niveau des cellules inflammatoires. Il semblerait donc que le récepteur de l'adénosine A3 soit impliqué dans ce phénomène et le cibler pourrait avoir une action anti-inflammatoire⁽¹²⁹⁾.

Une compagnie pharmaceutique israélienne nommée Can-Fite BioPharma disposant d'un pipe-line de molécules thérapeutiques en phase 2 et 3, ayant pour cibles les maladies inflammatoires, auto-immunes et cancers, a développé le Piclidenoson (CF101) en tant que traitement de première intention en alternative au méthotrexate en cas de contre-indications à son utilisation⁽¹²⁹⁾.

Il agit en modulant l'activité de certaines protéines de signalisation (PI3K, PKB/Akt, IKK et NF-kB) entraînant une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumoral (TNF) et plusieurs interleukines⁽¹³⁰⁾.

Un essai clinique de phase 3⁽¹²⁹⁾ randomisé évaluant l'efficacité et l'innocuité du Piclidenoson par rapport au méthotrexate a été réalisé en double aveugle, contrôlé contre placebo et en groupes parallèles répartis selon quatre groupes⁽¹³¹⁾ :

- Piclidenoson 1 mg
- Piclidenoson 2 mg
- Méthotrexate
- Comprimés placebo

Cette molécule a révélé dans les essais cliniques, une forte baisse de l'activité de la maladie inflammatoire à 12 semaines chez les patients recevant 1 ou 2 mg répartie en deux prises par jour comparés aux patients sous méthotrexate aux mêmes posologies⁽¹²⁹⁾.

Toutefois le développement de cette nouvelle molécule comme inhibiteur de la voie inflammatoire a été interrompu pour le moment. Elle est actuellement en étude dans le traitement des infections par la COVID-19.

D. L'essor des JAKi

Ils connaissent un essor considérable dans la prise en charge de l'ensemble des maladies auto-immunes. Un dernier JAKi a obtenu son autorisation de mise sur le marché et est disponible depuis mai 2021. Il s'agit de Filgotinib (JYSELECA®), ciblant spécifiquement JAK1. Ce dernier a su démontrer dans les essais cliniques son efficacité dans la progression radiographique, chez les patients atteints de PR répondant de manière inadéquate aux traitements conventionnels et aux biothérapies qui sont les deux principaux axes de traitement dans la prise en charge thérapeutique de la PR. Les études ont rapporté des résultats globalement identiques après 24 semaines de traitement à la dose recommandée de 200 mg par jour, dans plusieurs essais cliniques (FINCH 1, FINCH 2, et FINCH 3) évaluant les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 pour les patients naïfs ou ayant reçu du méthotrexate ou un traitement par biothérapies. Les réponses aux différents essais cliniques étaient respectivement de l'ordre de 70-80%, 45-60% et 30-35% pour le Filgotinib. Ces réponses se sont avérées stables même après 52 semaines de traitement (figure 70)⁽¹³²⁾.

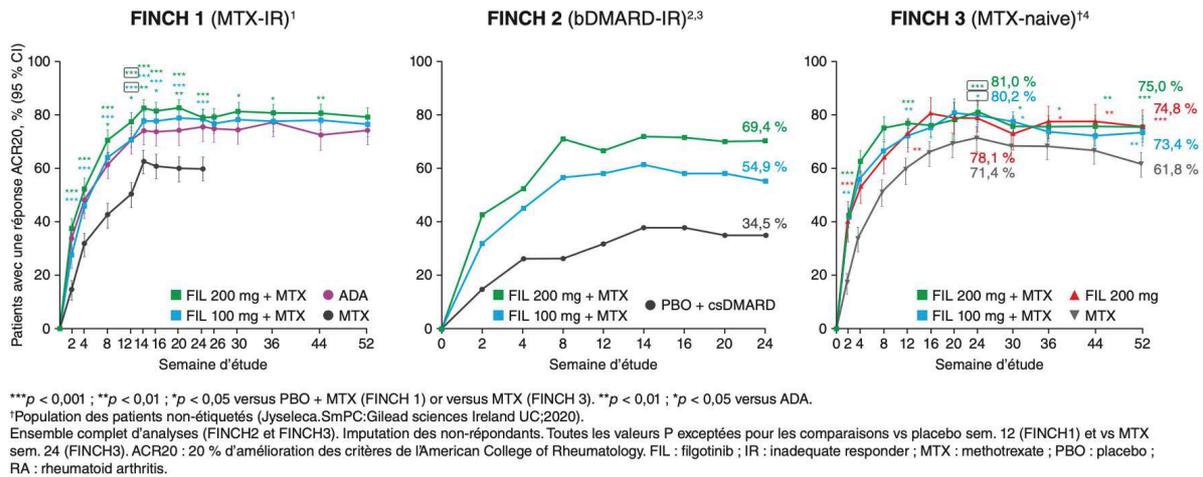
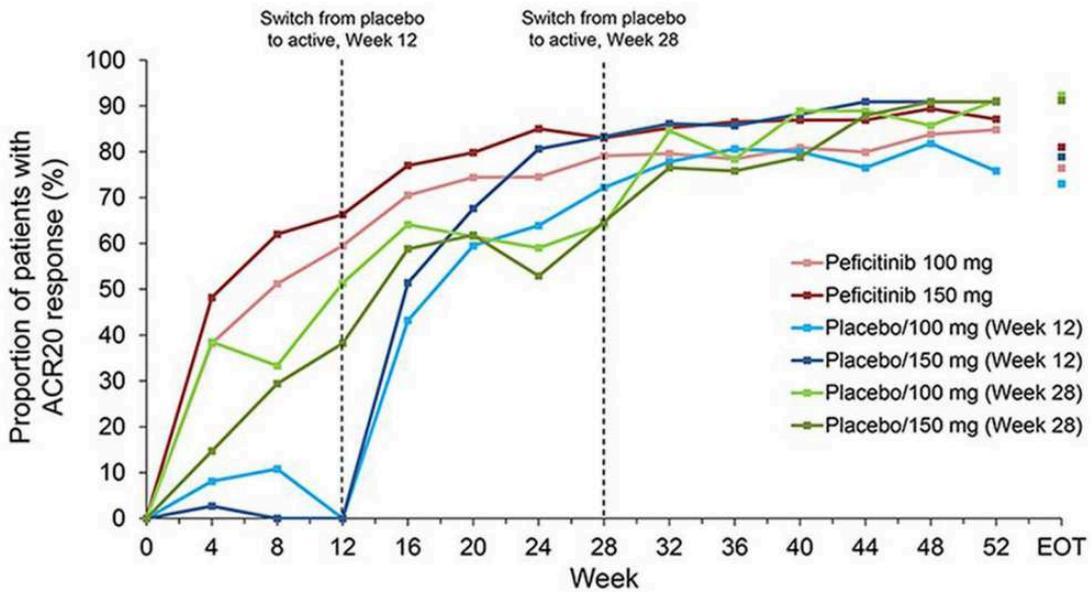


Figure 70 : Taux de réponse ACR20 au cours de temps : patients en échec de MTX, de bDMARD, et naïfs de MTX, Béal et Derolez - 2021⁽¹³²⁾

De nouvelles molécules sont actuellement en développement comme le peficitinib et le dercenotimib ciblant tous les deux spécifiquement JAK 3. Il existe une volonté chez les chercheurs de développer des molécules de plus en plus sélectives dans le but d'accroître l'efficacité thérapeutique et de limiter le plus possible les problèmes d'intolérances et d'effets indésirables.

Dans un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo au Japon, évaluant l'efficacité et la sécurité du Peficitinib par rapport au placebo chez des patients japonais atteints de PR, a montré sur 519 patients randomisés et traités soit à une dose de 100 mg par jour ou soit à 150 mg pendant 52 semaines, présentant une réponse insuffisante au MTX, une efficacité significative par rapport au placebo dans la réduction de l'activité de la PR sur les plans clinique et radiographique pour le taux de réponse ACR à la 12^e semaine. L'efficacité du Peficitinib était supérieure pour les deux dosages bien que la réponse soit significativement supérieure pour une dose de 150 mg par jour (Figure 71)⁽¹³³⁾.

E



No. with response, n/N	100 mg	150 mg	Placebo/100 mg (week 12)	Placebo/150 mg (week 12)	Placebo/100 mg (week 28)	Placebo/150 mg (week 28)
100 mg	65/170	86/168	100/168	117/166	122/164	120/161
150 mg	82/170	103/166	110/166	127/165	130/163	136/160
Placebo/100 mg (week 12)	3/37	4/37	0/37	16/37	22/37	23/36
Placebo/150 mg (week 12)	1/37	0/37	0/37	19/37	25/37	29/36
Placebo/100 mg (week 28)	15/39	13/39	20/39	25/39	24/39	23/39
Placebo/150 mg (week 28)	5/34	10/34	13/34	20/34	21/34	18/34

95% CI	100 mg	150 mg	Placebo/100 mg (week 12)	Placebo/150 mg (week 12)	Placebo/100 mg (week 28)	Placebo/150 mg (week 28)
100 mg	(30.6, 45.8)	(43.3, 59.0)	(51.8, 67.2)	(63.2, 77.7)	(67.4, 81.4)	(67.5, 81.6)
150 mg	(40.4, 56.0)	(54.4, 69.7)	(58.8, 73.8)	(70.2, 83.7)	(73.3, 86.2)	(79.2, 90.8)
Placebo/100 mg (week 12)	(0.0, 18.3)	(0.0, 22.2)	(0.0, 1.4)	(25.9, 60.6)	(42.3, 76.6)	(46.8, 81.0)
Placebo/150 mg (week 12)	(0.0, 9.3)	(0.0, 1.4)	(0.0, 1.4)	(33.9, 68.8)	(51.1, 84.0)	(66.2, 94.9)
Placebo/100 mg (week 28)	(21.9, 55.0)	(17.3, 49.4)	(34.3, 68.3)	(47.8, 80.4)	(45.0, 78.1)	(42.3, 75.7)
Placebo/150 mg (week 28)	(1.3, 28.1)	(12.6, 46.2)	(20.4, 56.0)	(40.8, 76.8)	(44.0, 79.6)	(34.7, 71.2)

Figure 71 : Taux de réponse à l'ACR20 sur 52 semaines, Takeuchi et al. - 2019⁽¹³³⁾

Autre inhibiteur sélectif de JAK3, le Decernotinib (100, 150 et 200 mg) a fait l'objet d'une étude de phase II en double aveugle dans laquelle ce dernier à différentes doses a été testé contre placebo chez des patients atteints de PR n'ayant pas reçu de traitement conventionnels ou biothérapies où chez qui, la réponse à ces traitements était insuffisante. Les taux ACR20 pour les doses les plus élevées allaient de 61 à 66 % contre 29 % pour le placebo. Une réduction de l'évolution de l'atteinte articulaire a pu être également observée à l'IRM. Il semblerait qu'il y ait une réponse dose dépendante dans les scores ACR20/50/70, DAS28 et le système de notation IRM de la PR⁽¹³⁴⁾.

E. L'influence de la E-Santé dans la prise en charge des patients

De nos jours avec l'essor des technologies numériques et des objets connectés, l'organisation du système de santé et le rapport du patient avec sa prise

en charge a évolué. La e-santé actuelle regroupe la télémédecine et elle s'avère aujourd'hui de plus en plus importante avec le contexte actuel de la pandémie de COVID-19 où les téléconsultations médicales se font de plus en plus nombreuses. Ici, on parle des échanges entre le patient et ses soignants dans le but d'améliorer son état de santé ainsi que le suivi et la surveillance à distance grâce aux objets connectés et les applications adaptées, disponibles maintenant pour la plupart sur smartphone⁽¹³⁵⁾.

Cet essor numérique permet non seulement le développement de la télémédecine mais elle permet surtout de recueillir un certain nombre de données de santé et constitue ainsi, ce qu'on appelle des Big Data. Elle constitue de manière considérable par ce biais, des aides supplémentaires dans le diagnostic, issus de l'intelligence artificielle⁽¹³⁵⁾.

Dans la PR, la e-santé couplée à l'intelligence artificielle permettrait d'effectuer des diagnostics plus précoces de la maladie, de choisir le bon traitement en fonction du typage génétique de l'individu, la surveillance continue et la détection des poussées pour prévenir les érosions articulaires⁽¹³⁵⁾.

Concernant la e-santé, tout a commencé par les sites internet et la volonté du patient de s'informer sur sa maladie. Ces supports se distinguent en deux groupes. Dans un premier temps, afin d'éviter le plus possible les sites non médicaux tel que Doctissimo et où les forums d'internautes particuliers, la e-santé a débuté par des sites d'informations ou applications d'informations, en se basant sur des associations de patients ou en partant d'un organisme public, où chaque information est rédigée par des personnes du corps médical pour être diffusée à un public cible et évite ainsi les informations erronées. Dans un second temps, on retrouve les sites participatifs où les lecteurs qui ne sont autres que les patients concernés deviennent acteurs en partageant leurs vécus et leurs expériences personnelles⁽¹³⁵⁾.

Aujourd'hui, la e-santé permet au patient de participer activement à son suivi. Le but est de diriger le traitement vers la cible (« *treat-to-target* ») en surveillant l'activité de la maladie, un ajustement rapide du traitement, par une consultation médicale précoce, permettrait d'obtenir une activité plus faible de la maladie, voire une rémission. Elle est autant bénéfique pour les patients que pour les médecins. En

effet, elle aide ces derniers, à trier et prioriser leurs consultations même si elle a quelques limites⁽¹³⁵⁾.

Aspect d'e-santé concerné	Impact positif potentiel	Impact négatif potentiel
Information	Un patient informé et impliqué	Mésinformation Temps médical d'explications Communauté : forums, discussions. . . effet anxiogène ? Effet du « plus malheureux qui écrit le plus » ?
Plateformes de suivi actif	Pour le patient : auto-gestion : mieux se connaître, mieux se suivre. . . être acteur ; une déstigmatisation de se suivre ; la valorisation de son vécu comme critère de soin Pour le médecin : capter des données utiles à la stratégie thérapeutique (ex. poussées entre les visites)	Pour le patient : se sentir malade en permanence ; usure/lassitude ; respect de la vie privée Pour le médecin : temps médical de consultation des données ; secret médical
Objets connectés	Pour le patient : prise de conscience par la mesure ; simplicité	Fiabilité des mesures Perte d'intérêt
Big Data	Pharmacovigilance : revues de la littérature et médecine basée sur les preuves	Confidentialité des données et ré-identification par recoupements

Figure 72 : Les impacts potentiels de la e-santé en rhumatologie, Servy et Gossec - 2018⁽¹³⁵⁾

<i>Avantages</i> Des mesures plus fréquentes, moins de biais de narration, moins d'effet d'oubli Plus de données : l'environnement (UV, pression atmosphérique, etc.), et les paramètres que le patient ne peut « sentir » (valeur physiologique, etc.)	Inconvénients : basé sur la volonté du patient (et celle du médecin. . .) ; réservé aux patients « capables » de les gérer. Mais les progrès en termes d'objet autonome pourraient rapidement lever cette barrière
<i>Potentiels</i> Les données de plusieurs objets peuvent créer une nouvelle information (Big Data) à plus forte valeur que la simple somme	Limites : requiert une gestion intelligente de la donnée dans un processus de soins pour prévenir un « déluge » de données côté médecin et un abandon rapide côté patient

Figure 73 : Avantages et limites des objets connectés, Servy et Gossec - 2018⁽¹³⁵⁾

L'ensemble des ressources de e-santé utilisables en rhumatologie est illustré dans le tableau suivant :

Type	Éditeur	Ressource
Site d'information	ANDAR	http://polyarthrite-andar.com
Site d'information	CNAM	http://www.ameli-sante.fr/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-que-la-polyarthrite-rhumatoide.html
Site d'information	SFR	http://public.larhumatologie.fr/content/grandes-maladies
Auto-suivi du patient	Sanoïa	https://www.sanoia.com/polyarthrite-rhumatoide/
Application (patient) d'aide à la gestion et sécurité des bio-médicament et méthotrexate	SFR - Hiboot	https://itunes.apple.com/fr/app/hiboot/id1188410178
Jeu sérieux dans l'arthrite juvénile	ANDAR - Ajiko	https://play.google.com/store/apps/details?id=com.PolyarthriteAndar.AJIKO
Réseau social avec partage de données médicales (en anglais)	Patients Like Me	https://www.patientslikeme.com/

Figure 74 : Sélection de ressources de e-santé utilisables en rhumatologie, Servy et Gossec - 2018⁽¹³⁵⁾

En ce qui concerne les possibilités d'auto-suivi, l'une d'elle, est financée par une industrie pharmaceutique (iMonitor) dont l'accès est payant. Une autre, développée en France en collaboration avec la Société Française de rhumatologie permet aux patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques de réaliser un auto-suivi personnalisé. La plateforme en question se nomme Sanoïa et son accès est gratuit. Elle permet au patient sur les conseils de son rhumatologue de remplir des scores qui lui sont adaptés pour pouvoir partager une synthèse pendant les consultations avec son rhumatologue. Cette plateforme a fait l'objet d'une étude randomisée de 12 mois et a montré une amélioration faible mais tout de même

significative, de la confiance du patient dans le dialogue avec son médecin spécialiste et sa capacité à faire face à la maladie⁽¹³⁵⁾.

Grâce au Big Data, discipline de l'informatique qui a pour objet d'analyser des données brutes en grande quantité et de manière rapide, par la recherche de liens superposables entre les données, afin de tirer des informations exploitables a mis en évidence la possibilité de pouvoir réaliser des typages génétiques et ainsi de prévoir en fonction des gènes, l'évolution possible de l'activité de la maladie⁽¹³⁵⁾.

CONCLUSION

Depuis ces dix dernières années, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ne cesse considérablement d'évoluer. Tout commence par un diagnostic qui doit se faire le plus précocement possible, afin de permettre la mise en application, d'un traitement de fond dans le but d'obtenir une rémission rapide ainsi que de bon pronostic sur l'évolution de la maladie à long terme.

Par le biais de nombreuses études de cohorte de patients atteints de PR, les grandes autorités de santé ont pu développer à leur tour, des guides thérapeutiques ainsi que des recommandations. Toutes ces démarches ont pour but d'améliorer de façon continue la prise en charge de ces patients, en proposant aux cliniciens un large panel de stratégies afin de trouver la plus adaptée au patient, en fonction de l'activité de la maladie en relation avec son mode de vie. Et tout ceci, sans entrainer pour ce dernier une perte de chance en gardant à l'esprit une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque des traitements existants et surtout en rendant le patient acteur de sa prise en charge, élément primordial qui ressort le plus sur ces dernières années.

De même, ces nombreuses études couplant la découverte de nouvelles molécules en comparaison aux traitements existants, permettent d'apprécier l'évolution de la maladie sur le plan clinique, radiographique et la qualité de vie à long terme de ces patients. Certaines d'entre elles, tentent également de prédire grâce à des études génotypiques l'efficacité et la tolérance de certains traitements. Ce point constituerait par lui-même une avancée considérable dans la prévention du handicap à long terme dès le diagnostic de la maladie.

Pour finir, plusieurs d'entre elles mettent en évidence des rémissions de plus en plus longues, peut-être qu'à l'avenir une guérison serait possible. Cette hypothèse a d'ailleurs été envisagée par certains rhumatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martin DW, Naughton JL, Smith LH. Rheumatoid arthritis: from Rubens to restriction maps. *West J Med.* août 1982;137(2):109-15.
2. Augustin-Jacob Landre-Beauvais. La première description de la polyarthrite rhumatoïde, Texte intégral de la thèse de médecine soutenue en 1800. ScienceDirect, Revue du rhumatisme. 2001.
3. Kushner I. The Salpêtrière Hospital in Paris and Its Role in the Beginnings of Modern Rheumatology. *J Rheumatol.* sept 2011;38(9):1990-3.
4. Rat A-C, Adssi HE. Epidémiologie des maladies rhumatismales. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessap14-59644* [Internet]. 25 mars 2013;8(2). Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/791531/resultatrecherche/47>
5. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Evolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. *Revue systématique de la littérature.* *Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330v84i1S116983301630103X.* 7 janv 2017;84(1):9-16.
6. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI e siècle. *Rev Rhum Monogr.* sept 2017;84(4):303-10.
7. COMBE B, LUKAS C, MOREL J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessap14-66657* [Internet]. 10 juill 2015;10(3). Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/988833/resultatrecherche/44>
8. Job-Deslandre C. Arthrites juvéniles idiopathiques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessap14-66681* [Internet]. 4 juin 2015; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/980830/resultatrecherche/25>
9. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 28 mars 2016 [cité 11 avr 2020];146(1314). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2016.14290>
10. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos G a. M, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* avr 2017;37(4):487-93.
11. Adam P, Tyrant AL, Lejoyeux M. Approche psychosomatique des affections rhumatologiques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessap15-50880* [Internet]. 16 nov 2010 [cité 28 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/271437/resultatrecherche/1>
12. Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext; 1999. 302 p.
13. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2017;31(1):3-18.
14. Boyon C, Vinatier D. Microchimérisme fœtal : soi et non soi, finalement qui sommes-nous ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2011;40(5):387-98.
15. Dieudé P. Rhumatismes : environnement et génétique. *Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330v76i10-11S1169833009002361* [Internet]. 13 nov 2009 [cité 22 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/231848/resultatrecherche/135>
16. Zutter MD, Lodde B, Dewitte J-D. Pathologies dues à l'inhalation de poussières de silice. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessapo06-92932* [Internet]. 12 juill 2018 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1225990/resultatrecherche/148>
17. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. La pollution atmosphérique comme facteur déterminant de la polyarthrite rhumatoïde. *Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330unassignS1169833018300395* [Internet]. 13 avr 2018 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur:

<http://www.em.premium.com/article/1208462/resultatrecherche/123>

18. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1845-52.
19. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(5):449-57.
20. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* janv 1994;53(1):54-7.
21. Weber J-C, Kuhnert C. Traitements de fond des affections inflammatoires systémiques au cours de l'allaitement. *Rev Médecine Interne.* déc 2008;29(12):1017-23.
22. Varoquier C, Salmon J-H, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* oct 2015;82(5):283-90.
23. Schaevebeke T, Truchetet M-É, Richez C. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ? *Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330v79sS1S1169833012700558* [Internet]. 10 janv 2013 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/779856/resultatrecherche/61>
24. Daïen C. Polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie. 2017;4.
25. Morel J. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. 2020;11.
26. Falgarone G, Jaen O, Boissier M-C. Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* janv 2005;72(1):17-26.
27. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Francoph Lab.* nov 2012;2012(446):65-72.
28. Schaevebeke T, Truchetet M-É, Richez C. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* [Internet]. nov 2012 [cité 2 août 2020];79:A13-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833012700558>
29. Boissier M-C, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Wwwem-Premiumcomdatarevues11698330v86sS1S1169833019303539* [Internet]. 19 nov 2019 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1332625/resultatrecherche/93>
30. Coutant F. Conférence d'actualité: Pathogénicité des anticorps anti-protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* [Internet]. nov 2018 [cité 4 août 2020];85:A31-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S116983301830173X>
31. Comment distinguer la polyarthrite rhumatoïde des autres rhumatismes ? - La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1403
32. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-421/traitement-de-fond-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
33. COMBE B, LUKAS C, MOREL J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Wwwem-Premiumcomdatatraitap14-66657* [Internet]. 10 juill 2015;10(3). Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/988833/resultatrecherche/44>
34. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Institut Français de Chirurgie de la Main. 2016 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide/>
35. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. *Wwwem-Premiumcomdatatraitap14-43710* [Internet]. 2 août 2007 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/65003/resultatrecherche/5>
36. Item 196 Polyarthrite rhumatoïde - Rhumatologie - ClinicalKey Student [Internet].

- [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294769757000177>
37. Évaluation des patients qui présentent des symptômes articulaires - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/prise-en-charge-du-patient-souffrant-de-sympt%C3%B4mes-articulaires/%C3%A9valuation-des-patients-qui-pr%C3%A9sentent-des-sympt%C3%B4mes-articulaires>
38. Pham T. le point sur... - Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde ? Wwem-Premiumcomdatarevues0221036300911-C2120 [Internet]. 2 mars 2010 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/244858/resultatrecherche/8>
39. Boutry N, Flipo R-M, Cotten A. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. EMC - Radiol Imag Médicale - Musculosquelettique - Neurol - Maxillofac [Internet]. janv 2008 [cité 3 juill 2020];3(3):1-19. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879855108708091>
40. Cofer CF des E en R. Item 307 : Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente. :15.
41. Pistor OM, Fantino B, Piot-Fantino F, Garret C, Trape G, Tebib J. Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en Rhône-Alpes : une enquête « vraie vie » en 2010. Wwem-Premiumcomdatarevues11698330v80i2S1169833012001032 [Internet]. 25 mars 2013 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/796106/resultatrecherche/6>
42. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum [Internet]. janv 2019 [cité 6 sept 2021];86(1):8-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833018301522>
43. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité [Internet]. mars 2009 [cité 20 sept 2021];4(1):39-43. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11690-009-0174-4>
44. Michiels Y, Pillon F. L'accompagnement du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde à l'officine. Actual Pharm [Internet]. déc 2013 [cité 5 sept 2021];52(531):14-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370013004862>
45. Beauvais C. L'éducation thérapeutique pour la polyarthrite rhumatoïde : pourquoi, quand et comment ? Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2018 [cité 5 sept 2021];85(1):61-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717301133>
46. Forestier R, André-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau M-M, Combe B, et al. Polyarthrite rhumatoïde, aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie – aspects médicosociaux et organisationnels. Recommandations de la Haute Autorité de santé. Rev Rhum. 2010;8.
47. Yailian A-L, Estublier C, Rozaire O, Piperno M, Confavreux C, Vignot E, et al. Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine. Ann Pharm Fr [Internet]. mars 2019 [cité 5 sept 2021];77(2):146-58. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450918300737>
48. gp_ald_polyarthrite_.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp_ald_polyarthrite_.pdf
49. Forestier R, André-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau M-M, Combe B, et al. Polyarthrite rhumatoïde, aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie : aspects médico-sociaux et organisationnels Recommandations de la Haute Autorité de santé.

- rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. Rev Rhum Monogr [Internet]. sept 2017 [cité 9 nov 2021];84(4):377-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717300747>
68. Delorme T. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Rev Prat. 2007;57:13.
69. Faure S, Bouvard B. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Actual Pharm [Internet]. oct 2011 [cité 12 déc 2021];50(509):16-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370011710436>
70. Kaye AD, Baluch AR, Kaye AJ, Niaz RS, Sanders G, Samm PL, et al. Polyarthrite rhumatoïde, mise au point sur le traitement et prise en charge anesthésique. Prat En Anesth Réanimation [Internet]. déc 2008 [cité 12 déc 2021];12(6):398-407. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1279796008002003>
71. Brazier M, Fardellone P. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 2 janv 2022]. p. 283-302.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000190>
72. Becker G, Monassier L. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances. Médecine Thérapeutique [Internet]. 1 juill 2018 [cité 2 janv 2022];24(4):240-8. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/anti_inflammatoires_non_steroidiens_rappels_pharmacologiques_et_evolutions_recentes_de_létat_des_connaissances_312891/article.phtml?tab=texte
73. Carli P, Landais C, Aletti M, Cournac J-M, Poisnel E, Paris J-F. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Médecine Interne [Internet]. déc 2009 [cité 12 déc 2021];30(12):1067-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866309007450>
74. pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf
75. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert J-F, Tebib J, Cantagrel A, et al. Modalités pratiques d'utilisation des glucocorticoïdes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse systématique de la littérature et de l'opinion d'experts. Rev Rhum [Internet]. déc 2008 [cité 5 sept 2021];75:S12-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833008700097>
76. Larousse É. synoviorthèse - LAROUSSE [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/synoviorth%C3%A8se/16423>
77. Liste des médicaments contenant de la cortisone et administrés par voie locale - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=92
78. Information concernant le traitement par le méthotrexate - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=93
79. NOVATREX [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/novatrex-6773.html>
80. Résumé des caractéristiques du produit - METOJECT 15 mg/0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67670463&typedoc=R>
81. Information concernant le traitement par la sulfasalazine - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=95
82. Notice patient - SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant - Base

- de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=N>
83. Information concernant le traitement par le léflunomide - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=94
84. Résumé des caractéristiques du produit - LEFLUNOMIDE EG 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67829054&typedoc=R>
85. Information concernant le traitement par les antimalariques de synthèse (hydroxychloroquine) - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=96
86. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>
87. Information concernant le traitement par la ciclosporine - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=98
88. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 100 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67194943&typedoc=R>
89. ENDOXAN [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/endoxan-21176.html>
90. Résumé des caractéristiques du produit - ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62554177&typedoc=R>
91. AZATHIOPRINE MYLAN [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/azathioprine-mylan-41640.html>
92. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63479140&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
93. David C, Boinet T. Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Actual Pharm [Internet]. avr 2018 [cité 9 nov 2021];57(575):14-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370018300508>
94. Information concernant le traitement par les anti-TNF - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=97
95. ENBREL 25 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/enbrel_25_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-76739.html
96. HUMIRA 40 mg/0,8 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/humira_40_mg_0_8_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-20869-pharmacodynamie.html
97. REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286-effets_indesirables.html

98. CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/cimzia_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-178996-contre_indications.html
99. SIMPONI 50 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/simoni_50_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-95939-contre_indications.html
100. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Presse Médicale [Internet]. mai 2009 [cité 5 sept 2021];38(5):774-87. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S075549820900092X>
101. Information concernant le traitement par les anti-IL6 - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=101
102. KEVZARA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/kevzara_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-182589-effets_indesirables.html
103. ROACTEMRA 162 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/roactemra_162_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-142220-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html
104. ORENCIA [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/orencia-32788.html>
105. Information concernant le traitement par l'abatacept - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=100
106. ORENCIA RCP.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150198/anx_150198_fr.pdf
107. mabthera-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
108. Information concernant le traitement par le rituximab - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=99
109. RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU RITUXIMAB DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/cteval436_reco_rtu_annexe_rituximab_cd_2019_04_10_v0.pdf
110. MABTHERA 100 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/mabthera_100_mg_sol_diluer_p_perf-10420-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html
111. KINERET 100 mg/0,67 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/kineret_100_mg_0_67_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-136114-posologie_et_mode_d_administration.html
112. ILARIS 150 mg/ml sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ->

- lille.fr/medicament/ilaris_150_mg_ml_sol_inj-179140.html
113. ilaris-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf
114. kineret-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf
115. Polyarthrite rhumatoïde : OLUMIANT (baricitinib), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22091-polyarthrite-rhumatoide-olumiant-baricitinib-premier-representant-d-une-nouvelle-classe-therapeutique.html>
116. XELJANZ [Internet]. VIDAL. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/xeljanz-62394.html>
117. RCP RINVOQ, EMA.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210820152578/anx_152578_fr.pdf
118. Le Quellec A, Carvajal Alegria G, Guellec D, Saraux A. Place des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2018 [cité 9 nov 2021];85(1):19-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717301078>
119. Morel J. Le risque infectieux au cours de la polyarthrite rhumatoïde et sa prévention. Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2018 [cité 2 janv 2022];85(1):32-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717301054>
120. Hansel B, Bruckert E. Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : influence de la maladie et de la thérapeutique médicamenteuse. Ann Endocrinol [Internet]. sept 2010 [cité 2 janv 2022];71(4):257-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426610000788>
121. Soubrier M, Castagné B, Tatar Z, Tournadre A. Influence des traitements sur le risque cardiovasculaire de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2018 [cité 2 janv 2022];85(1):37-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717301091>
122. Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Richez C, Soubrier M. Évaluation du risque d'ostéoporose au cours de la polyarthrite rhumatoïde et recommandations - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=107
123. Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Richez C, Soubrier M. Calcul des apports calciques quotidiens - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=113
124. Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Richez C, Soubrier M. Choix des principales eaux minérales riches en calcium et peu salées - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=114
125. Vrouwe JPM, Burggraaf J, Kloppenburg M, Stuurman FE. Challenges and opportunities of pharmacological interventions for osteoarthritis: A review of current clinical trials and developments. Osteoarthr Cartil Open [Internet]. déc 2021 [cité 5 janv 2022];3(4):100212. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665913121000753>
126. Essais cliniques sur Arthrite, Rhumatoïde: Otilimab (GSK3196165), csDMARD(s) - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04333147>
127. YUFLYMA : biosimilaire d'adalimumab, à haute concentration et faible volume [Internet]. VIDAL. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28048-yuflyma-biosimilaire-d-adalimumab-a-haute-concentration-et-faible-volume.html>

128. HUMIRA [Internet]. VIDAL. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/humira-23865.html>
129. M. J-M. Polyarthrite rhumatoïde, une nouvelle molécule. Rev Francoph Lab [Internet]. avr 2018 [cité 2 janv 2022];2018(501):10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X18301023>
130. Can-Fite BioPharma - Piclidenoson (CF101) [Internet]. Can-Fite BioPharma. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.canfite.com/category/Piclidenoson>
131. Essais cliniques sur La polyarthrite rhumatoïde: CF101 1 mg, CF101 2 mg, Placebo, MTX - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02647762>
132. Béal C, Derolez S. Actualités dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum [Internet]. avr 2021 [cité 2 janv 2022];88(2):2S2-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833021001046>
133. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Katayama K, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. Ann Rheum Dis [Internet]. oct 2019 [cité 9 janv 2022];78(10):1305-19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788880/>
134. Decernotinib - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/decernotinib>
135. Servy H, Gossec L. La place de la e-santé et les objets connectés dans le traitement de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr [Internet]. févr 2018 [cité 9 nov 2021];85(1):66-70. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622717300723>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : LA DELFA Lucie INE : 0908003115H

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05/04/2022 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Joubert

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : HERMANN

Prénom : Emmanuel

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/02/22

Signature :

Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/2/22

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 05/03/2022

Le Doyen

D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : LA DELFA
Prénom : Lucie

Titre de la thèse : Prise en charge globale de la Polyarthrite Rhumatoïde

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde – Physiopathologie – Diagnostic et diagnostic différentiel – Parcours de soin général – Prise en charge – Nouvelles thérapeutiques – Biothérapies

Résumé :

La PR est définie comme une maladie auto-immune multifactorielle non spécifique d'organes et qui se manifeste principalement par un rhumatisme inflammatoire chronique capable d'occasionner sur le long terme une destruction majeure de l'articulation. Elle est estimée entre 0,2 et 1,2 % en moyenne, dans le monde. Malgré un diagnostic difficile à mettre en œuvre en raison de la non spécificité de la PR et du grand nombre d'étiologies possibles des arthrites. Le diagnostic doit se faire le plus précocement possible pour assurer une meilleure prise en charge et offrir une meilleure qualité de vie à ce dernier. Tout ceci étant maintenant possible grâce au progrès de la recherche médicale avec la découverte de nouvelles molécules, l'essor des technologies numériques, des objets connectés et l'organisation du système de santé visant à modifier le rapport du patient avec sa prise en charge.

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry,
Professeur des Universités – Praticien hospitalier - Université de Lille 2

Assesseur : M. HERMANN Emmanuel,
Maître de conférences en immunologie - Université Lille 2

Membres extérieurs : Mme SAINTIN Anne Thérèse,
Docteur en pharmacie – Pharmacien Titulaire

Mme HOURDEAU Hélène
Docteur en pharmacie – Pharmacien Titulaire

