

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 13 Juillet 2022

Par Mlle Myriam DACI

Prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde à l'officine.

Membres du jury :

Président : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur :

Madame STANDAERT Annie, Maître des Conférences en parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membres extérieurs :

Madame PREVOT Eugénie, Pharmacienne et directrice médicale régionale, MSD.

Madame ANGRISANO Karine, Pharmacienne adjointe d'officine, Roubaix.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86

M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Au président et directeur de thèse, Mr Emmanuel Hermann,

Je vous remercie pour votre implication dans ce travail.

Aux membres du jury, Mme Annie Standaert, Mme Eugénie Prévot et Mme Karine Angrisano,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury et pour le temps consacré. Votre intérêt et votre présence me touchent.

A mon amour Ramy, mon tout,

Merci pour ton soutien et ton aide, pour notre complicité et pour toute l'attention que tu me portes. Je te remercie particulièrement pour ta présence et tout l'amour que tu m'as donné durant l'épreuve la plus difficile de ma vie. Le meilleur reste à venir.

A ma merveilleuse mère, mon modèle,

Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnels, pour tes encouragements, tes bons conseils et les belles valeurs de la vie que tu m'as transmises. Grâce à tout ça, tu m'as permis d'en arriver là aujourd'hui. Je t'en suis éternellement reconnaissante. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi durant ma maladie. Je te dédie cette thèse.

A mes frères adorés,

Merci pour votre présence à chaque étape de ma vie et pour toute l'affection que vous me portez.

A mes grands-parents,

Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté et pour toutes ces petites attentions qui m'ont fait tellement de bien.

A mon père,

Merci d'avoir toujours cru en moi.

A mon oncle Amar,

Merci pour ton soutien et ta présence qui m'ont été très utiles surtout dans les épreuves difficiles.

A Léa,

Merci pour ton aide dans cette rédaction.

A ma famille,

Merci pour votre soutien durant toutes ces années d'étude.

Sommaire

Remerciements	13
Abréviations	23
Liste des figures et tableaux	25
Introduction	29
Partie I : Présentation de la pathologie.....	31
I. Définition	31
A. Description d'une articulation saine.....	32
B. Description d'une articulation atteinte par la PR	33
II. Epidémiologie	34
III. Facteurs de risque	36
A. Facteurs génétiques	36
B. Facteurs environnementaux.....	38
1. Facteurs hormonaux	39
2. Les infections	39
3. Le microbiote.....	41
4. Mode de vie.....	41
IV. Immunopathologie	43
A. Initiation et développement de la réponse immunitaire	43
1. Déclenchement de la réponse immunitaire.....	43
2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale (Figure 7 et 10)	44
3. Destruction articulaire	46
B. Auto-Anticorps	47
a) Facteur rhumatoïde.....	47
b) ACPA.....	47
C. Physiopathologie des manifestations extra-articulaires	47
1. Troubles cardiovasculaires et vascularites :	47
2. Autres manifestations :.....	48
V. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante.....	50
A. Signes cliniques	51
B. Signes biologiques	52
1. Syndrome inflammatoire	52
2. Recherche du Facteur Rhumatoïde (FR).....	52
3. Recherche d'autoanticorps anti-protéines citrullinés (ACPA)	53
4. Analyse du liquide synovial.....	53

C.	Signes d'imagerie	53
D.	Critères de classification 2010 ACR et EULAR	54
E.	Paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie	55
F.	Facteurs pronostiques de sévérité de la maladie	56
G.	Eléments du diagnostic différentiel	56
VI.	Manifestations de la PR à la phase d'état	57
A.	Manifestations ostéo-articulaires	57
B.	Manifestations extra-articulaires ou systémiques	60
1.	Signes généraux	60
2.	Syndrome sec oculo-buccal	60
3.	Nodules rhumatoïdes	60
4.	Manifestations pleuropulmonaires	61
5.	Manifestations cardiovasculaires	61
6.	Manifestations oculaires	61
7.	Manifestations hématologiques	62
8.	Vascularite rhumatoïde	62
C.	Comorbidités et mortalité	62
VII.	Paramètres de suivi de la maladie	63
A.	Suivi clinique	63
B.	Suivi biologique	63
C.	Suivi radiographique	64
Partie 2 :	Prise en charge de la PR	65
I.	Principes de la prise en charge	65
A.	Nouvelles recommandations de la SFR	65
B.	Objectifs de la prise en charge	66
C.	Prise en charge globale et pluridisciplinaire (Figure 20)	67
1.	Professionnels impliqués	67
2.	Les interventions	67
II.	Critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde	69
A.	Définition de critères ou scores composites d'activité de la PR	70
B.	Définition de la réponse thérapeutique	72
C.	Définition de la rémission	72
III.	Organisation de la prise en charge	74
IV.	Stratégie thérapeutique	74
A.	Présentation des thérapeutiques	75
B.	Choix du traitement	76
1.	1 ^e ligne (Figure 24)	76

2.	2 ^e ligne et lignes ultérieures (Figure 24)	77
C.	Gestion de la réémission persistante	78
1.	Décroissance thérapeutique	78
2.	Suivi rapproché ou Tight control	79
V.	Traitements symptomatiques ou d'action immédiate	79
A.	Les antalgiques	79
B.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	80
1.	Généralités.....	80
2.	Effets indésirables (Tableau 9) :	83
C.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes	86
1.	Corticothérapie orale et injectable.....	86
a)	Généralités	86
b)	Mécanisme d'action	87
c)	Effets indésirables	88
d)	Molécules utilisées dans la PR (Tableau 11).....	89
e)	Précautions d'emploi.....	89
f)	Contre-indications :	90
g)	Interactions médicamenteuses :	90
2.	Corticothérapie intra-articulaire	90
a)	Généralités	90
b)	Molécules utilisées (Tableau 12) :	91
c)	Effets indésirables	91
d)	Contre-indications :	92
VI.	Traitements de fond : Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD).....	92
A.	Traitement de fond de 1 ^e ligne : traitements de fond classiques ou conventionnels synthétiques (DMARDs synthétiques conventionnels ou csDMARD ou conventional synthetic DMARDs)	93
1.	Méthotrexate (immunosuppresseur et immunomodulateur)	93
a)	Généralités :	93
b)	Spécialités (Tableau 13).....	94
c)	Effets indésirables (Tableau 15)	94
d)	Contre-indications (Tableau 15).....	94
e)	Surveillance :	95
f)	Interactions médicamenteuses (Table 14) :	95
2.	Sulfasalazine : modulateur immunologique non spécifique	96
a)	Généralités :	96
b)	Spécialités (Tableau 16) :	96
c)	Effets indésirables (Tableau 17) :	97

d)	Contre-indications et surveillance (Tableau 17) :.....	97
3.	Léflunomide : immunosuppresseur	97
a)	Généralités :	97
b)	Spécialité disponible (Tableau 18) :.....	98
c)	Effets indésirables :	98
d)	Surveillances (Table 19) :.....	98
e)	Interactions médicamenteuses (Table 20) :.....	99
4.	Les autres médicaments moins employés	99
a)	Azathioprine : immunosuppresseur	100
b)	Antipaludiques de synthèse (APS).....	101
a.	Hydroxychloroquine	102
b.	Chloroquine	103
c)	Immunosuppresseurs : ciclosporine.....	103
d)	Dérivés sulfhydrys : d-pénicillamine (Trovolol [®])	103
e)	Sels d'or	104
B.	Traitements de fond ciblés ou immunothérapie ciblée	104
1.	Biomédicaments ou médicaments biologiques (bDMARDs) originaux (boDMARDs ou biological originator DMARDs) et biosimilaires (bs DMARDs ou biosimilar DMARDs)	104
2.	Les biosimilaires.....	105
3.	Anti-TNF α	106
a)	Généralités :	106
b)	Effets indésirables :	107
c)	Contre-indications :	107
d)	Précaution d'emploi :	107
e)	Surveillance	108
f)	Conditions de prescription et de délivrance	108
g)	Rappel sur le TNF α (Figure 30)	109
h)	Mécanismes d'action général des anti-TNF α (Figure 31).....	109
4.	Antagonistes de l'interleukine 6 ou Anti-IL6	116
a)	Généralités :	116
b)	Effets indésirables :	117
c)	Rappel sur l'IL-6 :	117
d)	Mécanisme d'action (Figure 37) :.....	117
e)	Conditions de prescription et de délivrance :.....	118
5.	Abatacept et Rituximab	121
a)	Généralités :	121
b)	Mécanisme d'action :	122

c) Effets indésirables :	122
6. Molécules ciblant les Janus Kinases (Ts DMARDs ou targeted synthetic DMARD)	128
VII. Traitements locaux	132
A. Ponctions articulaires évacuatrices	132
B. Infiltrations de corticoïdes.....	132
C. Synoviorthèses.....	133
D. Chirurgie.....	134
VIII. Suivi du patient	134
A. Suivi médical	134
B. Interventions thérapeutiques non médicamenteuses (Figure 42)	135
1. Traitements physiques et de réadaptation	136
a) Kinésithérapie.....	136
b) Balnéothérapie et thermalisme.....	137
c) Physiothérapie.....	138
d) Ergothérapie.....	138
e) Appareillages	139
f) Aides techniques et aménagements de l'environnement.....	139
g) Pédiçurie-podologie	139
2. Prises en charge psychologiques	140
C. Aspects médico-sociaux.....	140
1. Demande d'ALD.....	140
2. Procédures d'aménagement professionnel.....	140
3. Procédures de protection sociale.....	141
4. Contact avec les associations de patients	141
Partie 3 : Prise en charge de la PR à l'officine	143
I. Education thérapeutique du patient.....	143
A. Définition	143
B. ETP et PR	147
C. Place du pharmacien dans l'ETP	148
II. Suivi de la PR à l'officine	150
A. Place du pharmacien dans le suivi du patient polyarthritique	150
B. ETP	151
1. Schéma du programme d'ETP (Figure 47)	151
2. Thèmes et objectifs potentiels.....	152
C. Entretiens pharmaceutiques.....	153
1. Présentation	153

2.	Etude réalisée en 2018	154
a)	Sujet de l'étude	154
b)	Freins et leviers identifiés :	156
c)	Solutions à envisager :	157
3.	Déroulement à l'officine.....	158
4.	Associations de patient	159
III.	Conseils pharmaceutiques	159
A.	Conseils liés à la maladie	159
1.	La douleur	159
2.	Poussées inflammatoires	160
3.	Dépression	161
4.	Asthénie	162
5.	Ostéoporose.....	163
B.	Bon usage des médicaments	165
1.	AINS.....	165
2.	Corticoïdes	166
3.	Antalgiques	168
4.	cDMARDs	168
a)	Méthotrexate	168
b)	Sulfasalazine	170
c)	Léflunomide.....	172
5.	bDMARDs	173
6.	tsDMARD	176
C.	Conseils hygiéno-diététiques	177
1.	Alimentation (Tableau 40).....	177
2.	Activité sportive	179
D.	Conseils associés.....	182
1.	Phytothérapie et homéopathie	182
a)	Phytothérapie.....	182
2.	Homéopathie.....	185
3.	Aromathérapie.....	187
4.	Orthopédie	189
a)	Main	190
•	Orthèse de repos :	191
•	Orthèse de fonction :	194
•	Orthèse de correction :	195
5.	Pied	196

6. Maintien à domicile	197
a) Aides techniques	197
b) Aides à la marche	198
Conclusion	199

Abréviations

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés
Ag : Antigène
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
APS : Antipaludéens de synthèse
bDMARDs : Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs ou traitement de fond ciblé biologique
BMP : Bilan de médication partagé
CDAI : Clinical disease activity index
CI : Conte-indication
CPAg : Cellule présentatrice de l'Ag
CRP : Protéine C réactive
csDMARDs : Conventional systemic Disease-modifying antirheumatic drugs ou traitement de fond conventionnel synthétique
CV : Cardiovasculaire
DAS28 : Disease activity score ou Score d'activité de la maladie
DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
EI : Effet indésirable
FR : Facteur rhumatoïde
HAQ : Health assessment questionnaire ou Questionnaire d'incapacité fonctionnelle
HE : Huile essentielle
HTA : Hypertension artérielle
IL-6R : Récepteur de l'interleukine 6
IPD : Interphalangienne distale
IPP : Interphalangienne proximale
IRSNa : Inhibiteur sélectif de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV : Intra-veineux
Lc B : Lymphocyte B
Lc T : Lymphocyte T
LEF: Léflunomide
MCP : Métacarpophalangiène
MTX: Méthotrexate
NAD : Nombre d'articulations douloureuses
NAG : Nombre d'articulations gonflées
PG : Prostaglandine
PIH : Prescription initiale hospitalière
PNN : Polynucléaire neutrophile
PR : Polyarthrite rhumatoïde
RANK-L : Receptor activator of NF κ B Ligand
SC : Sous-cutané
SDAI : Simplified disease activity index
SSF : Sulfasalazine
TNF α : Tumor necrosis factor α ou Facteur de nécrose tumorale α
tsDMARDs : Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ou Traitement de fond ciblé synthétique
VS : Vitesse de sédimentation

Liste des figures et tableaux

Figure 1: Anatomie de l'articulation saine (7)	33
Figure 2 : Comparaison schématique d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire (9).....	33
Figure 3 : Evolution de l'articulation d'une personne atteinte par la PR (9).....	34
Figure 4 : Résumé des phénomènes touchant une articulation malade (10)	34
Figure 5 : Prévalence de la PR en France (14)	35
Figure 6 : Poche de liaison à l'antigène sur une molécule HLA-DR (16).....	37
Figure 7 : Illustration schématique de l'immunopathologie des maladies auto-immunes (4).....	48
Figure 8 : Schéma du développement de la réponse immunitaire au niveau articulaire dans la PR (Modèle n°1) (32)	49
Figure 9 : Schéma du développement de la réponse immunitaire au niveau articulaire dans la PR (Modèle n°2) (28)	49
Figure 10 : Schéma d'une articulation atteinte par la PR (33)	50
Figure 11 : Critères de classification 2010 de la PR établis par les Collèges européen et américain de rhumatologie (35).....	55
Figure 12 : Déformation en coup de vent cubital (37)	57
Figure 13 : Déformation en col de cygne (38)	58
Figure 14 : Déformation du 4e doigt en boutonnière (39).....	58
Figure 15 : Déformation en maillet (40)	58
Figure 16 : Déformation du pouce en Z (41)	58
Figure 17 : Déformation en pouce adductus (42)	58
Figure 18 : Avant-pied triangulaire (43)	59
Figure 19 : Nodules rhumatoïdes sous-cutanés (44)	61
Figure 20 : Prise en charge globale de la PR (36)	69
Figure 21 : Les différents niveaux d'activité de la PR selon les critères ou scores composites (35)	71
Figure 22 : Organisation de la prise en charge thérapeutique (36)	74
Figure 23 : Tableau décisionnel de la stratégie thérapeutique d'une PR active (61)	75
Figure 24 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR (36).....	78
Figure 25 : Mécanisme d'action des AINS (2)	81
Figure 26 : Conditions d'instauration des AINS (80)	86
Figure 27 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire des corticoïdes (81).....	87
Figure 28 : Nomenclature des traitements de fond (61)	92
Figure 29: Cibles cellulaires et moléculaires des bDMARDs (89)	105
Figure 30 : Fonctionnement du TNF α	109
Figure 31 : Mécanismes d'action des anti-TNF α (91)	110
Figure 32: Mécanisme d'action d'Infliximab (94)	115
Figure 33 : Mécanisme d'action d'Etanercept (92)	115
Figure 34 : Mécanisme d'action d'Adalimumab (93).....	115
Figure 35 : Mécanisme d'action de Golimumab (95).....	116
Figure 36 : Mécanisme d'action de Certolizumab pégol (96)	116
Figure 37: Mécanisme d'action de Sarilumab et Tocilizumab (116)	118
Figure 38 : Mécanisme d'action de l'abatcept (129)	127
Figure 39 : Mécanisme d'action du Rituximab (130)	128
Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK (131)	129

Figure 41 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK (132).....	129
Figure 42 : Place des différentes interventions non médicamenteuses selon l'activité et le stade d'évolution de la maladie (144)	141
Figure 43 : Cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée (144).....	145
Figure 44 : Recommandations de la HAS sur la planification de l'ETP (144).....	145
Figure 45 : Schéma du déroulement d'un programme d'ETP (149).....	147
Figure 46 : Nouvelles missions du pharmacien selon la loi HPST (151).....	148
Figure 47 : Processus indicatif de l'entretien pharmaceutique et du suivi du patient souffrant de PR (158)	153
Figure 48 : Carte de traitement (172)	170
Figure 49 : Tableau de prise(172)	170
Figure 50 : Exemple de plan de prise d'initiation progressive (173).....	172
Figure 51 : Orthèses globale de repos (193).....	192
Figure 52 : Orthèse partielle de repos (194).....	192
Figure 53 : Orthèse de la première colonne digitale (194)	193
Figure 54 : Collier métacarpien (195).....	193
Figure 55 : Orthèse statique de Stack (194).....	193
Figure 56 : Atelle d'Elliot(191).....	193
Figure 57 : Orthèse statique en huit (2).....	194
Figure 58 : Orthèse de stabilisation de la colonne du pouce (2)	194
Figure 59 : Atelle de stabilisation du poignet de série (196).....	195
Figure 60 : Orthèse de Malick (2).....	195
Figure 61 : Orthèse de correction du col de cygne (191)	195
Figure 62 : Orthèse de correction du doigt en maillet (191)	196
Figure 63 : Orthèse dynamique de correction d'une boutonnière (191)	196
Figure 64 : CHUP (198).....	197
Tableau 1 : Les différentes fonctions du TNF α	45
Tableau 2 : Principaux éléments de diagnostic permettant de confirmer la PR ou au contraire de l'exclure (29)	51
Tableau 3 : Paramètres d'évaluation de l'activité et niveaux d'activité d'une PR selon le DAS 28 (36)	55
Tableau 4 : Facteurs pronostiques de sévérité d'une PR (36)	56
Tableau 5 : Critères de réponse de l'EULAR en fonction de la différence DAS ou DAS28 de J0 et Jn (46)	72
Tableau 6 : Les différentes définitions de la rémission (46)	73
Tableau 7 : Principaux antalgiques utilisés dans la PR (2)	80
Tableau 8 : Molécules indiqués dans la PR (Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration) (80).....	83
Tableau 9 : Risques spécifiques des différents AINS (61)	85
Tableau 10 : Effets indésirables des corticoïdes selon leur fréquence d'apparition (84)	89
Tableau 11 : Corticoïdes utilisés dans la PR (61)	89
Tableau 12 : Corticoïdes utilisés en injection intra-articulaire (61) II: intervalle entre les injections	91
Tableau 13 : Spécialités utilisées dans la PR (47)	94
Tableau 14 : Interactions médicamenteuses avec le MTX (47) (85)	95

Tableau 15 : Effets indésirables, contre-indications et surveillance du MTX (47) (85)	96
Tableau 16 : Spécialité sur le marché (47) (85)	97
Tableau 17 : Principaux effets indésirables, contre-indications et surveillance (47) (85)	97
Tableau 18 : Spécialités disponibles (47)	98
Tableau 19 : Principaux effets indésirables, surveillances et précautions d'emploi, contre-indications (47) (85)	99
Tableau 20 : Interactions médicamenteuses avec le Léflunomide (47)	99
Tableau 21 : Spécialités disponibles (47) (85)	100
Tableau 22 : Effets indésirables, surveillances et précautions d'emploi, contre-indications (47)(85)	101
Tableau 23 : Interactions médicamenteuses (47) (85)	101
Tableau 24 : Spécialité disponible	102
Tableau 25 : Effets indésirables, surveillances et précaution d'emploi, contre-indications des APS (85)	103
Tableau 26 : Interactions médicamenteuses avec les APS (85)	103
Tableau 27 : Résumé des caractéristiques d'étanercept. Vert → princeps et noir → biosimilaire	110
Tableau 28 : Résumé des caractéristiques d'adalimumab	111
Tableau 29 : Résumé des caractéristiques d'infliximab	113
Tableau 30 : Résumé des caractéristiques de golimumab	114
Tableau 31 : Résumé des caractéristiques de certolizumab pégol	114
Tableau 32 : Résumé des caractéristiques de sarilumab	119
Tableau 33 : Résumé des caractéristiques de tocilizumab	121
Tableau 34 : Résumé des caractéristiques d'abatacept	125
Tableau 35 : Résumé des caractéristiques de rituximab	127
Tableau 36 : Résumé des caractéristiques des inhibiteurs JAK	132
Tableau 37 : Techniques de physiothérapie et leurs effets	138
Tableau 38 : Compétences d'autosoins et compétences d'adaptation	144
Tableau 39 : Identification des freins et leviers par les pharmaciens d'officine	156
Tableau 40 : Régime alimentaire idéal pour un mode de vie équilibré	179
Tableau 41 : Activités physiques praticables durant la PR et leurs effets (182)	181
Tableau 42 : Liste non exhaustive des activités physiques possibles selon les goûts, possibilités et douleurs du patient (182)	181
Tableau 43 : Souches utilisables dans la PR en cas de douleurs rhumatismales (185)	187
Tableau 44 : Spécialités indiquées dans la prise en charge des douleurs rhumatismales (185)	187
Tableau 45 : Huiles essentielles utilisables dans la PR	189

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune se manifestant par un rhumatisme inflammatoire évolutif qui atteint au minimum trois articulations. Parfois, la PR s'accompagne aussi de manifestations extra-articulaires. En général, la maladie apparaît entre 40 et 60 ans, mais elle peut aussi survenir à tout âge. Elle s'exprime 2 à 3 fois plus chez les femmes que chez les hommes. En France, la PR affecte 0,3 à 1% de la population adulte, c'est-à-dire 200 000 personnes. La PR est une affection d'apparition multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux (tabagisme, infection virale, etc.), hormonaux, psychologiques et immunologiques.

La PR atteint toutes les articulations : les petites (mains, poignets, pieds et chevilles) et grosses (épaules, coudes, hanches, genoux voire rachis cervical dans les formes sévères). Les atteintes sont symétriques : les articulations sont douloureuses et gonflées. Le patient se plaint aussi de raideur matinale, fièvre et fatigue. Initialement, l'inflammation se localise au niveau de la membrane synoviale puis elle peut s'étendre aussi au cartilage et à l'os, responsable de déformation de l'articulation, voire aux tendons (téno-synovite). Les manifestations extra-articulaires correspondent à des nodules rhumatoïdes, des troubles pulmonaires, des troubles cardiaques, des vascularites, etc. La PR est une maladie évoluant par poussées : 30% des patients atteints en auront une seule, tandis que 70% auront leur maladie qui évoluera par poussées de durée et d'intensité variables.

Les vingt dernières années ont été marquées par l'avènement des biothérapies. La prise en charge des patients a donc considérablement évolué. L'initiation précoce du traitement de fond permettra d'atteindre des rémissions plus fréquentes et longues. Un traitement symptomatique, comprenant antalgiques et anti-inflammatoires, permettra de gérer rapidement les poussées inflammatoires douloureuses. L'augmentation de la mortalité chez les patients polyarthritiques s'explique le plus souvent par l'atteinte cardiovasculaire.

Véritable enjeu de santé publique, la PR est responsable de handicaps à l'origine de conséquences non négligeables sur la vie socioprofessionnelle et sur le quotidien du patient. De par sa disponibilité et sa connaissance des traitements, le pharmacien est un interlocuteur de choix pour la prise en charge des malades atteints de la PR. (1)(2)(3)

Partie I : Présentation de la pathologie

I. Définition

Tout d'abord quelques définitions :

- **Rhumatisme** : maladies touchant l'appareil locomoteur responsable de la mise en mouvement du squelette (squelette, muscles, tendons, ligaments)
- **Inflammation** : réaction de l'organisme contre une agression et qui implique de nombreux acteurs (cellules, protéines, etc.)
- **Chronicité** : maladie évoluant depuis au moins 3 mois. (4)

La polyarthrite rhumatoïde se définit comme **un rhumatisme inflammatoire chronique** : il s'agit d'une affection pouvant toucher de nombreuses **articulations** des membres et dont le point de départ est **l'inflammation de la membrane synoviale**. Cette inflammation chronique des articulations entraîne leur **altération progressive et irréversible**.

La polyarthrite est une **arthropathie**, plus précisément une **arthrite**, caractérisée par l'atteinte et l'inflammation de la membrane synoviale. Dans cette affection, plus de 3 articulations sont touchées, on parle donc de **polyarthrite**. Les articulations les plus souvent et rapidement touchées sont celles des mains et des poignets mais toutes les autres articulations du corps peuvent être affectées. (4)

En général, la polyarthrite rhumatoïde se traduit par des **douleurs inflammatoires, des gonflements articulaires**, voire plus rarement, en cas de persistance de l'inflammation, par **des déformations et destructions articulaires** pouvant s'étendre aux structures avoisinantes (tendons, ligaments, cartilage, os) responsables d'**un handicap fonctionnel variable** au bout de plusieurs années.

La polyarthrite rhumatoïde évolue par **poussées successives avec des phases de rémissions** plus ou moins complètes. Lors des phases de poussées et sans traitement efficace, les articulations sont enflammées et risquent de se détruire progressivement.

La **sévérité de la maladie est variable**, allant de la PR peu sévère, non destructrice et localisée à des formes sévères, évolutives, destructrices et très handicapantes avec des conséquences non négligeables sur la vie familiale et socio-professionnelle de la personne.

La polyarthrite rhumatoïde est classée dans le groupe des **connectivites et maladies auto-immunes systémiques** : elle peut attaquer de façon inconstante divers organes en plus des articulations (poumons, reins, yeux, etc.) à l'origine de **manifestations extra-articulaires** pouvant engager le pronostic vital du patient. Ces altérations sont causées par un **dysfonctionnement dans la réponse immunitaire** du patient qui se dirige contre des antigènes cibles des articulations et éventuellement d'organes. Autrement dit, le système immunitaire du patient réagit anormalement contre ses propres constituants.

Même si la polyarthrite rhumatoïde est de mieux en mieux prise en charge grâce aux nombreuses innovations thérapeutiques et diagnostiques, elle reste une maladie **incurable**.(5)

A. Description d'une articulation saine

Une articulation est composée des structures suivantes (Figure 1) :

Deux extrémités osseuses qui interagissent entre elles pour donner la mobilité de l'articulation.

Le cartilage : il s'agit d'un tissu conjonctif, innervé et non vascularisé, recouvrant l'extrémité des deux pièces osseuses. Sa fonction est d'assurer le glissement de ces dernières l'une contre l'autre et sans frottements. Ce tissu, rigide et déformable, est constitué de molécules de protéoglycanes et de collagènes mais aussi de chondrocytes, qui sont des cellules détruisant et renouvelant continuellement ce tissu. Grâce à ses propriétés, le cartilage répartit de façon homogène les pressions s'exerçant sur les articulations.

La capsule articulaire : Enveloppe externe étanche délimitant l'articulation. Elle est composée de tissus fibreux.

La membrane synoviale : Elle tapisse la face interne de la capsule. C'est une structure innervée et vascularisée permettant d'apporter les éléments nécessaires à la nutrition et à la survie du cartilage. Cette membrane est constituée de cellules particulières, appelées synoviocytes, lui permettant de remplir deux rôles : la production d'acide hyaluronique indispensable pour le liquide synovial (synoviocytes B) et l'élimination des débris cartilagineux retrouvés dans la cavité articulaire (synoviocytes A).

Le liquide synovial ou liquide articulaire : Substance sécrétée par les cellules de la membrane synoviale (synoviocytes B). Elle permet de nourrir et de lubrifier le cartilage afin d'assurer le glissement des extrémités osseuses impliquées dans l'articulation. Son aspect est assez visqueux, normalement clair et transparent.

Ligament : Structure fibreuse et élastique stabilisant l'articulation.

Muscle : Structure permettant de stabiliser l'articulation et de la mettre en mouvement. Il s'amarre sur l'os par le biais de **tendons**. (6)

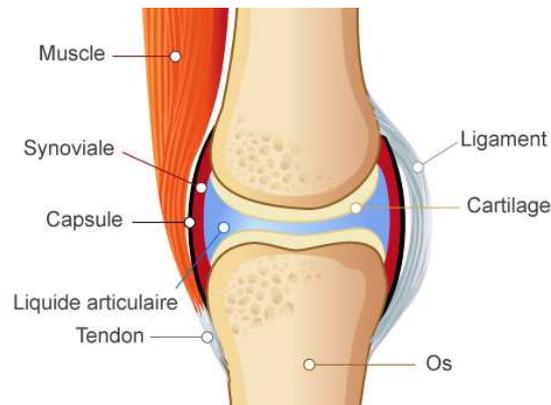


Figure 1: Anatomie de l'articulation saine (7)

B. Description d'une articulation atteinte par la PR

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation chronique auto-entretenu appelée **synovite rhumatoïde chronique** dite **agressive et proliférative**. En effet, les cellules synoviales se multiplient anormalement. Une angiogénèse se forme anormalement et de façon accrue dans la membrane synoviale et induit le recrutement et l'infiltration de cellules inflammatoires et immunitaires issues du sang périphérique (macrophages, PNN, lymphocytes, cellules dendritiques). L'inflammation est exacerbée (Figure 2, 3 et 4).

Ce condensé cellulaire provoque donc un épaissement majeur de la membrane synoviale qui devient **pannus synovial**. Pour caractériser ce pannus, on parle aussi de **prolifération synoviale pseudotumorale**. Parallèlement à ceci, la membrane synoviale se met à sécréter une quantité importante et anormale de liquide synovial dans l'articulation donnant un **épanchement synoviale intra-articulaire**. L'articulation se met à **gonfler** et devient **douloureuse, rouge et chaude localement** (Figures 2,3 et 4).

Passé un certain temps, la chronicité de ces phénomènes peut induire des **destructions ostéo-cartilagineuses** : le cartilage s'érode et s'amincit, des encoches et géodes se forment dans le tissu osseux qui se déminéralise, les tendons et ligaments se fragilisent et peuvent se rompre (Figure 2, 3 et 4) (8).

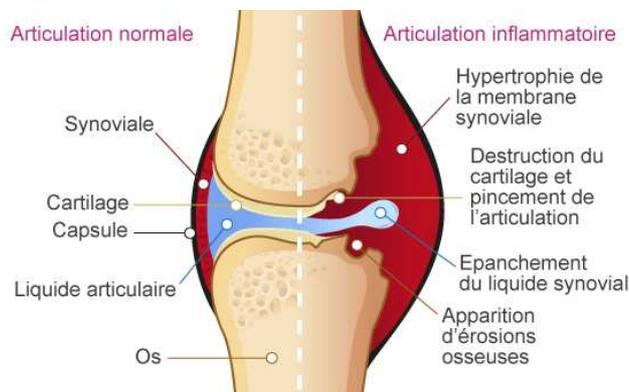


Figure 2 : Comparaison schématique d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire (9)

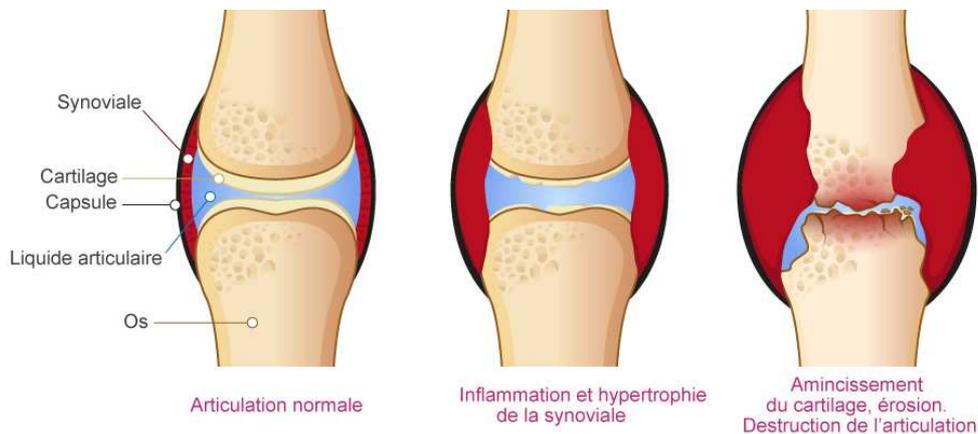


Figure 3 : Evolution de l'articulation d'une personne atteinte par la PR (9)

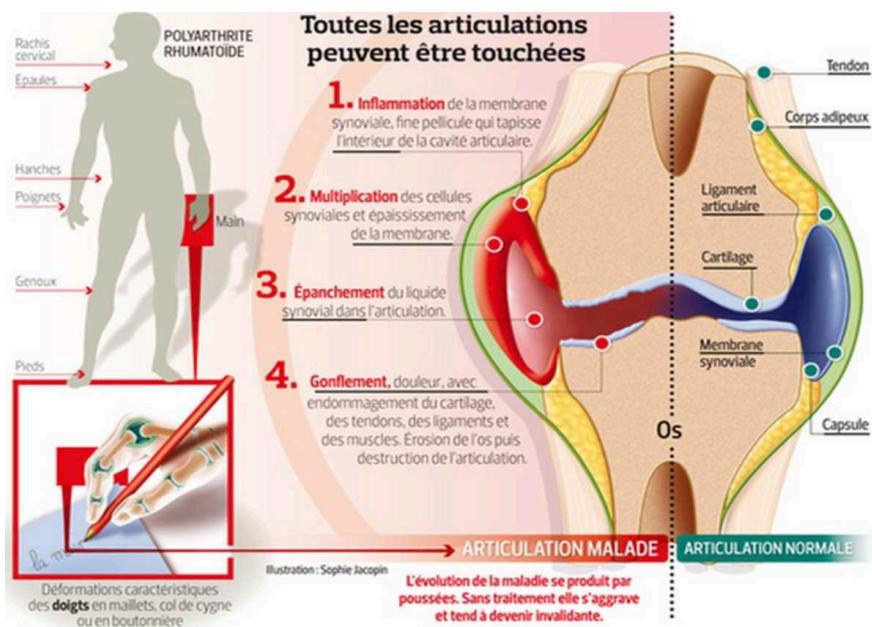


Figure 4 : Résumé des phénomènes touchant une articulation malade (10)

II. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est le **rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent**. Sa prévalence dans la population mondiale est de l'ordre de **0,3 à 0,8%** chez l'adulte. En France, elle est de l'ordre de **0,3%** puisque la PR affecte **150 000 personnes**.

L'augmentation de la prévalence de cette maladie est liée au vieillissement de la population. Les **femmes**, préférentiellement en péri-ménopause, ont deux à cinq fois plus de risque de développer une polyarthrite que les hommes. La pathologie apparaît **autour de 45 à 50 ans** mais peut aussi **survenir à tout âge**. Il existe en effet des formes juvéniles avant 16 ans et des formes qui apparaissent plus tardivement après 65 ans.

Chez les **apparentés du premier degré** d'une personne atteinte de PR, la **prévalence varie entre 2 et 4%**. Autrement dit, plus de 95% des apparentés du premier degré

d'une personne touchée par la PR ne seront pas atteints par la maladie, malgré le surrisque génétique et environnemental conféré par l'existence d'un antécédent familial.

La PR provoque de lourdes conséquences puisque **50%** des personnes atteintes de la polyarthrite rhumatoïde n'ont **plus la capacité d'assurer leur activité professionnelle moins de 5 ans** après la déclaration de la pathologie et que **l'espérance de vie** d'une personne affectée par la polyarthrite rhumatoïde **diminue en moyenne de cinq à dix ans**. Son **évolution vers l'invalidité grave en moins de deux ans** concerne **10% des cas**. Cependant, ces pourcentages ont tendance à diminuer grâce à l'avènement des biothérapies. Le coût économique important de la maladie s'explique plutôt par l'isolement du patient du système économique actif et moins par les dépenses liées à la santé. (11) (12)

A l'échelle internationale, il semblerait avoir **un gradient nord-sud**, avec une hétérogénéité interrégionale. La prévalence de la maladie est plus faible dans le Nord-Pas-de-Calais (0,13%) que dans le Sud du pays (prévalence de 0,66% dans la région PACA). Cependant, la tendance semble inversée en Europe avec une prévalence plus importante dans les pays du nord par rapport aux pays du sud (0,85 % aux Royaume-Uni, 0,8 % en Finlande, 0,55 % en Lituanie, 0,51 % en Suède contre des prévalences plus faibles dans les pays européens du sud comme en Espagne 0,5% et Italie 0,33%). La fréquence de la maladie varie selon les pays et les ethnies. **En Europe du Nord et en Amérique du Nord**, la prévalence est estimée à **0,8 %** dans la population adulte alors qu'**en Asie**, cette prévalence varie entre **0,3 à 0,8 %**. **En Afrique**, la PR est particulièrement **fréquente (3,3 %)** dans certaines ethnies sud-africaines mais **uniquement en milieu urbain**. La **prévalence est particulièrement élevée** dans certaines ethnies telles que **les Indiens Chipewa (5,3%), Yakima (6%) et Pima (5,3%)** car la consanguinité est très fréquente. A contrario, la polyarthrite rhumatoïde est **quasi inexistante en Chine**. (13) (14) (15)

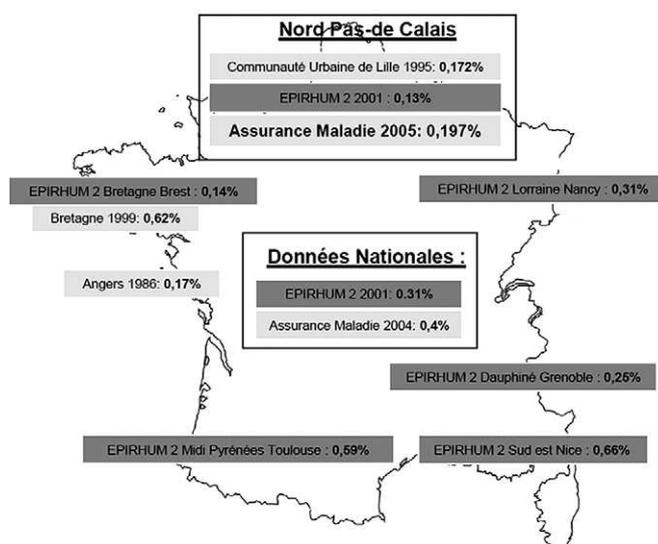


Figure 5 : Prévalence de la PR en France (14)

III. Facteurs de risque

La polyarthrite rhumatoïde reste une **maladie d'étiologie inconnue** malgré les progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie. Nous savons cependant que la polyarthrite est une **pathologie multifactorielle** : plusieurs facteurs sont impliqués dans le déclenchement de la maladie. Tous ces facteurs réunis activent la réponse immunitaire innée et acquise de façon incontrôlée se traduisant par une réaction inflammatoire exagérée.

A. Facteurs génétiques

L'existence de prédispositions génétiques est nettement identifiée. Cette susceptibilité génétique a un **rôle majeur** dans le risque de développer la maladie mais également dans sa sévérité et le risque de progression.

La part génétique intervient pour **environ 30% des facteurs déclencheurs de la maladie**. **Différents gènes** peuvent intervenir dans la susceptibilité génétique de développer la PR. Plus de 30 facteurs génétiques seraient incriminés.

Gènes du système HLA :

Le système HLA (Human Leukocyte Antigen), aussi appelées système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), est un complexe de gènes codant pour des glycoprotéines membranaires appelées antigènes HLA ou molécules CMH. Ces protéines sont essentiellement exprimées à la membrane des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Elles ont pour fonctions principales l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T de l'organisme. Ce système est indispensable à la reconnaissance du « soi » et du « non soi », il s'apparente donc à notre carte d'identité antigénique. Ce système est la base de l'immunité.

Il existe deux catégories de système HLA :

- CMH de classe I : retrouvé sur de nombreuses cellules et qui a un rôle de présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD8
- CMH de classe II : surtout retrouvé à la surface des cellules présentatrices d'antigène permettant donc la présentation d'antigène aux lymphocytes T CD4

Le complexe de gènes du système HLA se localise au niveau du bras court du chromosome 6 et se répartit dans plusieurs régions :

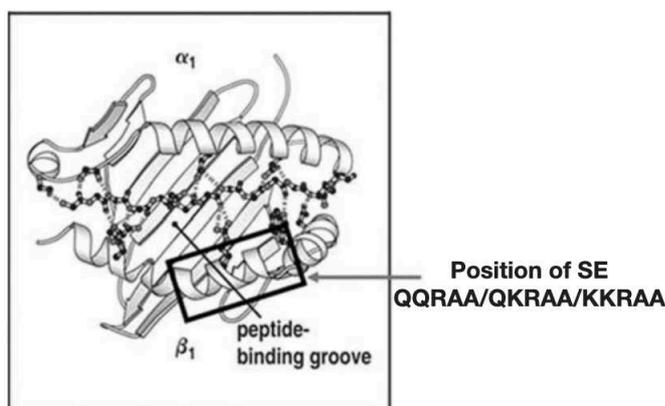
- La région 1 correspondant au CMH de classe I et comportant 3 gènes : HLA-A, HLA-B et HLA-C
- La région 2 correspondant au CMH de classe II et comportant 3 paires de gènes : HLA-DP (A et B), HLA-DQ (A et B) et HLA-DR (A et B) codant les chaînes α et β des molécules CMH de classe II.

La structure des antigènes HLA de classe II est dimérique avec une chaîne peptidique α ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) et une chaîne peptidique β ($\beta 1$ et $\beta 2$). Il existe une zone formant le sillon de liaison aux peptides antigéniques.

La susceptibilité génétique est surtout liée aux **gènes codant pour les molécules du système HLA de classe II**. Ces gènes constituent 40% de l'influence génétique. La

polyarthrite est associée à plusieurs **allèles dits à risque** : **DR4 (HLA-DRB1*0401, DRB1*0404), DR1 (DRB1*0101) et DR14 (DRB1*1402)**. Plus de 80% des personnes atteintes de PR expriment l'un de ces variants. Ces allèles à risque codent pour des molécules de CMH de classe II possédant toutes **une séquence commune d'acides aminés** située entre les positions 70 et 74 de la troisième région hypervariable de la chaîne DR β 1 (DRB1). Cette séquence homologue se termine par les acides aminés arginine-alanine-alanine (RAA). Les deux premiers acides aminés en position 70 et 71 varient selon l'allèle et donnent au porteur de l'épitope son risque relatif propre de développer la PR. Cet épitope partagé de 5 acides aminés correspondrait en fait au **sillon impliqué dans la reconnaissance antigénique** et jouerait donc un **rôle principal dans la réaction auto-immune** médiée par les lymphocytes. Cependant cette hypothèse est controversée.

Ces allèles à risques et les épitopes partagés jouent donc un rôle dans le développement de la polyarthrite mais semblent être aussi associés à la **sévérité importante de la maladie** (manifestations extra-articulaires et risque de progression structurale). **Les PR agressives avec destructions articulaires ou manifestations extra-articulaires** sont souvent liées à l'**allèle DRB1*04**. L'**allèle HLA-DRB1*01** est également associé aux PR sévères mais de façon moins fréquente. Ainsi, les formes sévères et graves de PR avec destructions articulaires et manifestations extra-articulaires sont le plus souvent en relation avec un allèle à risque, contrairement aux formes bénignes non érosives.



Cette poche se trouve constituée par les 2 hélices α et le feuillet β plissé de la molécule HLA. A noter la position de l'épitope partagé. Le motif DERAA se retrouve exactement à la même position.

Figure 6 : Poche de liaison à l'antigène sur une molécule HLA-DR (16)

Le nombre d'allèles à risque dans le génotype du patient est également **en lien avec la sévérité de la maladie**. Avoir **deux allèles à risque** (personne homozygote) augmente le risque de développer une forme sévère. Selon des études, les patients étant homozygotes pour l'allèle DRB1*04 ont un risque de développer une forme plus sévère que les patients hétérozygotes. Selon certaines études, **46% des PR graves ont deux allèles à risque** contre 8% des PR faibles et des sujets sains.

Les hypothèses de l'épitope partagé ne rendent pas compte de l'ensemble de la contribution génétique. Grâce au criblage du génome, d'autres variants génétiques (notamment single nucleotide polymorphism ou SNP) et gènes associés au risque de développer la maladie ont été identifiés. D'autres gènes du CMH de classe II (DM et DQ) pourraient également jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie.

Gène PTNPN22 :

Il correspond au deuxième facteur génétique le plus important derrière le système HLA. Ce gène code pour une protéine tyrosine phosphatase exprimée dans les tissus lymphoïdes. Cette protéine intervient en tant que messenger chimique pour réguler négativement l'activation des lymphocytes T. La mutation d'une seule base au niveau de la région codante du gène participe au développement de diverses maladies auto-immunes comme la PR. (11)

Gène TRAF1-C5 :

Des variantes des gènes TRAF1 et C5 seraient impliquées dans des formes aggravées de PR avec synthèse d'anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA).

Le gène TRAF1 code pour un récepteur du TNF (Tumor Necrosis Factor) qui est une cytokine impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation. Le gène C5 code pour une protéine du complément intervenant dans l'inflammation synoviale de la PR.

Autres :

Les gènes codant pour le récepteur FCyRIII des immunoglobulines.

Les gènes codant des cytokines : TNF α (Tumor Necrosis Factor α), interleukine 1 β (IL1 β) en lien avec des formes érosives, interleukine 4 (IL4) en lien avec des formes moins destructrices et interleukine 10 (IL10).

Certaines combinaisons de ces variants et gènes de susceptibilité augmenteraient beaucoup plus le risque de développer la PR. Par exemple, l'association de certains variants des gènes HLA-DR, PTPN22 et TRAF1-C5 multiplierait par 40 le risque de développer la PR.

Tous ces polymorphismes génétiques sont des facteurs pronostiques de sévérité. Le fait de n'avoir aucun de ces polymorphismes est au contraire un facteur de bon pronostic.(17)(18)

B. Facteurs environnementaux

La génétique, responsable de 50 à 60% du risque de développer la PR, n'explique pas tout. Le système immunitaire doit également rencontrer un ou plusieurs facteurs environnementaux pour déclencher le dysfonctionnement immunologique à l'origine de la PR. Les différents facteurs environnementaux peuvent être regroupés sous le terme d'**exposome**. L'exposome correspond à l'ensemble des facteurs modifiables pouvant agir sur un individu sauf ceux dépendant du génome. (3) A ce jour, les antigènes exacts responsables de la maladie sont encore inconnus. Cependant, des constations cliniques ont été faites.

L'élucidation des interactions entre l'environnement et les facteurs génétiques, responsables du développement de l'auto-immunité, est fondamentale puisqu'elle permettrait une meilleure identification des personnes à risque et donc un diagnostic plus rapide.

1. Facteurs hormonaux

De nombreuses données permettent de supposer l'intervention de facteurs hormonaux endogènes et exogènes dans le déclenchement de la PR.

Facteurs hormonaux endogènes :

Les données épidémiologiques ont montré la prédominance de la maladie chez les **femmes**, en particulier celles en âge de procréer. Les incidences de la maladie ont tendance à se rejoindre chez les hommes et les femmes après 60 ans. Ainsi, les hormones sexuelles auraient un rôle dans l'étiologie de la maladie. Des études s'y sont donc intéressées.

Durant la grossesse, le risque de développer la maladie est diminué alors qu'il est augmenté à l'accouchement et durant la première année suivant ce dernier. Selon des études, **l'allaitement** serait la cause de l'augmentation de ce risque durant cette période et est donc considéré comme facteur de risque. Le risque de développer la maladie serait cinq fois plus important chez une femme allaitant son enfant par rapport à une mère ne le faisant pas.

Des études ont également montré que plus la ménopause était retardée, plus la PR sera agressive. Lors d'une ménopause précoce, les cas de PR modérées à FR négatifs, autrement dit moins graves, sont plus fréquents que lors d'une ménopause normale ou retardée.

Ces données ont tendance à affirmer que les estrogènes sont néfastes par rapport à la PR. Cependant, ces suppositions restent incertaines.

D'autres données ont montré que les femmes et les hommes touchés par la PR présentaient une **hypoandrogénie** avec des concentrations en testostérone et en déhydroépiandrostérone plus basses que la normale.

La pathologie se manifesterait différemment selon le sexe : des érosions osseuses sont plutôt retrouvées chez les hommes tandis que chez les femmes ce sont des destructions articulaires qui sont fréquemment observées.

Facteurs hormonaux exogènes :

Des facteurs hormonaux exogènes tels que **la pilule contraceptive, un traitement hormonal substitutif** seraient plutôt **protecteurs** en retardant l'apparition et la sévérité de la maladie sans réduire son incidence ou prévalence.

Il existe donc une interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire qui expliquerait ces phénomènes. Ces facteurs hormonaux favoriseraient le passage de la PR de la phase initiale à la phase inflammatoire. (17) (18) (19) (20)

2. Les infections

La PR est retrouvée de façon variable selon les endroits du monde ce qui laisse sous-entendre l'intervention de plusieurs facteurs environnementaux pouvant influencer la prévalence et l'expression de la maladie. L'expression des agents pathogènes est variable selon les endroits du globe. Il existe de multiples relations entre agents infectieux et PR.

Une infection causée par certains de ces agents infectieux chez une personne présentant une susceptibilité génétique favorable à la maladie pourrait être à l'origine de l'initiation de la maladie par **un mécanisme de mimétisme moléculaire**. En effet, certains composants de ces agents présenteraient des similitudes structurales avec des antigènes retrouvés dans l'articulation.

Ces facteurs infectieux seraient responsables d'une **réaction immunitaire croisée** qui déclencherait la réaction inflammatoire de la PR. Selon cette hypothèse, la PR apparaîtrait comme un syndrome post-infectieux. Les agents infectieux induiraient une réponse immunitaire innée par activation des Toll like receptors ou TLR. Ces récepteurs reconnaissent les molécules des micro-organismes tels que les éléments lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne qui activent le TLR4 et l'oligonucléotide CpG retrouvé dans l'ADN bactérien qui active quant à lui le TLR9.

Les **muqueuses** semblent être l'interface appropriée pour un échange entre le système immunitaire et les facteurs extérieurs. Le risque de développer la maladie a été associé à trois endroits : le poumon, la muqueuse buccale et le système digestif. L'hypothèse émise à ce jour est le développement d'un stress oxydatif à l'origine de modifications post-traductionnelles et de la synthèse d'auto-anticorps par le système immunitaire chez des personnes prédisposées.

Plusieurs bactéries et virus ont été identifiés et considérés comme facteurs déclencheurs de la maladie.

Bactérie :

Mycobacterium tuberculosis : ses protéines de surface peuvent être reconnues par les LcT synoviaux.

Escherichia Coli : la protéine de choc thermique HSP65 d'*E. coli* possède une structure similaire à celle d'une protéine retrouvée dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante de l'articulation. (2)

Virus :

Epstein-Barr Virus (EBV) : virus à ADN double brin, très répandu chez l'Homme, qui est responsable de la mononucléose infectieuse et du développement de tumeurs malignes. Il existe plusieurs liens complexes entre *EBV* et PR. Les Ag EBNA-1 du virus (Ag caractéristiques de la phase de latence du virus) peuvent subir une citrullination au niveau de leurs séquences glycine-alanine. De plus, il existe une homologie de séquence entre la glycoprotéine gp110 du virus et un composant de la molécule HLA de classe II qui est la séquence QKRAA issue de l'allèle HLA-DRB1*0401. La conséquence de ces phénomènes est la modification de la réponse immunitaire de l'hôte et donc la formation d'Ac anti-EBV. Ces Ac se révèlent être des auto-Ac impliqués dans le développement de la PR. Une concentration plus élevée de ces Ac a été retrouvée dans le sérum de personnes atteintes de PR par rapport aux personnes non atteintes.

Parvovirus B19 : virus à ADN, associé à une érosion osseuse et à la présence de FR. Des études ont montré que ce virus augmenterait le caractère invasif des fibroblastes. Cependant, son intervention dans la PR reste à ce jour controversé. Certains rétrovirus ont également été incriminés dans le développement de la PR. (2) (17) (18) (21)

3. Le microbiote

La flore commensale, notamment digestive, forme un stimulus régulier et important du système immunitaire par l'intermédiaire des cellules et organes lymphoïdes localisés au niveau des muqueuses.

Plusieurs études précliniques ont mis en évidence une **probable relation entre le microbiome et la PR** : les bactéries sont considérées comme des intermédiaires maintenant les phénomènes de dysfonctionnement du système immunitaire de façon directe via leur paroi, ou indirecte par modification de l'environnement muqueux qui est immunorégulateur.

Des modèles murins ont montré que le risque de développer des arthrites et la sévérité de ces dernières diminuaient si l'environnement est exempt de micro-organismes et si la flore bactérienne est diminuée.

L'inflammation de la muqueuse orale, notamment la **parodontite**, augmente le risque de développer la PR. Plusieurs bactéries ont été identifiées dans ce processus de la physiopathologie de la PR telles que ***Porphyromonas gingivalis*** et ***A. actinomycetemcomitans***. La première agirait comme ligand du Toll-like receptor 2. La deuxième produit une toxine, la leukotoxin A par le biais des polynucléaires neutrophiles, à l'origine d'une hypercitrullination de protéines.

Au niveau du côlon de personne atteinte de PR, l'espèce ***Prevotella copri*** est retrouvée en quantité importante tandis que les espèces ***Bacteroides*** sont en nombre réduit. Au niveau du système respiratoire, le dérèglement du microbiote a également un impact sur le niveau de l'inflammation locale et systémique de personnes atteintes par la PR à un stade débutant et naïves de tout traitement comparable à celui de patients atteints de sarcoïdose.

Une étude chinoise a montré la présence d'une **dysbiose orale et intestinale** chez les personnes atteintes de PR comparée à des sujets sains : en effet, il y a une diminution de la diversité des espèces bactériennes réversibles lors de l'établissement d'une thérapie. Des observations ont montré que les maladies auto-immunes pouvaient se transmettre par simple **greffe de microbiote**. (17) (18)

4. Mode de vie

Certaines habitudes de vie, qui varient d'une population à l'autre, ont potentiellement un effet néfaste sur la maladie.

Pollution :

Il a été démontré que la pollution aurait un rôle dans le développement de la polyarthrite. En effet, des études ont mis évidence que la prévalence de la polyarthrite notamment aux Etats-Unis est corrélée à la présence de **particules fines dans l'air**.

Tabac :

De nombreuses études ont montré que le **tabagisme est un facteur de risque environnemental principal**. Le risque de développer la maladie augmenterait avec l'importance et la durée de l'exposition, et diminuerait après 10 ans d'abstinence.

Le mécanisme mis en cause n'est pas encore bien connu. Ce serait l'exposition aux toxines chimiques qui provoquerait la réaction inflammatoire locale et favoriserait la synthèse de peptidylargininedeiminase, enzyme qui augmente la **citrullinisation de certaines protéines**. Des biopsies au niveau des bronches et alvéoles ont mis en évidence une concentration importante de protéines citrullinées dans les macrophages et un taux de protéines citrullinées plus important que la normale dans le cas d'intoxication tabagique.

Seules les **personnes génétiquement prédisposées** exprimeraient les auto-anticorps anti-protéines citrullinées. Le risque lié à l'intoxication tabagique est corrélé de façon synergique aux allèles à risque du système CMH. En effet, la présence de l'épitope partagé QKRAA augmente de quatre à six fois le risque de développer la PR et l'exposition tabagique superposée à la présence de cette épitope partagé augmente ce même risque de vingt à quarante fois. Ainsi, il est fortement probable que l'interaction de plusieurs facteurs à risque avec la formation du microenvironnement favorable (hypercitrullination, recrutement de cellules de l'immunité innée, l'inflammation de la muqueuse, l'induction de modifications génétiques) qu'il en découle seraient à l'origine de la synthèse d'ACPA. Autrement dit, les hypothèses de ce mécanisme sont que le tabac interagit avec l'allèle à risque pour la production d'ACPA, et qu'il induit par ailleurs le processus de citrullination (modification qualitative ou quantitative de la citrullination des protéines). Cependant, le tabac a aussi une incidence sans facteur de risque génétique.

En cas de PR avérée associée à un tabagisme actif, la gravité des symptômes sera accrue et pourra être associée à des manifestations extra articulaires (nodules, vascularites, etc.) (22) (23) (2)

Nutrition :

Il existe également un lien entre l'alimentation et le développement de la polyarthrite. Ainsi, la nutrition occupe un rôle essentiel notamment dans les actions menées en santé publique.

Les **acides gras oméga-3** sont considérés comme des **facteurs protecteurs** de la maladie grâce à leur action anti-inflammatoire. A l'inverse, une consommation importante d'**acide arachidonique**, précurseur dans la cascade de la réaction inflammatoire, aura tendance à **déclencher l'inflammation**.

D'autres aliments favoriseraient l'inflammation tels que la **viande rouge, les fruits de mers et l'alcool**. D'autres limiteraient l'inflammation, c'est le cas des **fruits et légumes riches en vitamines anti-oxydantes et des produits laitiers**.

La **consommation importante de sel** favoriserait l'initiation de maladies auto-immunes. Il a été prouvé que la consommation de tabac associée à un régime riche en sel augmente le risque d'incidence de la PR plus que la prise de tabac seule. Il a également été constaté que le sel serait un facteur potentialisant les effets néfastes d'autres facteurs environnementaux dans le développement de la maladie chez des personnes prédisposées génétiquement. (17) (18)

Facteurs socio-économiques :

Des **facteurs socio-économiques** favorisent également la survenue de la PR. Ces facteurs constituent le **socialosome** qui est l'ensemble des facteurs sociaux et

économiques influant le système biologique d'un individu. La **durée des études, les revenus, les conditions de travail** entrent dans cette catégorie. (3)

Facteurs psychologiques :

Un stress, un traumatisme affectif, un évènement de vie traumatisant (divorce, accident de la route, deuil, etc.) peuvent induire l'apparition ou favoriser la poussée de la PR dans les semaines ou mois suivants ces traumatismes. Ces notions sont importantes car elles peuvent orienter le diagnostic de la maladie devant un rhumatisme inflammatoire débutant.

Ces facteurs agiraient sur le système immunitaire par l'intermédiaire du système endocrinien : le cerveau sécrète des médiateurs solubles qui agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et qui déclencheraient ensuite des perturbations immunitaires par l'intermédiaire incertaine de neuropeptides. (17) (18) (24)

A contrario, **l'optimisme et le soutien social** ont un effet positif sur la pathologie. (25)

Les facteurs psychologiques ont un effet non négligeable sur le déclenchement de la maladie. Il a été observé que la maladie s'est déclenchée à la suite d'un évènement marquant (deuil, séparation, etc.) dans 20 à 30% des cas. (26)

IV. Immunopathologie

A. Initiation et développement de la réponse immunitaire

La PR est une **maladie polyfactorielle** de cause inconnue. Le déclenchement de la réponse immunitaire implique des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal, etc.) et génétiques (polymorphisme de plusieurs gènes : HLA-DRB1, PTN22, STAT4, etc.).

Une fois tous ces facteurs réunis, la réponse immunitaire devient incontrôlable. Elle se traduit par une **réaction inflammatoire exagérée** localisée essentiellement au niveau de la membrane synoviale (synovite) et par la **production d'autoanticorps** que sont le Facteur Rhumatoïde (FR) et les auto-anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA).

Sans prise en charge et au bout d'un certain temps, cette synovite peut être responsable de **dommages irréversibles au niveau des structures ostéoarticulaires** (destructions articulaires, érosions osseuses, chondrolyse, pincement de l'interligne articulaire) qui signent la gravité de la maladie.

Les mécanismes immunopathologiques mis en jeu sont complexes et relèvent de **l'immunité innée** (TLR, cytokines, complément) et de **l'immunité acquise** (Lc B et Lc T).

L'immunopathologie de la PR se décompose en trois étapes : le déclenchement de la réponse immunitaire, la phase d'inflammation de la membrane synoviale et la production d'auto-Ac.

1. Déclenchement de la réponse immunitaire

L'initiation et le développement de la réponse immunitaire met en jeu **l'immunité**

innée. Les cellules de l'immunité innée sont les **macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaire neutrophiles (PNN)**. Ces cellules fixent l'Ag et le reconnaissent comme un élément étranger à distance de l'articulation. Ces cellules sont guidées jusqu'au niveau de la membrane synoviale par des **chimiokines**.

L'**antigène** à l'origine du déclenchement de la réponse immunitaire est à ce jour **inconnu**. Il peut être un élément **endogène** (élément du soi tel qu'un peptide citrulliné, le collagène, etc.) ou **exogènes** (agents infectieux, etc.). La reconnaissance antigénique fait intervenir l'**épitope partagé des molécules CMH de type II** et dépend des facteurs environnementaux et génétiques.

Trois modèles hypothétiques de reconnaissance de l'Ag par l'épitope partagé ont été proposés :

- L'épitope partagé reconnaît un **peptide du soi** qui provoquerait la sélection du clone de Lc T autoréactifs dans le thymus et déclencherait donc une réponse immunitaire contre ce peptide du soi
- L'épitope partagé se lie spécifiquement avec l'Ag responsable de la PR qui serait un **peptide citrulliné**
- L'épitope partagé interagit avec un **peptide antigénique exogène** dont la structure est similaire à un peptide du soi : c'est le « **mimétisme moléculaire** » qui peut être observé avec des agents infectieux. Par exemple, une glycoprotéine du *virus Epstein-Barr* (gp110), ou la protéine ADN-J et les protéines de choc thermique (HSP) d'*Escherichia coli*.

2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale (Figure 7 et 10)

Les cellules de l'immunité innée, notamment les **cellules dendritiques**, reconnaissent et parent à leur surface l'Ag. Elles deviennent alors des **cellules présentatrices d'Ag (CPAg)** qui vont présenter l'Ag aux LcT par l'intermédiaire des **molécules HLA de classe II** (dans 90% des cas, HLA-DRB1*04 ou HLA -DRB1*01 qui est un facteur génétique en cause dans le développement de la maladie et caractérisés par « **un épitope partagé** »).

Ces CPAg peuvent aussi être des **LcB** qui ont fixé l'Ag et qui vont le présenter aux **LcT**. Le LcB a un rôle fondamental dans le déclenchement et le développement de la réponse immunitaire. (1)

Il existe deux modèles hypothétiques expliquant la pathogénicité de la PR.

Un premier modèle (Figure 8) explique la pathogénicité de la PR par la réponse immunitaire des **LcT de type Th1** (issu de la différenciation des LcT CD4+ naïfs qui ont reconnu l'Ag présenté par les CPAg) libérant des **cytokines** telles que l'interféron γ (IFN γ) et IL-2. Ces cytokines activent diverses cellules : les **CPAg, LcB, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes**. Ces dernières cellules vont produire des **chimiokines** favorisant le recrutement de **monocytes et de PNN**.

Ainsi, les **LcB activés** synthétisent et relarguent des **auto-Ac de type FR ou ACPA** (immunité humorale). Les **CPAg activées** produisent des **cytokines pro-inflammatoires** que sont IL-1 et TNF- α qui sont responsables de la **destruction articulaire**. IL-1 et TNF- α favorisent aussi l'**angiogénèse** en contrôlant la production de **nombreuses cytokines intervenant dans ce phénomène** : facteur de croissance

fibroblastique (FGF1 et 2), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), TGF- β , PDGF et des molécules d'adhésion (Figure 8).

Un second modèle (Figure 9) expose que les **macrophages et cellules dendritiques** ayant reconnu l'Ag sécrètent des **cytokines** (IL-1 β , IL-6, IL-21 et IL-23) qui provoquent la **différenciation du Lc T en Lc Th17** (voie spécifique inflammatoire). Les LcTh17 libèrent **IL-17A et TNF- α** qui fonctionnent en synergie et activent les **fibroblastes et les chondrocytes**. (28)

Dans tous les cas, la PR est caractérisée par **un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires** (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) et les **cytokines anti-inflammatoires** (IL-10 et IL-4), qui entretient donc le processus inflammatoire.

Le **TNF- α** est un **acteur essentiel** (Tableau 1) dans l'immunopathogénicité :

- Il active les cytokines, chimiokines, molécules d'adhésions et fibroblastes ;
- Il active le processus d'angiogenèse ;
- Il supprime les cellules T régulatrices.

Cibles	Conséquences
Système nerveux central	Asthénie, anorexie, fièvre
Foie	Augmentation de la production de protéines aigües de l'inflammation telles que IL6 et CRP
Moelle osseuse	Diminution de l'hématopoïèse
Synoviocytes et Fibroblastes	Interaction avec les synoviocytes et fibroblastes induisant la sécrétion de métalloprotéinases et PGE2 Prolifération des synoviocytes et fibroblastes Adhésion des synoviocytes et fibroblastes aux lymphocytes
Cellules endothéliales	Activation des molécules d'adhésion Sécrétion d'intégrines, IL6, IL8, GM-CSF, ICAM-1 Augmentation de l'expression des antigènes HLA
Ostéoblastes	Inhibition des ostéoblastes Libération de calcium
Ostéoclastes	Recrutement des ostéoclastes Activation des ostéoclastes via le système RANK-RANK ligand
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	Dégranulation Adhésion des PNN aux cellules endothéliales Production d'O ₂ ⁻ et de H ₂ O ₂
Chondrocytes	Sécrétion de PGE2 et de collagénases
Macrophages	Augmentation de la sécrétion d'IL6, IL8, TNF α , GM-CSF, ICAM-1
Lymphocytes T	Sécrétion d'interféron γ et d'IL2R après activation des LT par stimulation antigénique
Lymphocytes B	Prolifération Synthèse d'anticorps

Tableau 1 : Les différentes fonctions du TNF α

Les PNN participent à la synthèse de **prostaglandines**, médiateurs du processus inflammatoire.

Le phénomène d'**angiogenèse** permet le **recrutement d'autres cellules de l'immunité**, issues du sang périphérique, dans l'articulation. Ceci a pour conséquence **l'exacerbation de la réponse inflammatoire et la croissance du pannus**.

Les **cellules endothéliales** sont aussi impliquées dans ce processus d'angiogenèse et peuvent donc être considérées comme des cellules participant à l'inflammation. En effet, elles jouent le rôle de CPAg, participent au processus de diapédèse (expression de molécules d'adhésion, sélectines et intégrines, permettant la migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires lors d'un processus inflammatoire) et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires. Ces diverses fonctions majorent la croissance du pannus.

Les synoviocytes, cellules résidentes de la membrane synoviale, prolifèrent de manière exagérée et anormale. Deux types de synoviocytes sont à discerner :

- Les **synoviocytes de type A ou de type macrophagique** qui sont impliqués dans la production de **cytokines pro-inflammatoires** ($TNF\alpha$, IL1 et IL6) et l'expression de **molécules d'adhérence** qui amplifie la réaction inflammatoire et qui favorise le recrutement intra-articulaire de cellules de l'immunité telles que monocytes, lymphocytes et PNN issus du compartiment sanguin (par l'action de cytokines à activité chimiotactique, des **chimiokines**) ;
- Les **synoviocytes de type B ou de type fibroblastique** qui sécrètent anormalement de **grande quantité de liquide synovial** provoquant une augmentation de la pression intra-articulaire. Cela a pour conséquence **l'hypoxie**, qui est un milieu déclenchant la production de **VEGF**. VEGF est un acteur important de l'angiogenèse (facteur de croissance pour la production de néo-vaisseaux). On assiste ainsi à la **chronicisation de la synovite**.

3. Destruction articulaire

La **prolifération tumorale des synoviocytes**, la **production excessive du liquide synovial** et l'action des **cytokines** sont à l'origine de la **destruction ostéoarticulaire**.

L'IL-1 et le $TNF-\alpha$ activent les **synoviocytes de type B** (cellules dotées de propriétés de cellules tumorales), ce qui provoque une synthèse incontrôlée de **liquide synovial** (qui active les facteurs de croissance) mais également de **métalloprotéinases et collagénases** (enzymes qui désagrègent les protéines et le collagène) qui dégradent le cartilage. La prolifération excessive des synoviocytes est certainement due à un **défaut d'apoptose** (phénomène retrouvé lors des tumeurs cancéreuses) liée à une mutation du gène codant pour la protéine p53 (protéine induisant la mort cellulaire programmée).

Conjointement à tous ces phénomènes, **IL-1 et $TNF\alpha$** activent également les **ostéoclastes** par l'intermédiaire du **RANK-L** (Receptor Activator of $NF\kappa B$ Ligand). Le RANK-L est exprimé par les LcTh17 et les synoviocytes fibroblastiques (ou de type B) et est également sécrété par les cellules de l'inflammation sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et $TNF-\alpha$). En se fixant sur son récepteur RANK présent sur la membrane des pré-ostéoclastes, les **pré-ostéoclastes** se différencient en ostéoclastes. Le RANK-L est présent en quantité importante dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints par la PR. Les ostéoclastes sont des cellules responsables des **érosions osseuses** dans la PR.

La conséquence de tout ceci est tout d'abord la **formation et la chronicité du pannus** et ensuite la **destruction ostéo-cartilagineuse**.

B. Auto-Anticorps

Au cours de la réaction inflammatoire, les **Lc B** se différencient en **plasmocytes** qui sécrètent des **Auto-Ac**. Deux types d'auto-Ac sont produits dans la PR :

a) *Facteur rhumatoïde*

Il s'agit d'une immunoglobuline de type M (IgM) dirigé contre le fragment Fc des IgG humaines. Détecté dans le sérum des patients que dans 50% à 60% des cas, il n'est ni obligatoire, ni suffisant pour confirmer le diagnostic de PR. Il n'est pas spécifique de la PR car il est retrouvé dans d'autres pathologies (infections chroniques, autres rhumatismes inflammatoires). Cependant, s'il est présent dans le sérum d'un patient polyarthritique, il constitue un facteur de mauvais pronostic. En effet, le FR forme des complexes immuns et leur dépôt dans l'organisme induit des complications extra-articulaires tel que la vascularite. (31)

b) *ACPA*

Les ACPA (Anti Citrullinated Peptides Antibodies) est une famille d'auto-Ac rassemblant : les Ac antifilagrine (la filagrine permet l'agrégation des filaments de kératine) et les Ac dirigés contre l'arginine oxydée en citrulline de la fibrine ou du fibrinogène dans les synoviocytes.

Les ACPA sont plus spécifiques de la PR que les FR. Ils sont détectés chez 90% des PR avec FR et chez 15% des PR sans FR. Il existe des cas de PR sans ACPA. Les ACPA présagent une PR persistante et érosive.

C. Physiopathologie des manifestations extra-articulaires

Ces manifestations sont les conséquences de la maladie au niveau systémique. Elles sont très éloignées de la clinique de la maladie à l'état initial.

1. Troubles cardiovasculaires et vascularites :

Plusieurs acteurs interviennent dans le processus d'inflammation des vaisseaux : **IL-6 et TNF- α** qui sont des cytokines de la phase aigüe de l'inflammation, mais aussi des **complexes immuns** et des **particules lipidiques**. Ils vont **suractiver l'endothélium** et peuvent rendre les **plaques d'athéromes instables**. Les complexes immuns, en se déposant sur les **parois vasculaires**, provoque les **vascularites**.

Parallèlement, les cytokines agissent sur le **muscle** et le **tissu adipeux** en les rendant **insulino-résistants**, ce qui entraîne un **syndrome métabolique inflammatoire**. (28)

2. Autres manifestations :

La physiopathologie des autres manifestations extra-articulaires n'est à ce jour pas élucidée. Il a été montré que la PR peut affecter le **cerveau** (grande asthénie), le **foie** (anémie), les **glandes exocrines** et les **os** (ostéoporose).

(3) (27) (28) (29) (30) (31)

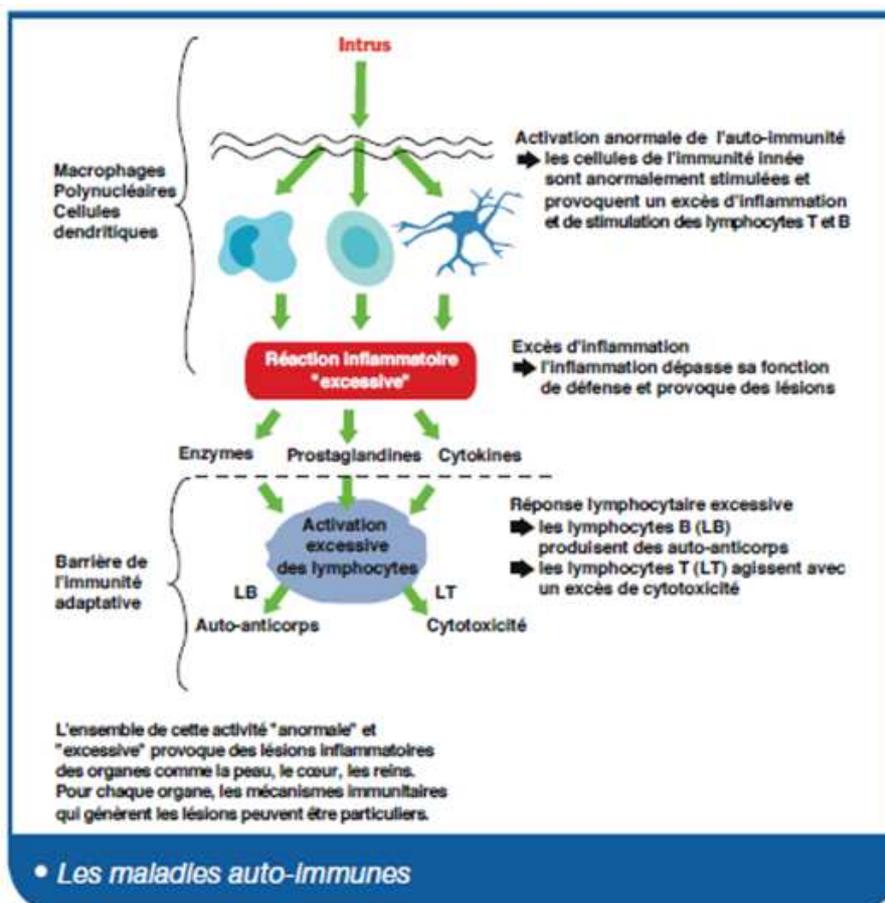


Figure 7 : Illustration schématique de l'immunopathologie des maladies auto-immunes (4)

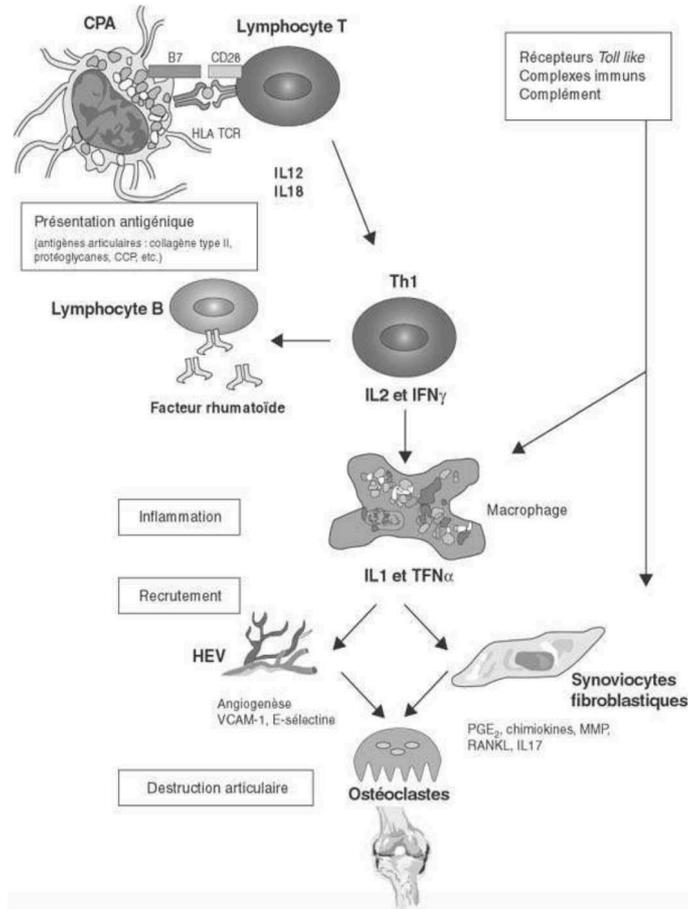


Figure 8 : Schéma du développement de la réponse immunitaire au niveau articulaire dans la PR (Modèle n°1) (32)

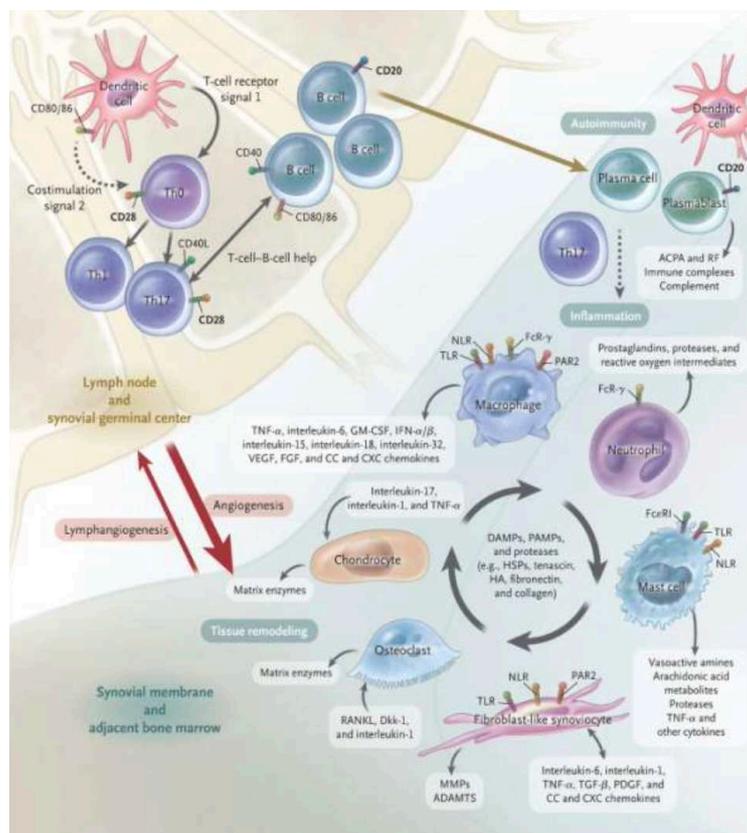


Figure 9 : Schéma du développement de la réponse immunitaire au niveau articulaire dans la PR (Modèle n°2) (28)

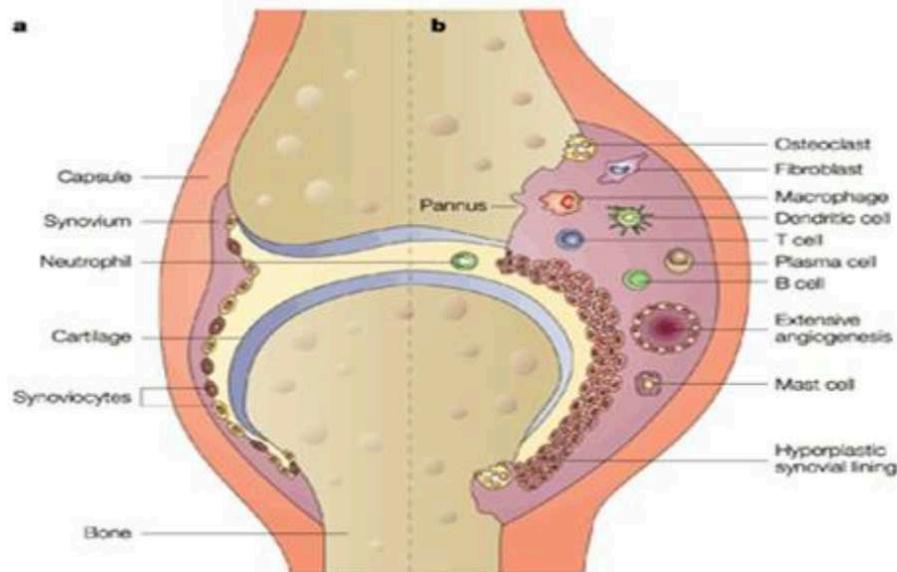


Figure 10 : Schéma d'une articulation atteinte par la PR (33)

V. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante

Les éléments retrouvés lors de l'examen clinique, biologiques et radiographiques permettent de poser le diagnostic de PR débutante. En cas d'incertitude, un examen échographique peut être également réalisé. (Tableau 2). 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 ; puis 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-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels. (34)

La PR doit être diagnostiquée le plus tôt possible (idéalement dans les 6 semaines) afin de débuter la prise en charge du patient dès la confirmation du diagnostic par le rhumatologue. Un traitement de fond pourra ainsi être initié afin d'obtenir et entretenir un état de rémission ou, le cas échéant, un faible niveau d'activité de la maladie. Une prise en charge précoce du patient permettra de prévenir les signes radiographiques, le handicap fonctionnel, les complications systémiques de l'inflammation, mais aussi de préserver la qualité de vie et la capacité socioprofessionnelles de la personne.

Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs articulaires inflammatoires et gonflements articulaires - Atteinte préférentielle des poignets, articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes des doigts et articulations métatarsophalangiennes - Topographie bilatérale et globalement symétrique - Évolution > 6 semaines
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Élévation inconstante de la vitesse de sédimentation globulaire - Élévation inconstante de la protéine C-réactive - Positivité inconstante de la recherche du facteur rhumatoïde - Positivité inconstante de la recherche des autoanticorps anti-protéines citrullinées
Signes d'imagerie	<ul style="list-style-type: none"> - Présence inconstante d'érosions osseuses ou de pincements des interlignes articulaires sur les radiographies standards : <ul style="list-style-type: none"> • des mains et des poignets de face • des avant-pieds de face et des avant-pieds de trois quarts • des autres articulations inflammatoires (clichés comparatifs de face et de profil)
Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	
Signes cliniques	Absence de manifestations extra-rhumatologiques pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques
Signes biologiques	Absence d'anomalies de l'hémogramme, de la bandelette urinaire, du dosage des transaminases ou de la recherche d'anticorps antinucléaires pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques
Signes d'imagerie	Absence d'anomalies des radiographies standards des articulations ou de la radiographie thoracique pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques

Tableau 2 : Principaux éléments de diagnostic permettant de confirmer la PR ou au contraire de l'exclure (29)

A. Signes cliniques

Le tableau retrouvé dans plus de 70 à 80% des cas est celui de **polyarthrite acromélique, bilatérale, symétrique**, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques, évoluant de façon chronique c'est-à-dire depuis plus de 6 semaines. Ce tableau se caractérise par :

- Des **douleurs articulaires inflammatoires** qui apparaissent en fin de nuit, puis une **raideur matinale** cédant au bout de 30 minutes
- Des **atteintes au niveau d'articulations caractéristiques** : poignets, articulations métacarpophalangiennes (MCP), articulations interphalangiennes proximales (IPP), chevilles, articulations métatarsophalangiennes
- Les articulations douloureuses le sont à la pression : on parle de **squeeze test**
- Un **gonflement articulaire** (signe de synovite et/ou d'épanchement articulaire) est retrouvé au niveau des articulations atteintes et entraîne une **mobilité articulaire limitée**
- Des **ténosynovites** sont possibles et touchent :
 - o Les tendons extenseurs (visibles à la face dorsale du poignet) et les tendons fléchisseurs des doigts responsables du syndrome du canal carpien,
 - o Les tendons extenseurs ulnaires du carpe (visibles à la face dorsale du poignet),
 - o Les tendons fibulaires en arrière de la malléole latérale (cheville).

Généralement, les articulations interphalangiennes distales ne sont pas affectées dans la PR contrairement à ce qui est rencontré lors du rhumatisme psoriasique, de la goutte ou de l'arthrose.

Dans 20 à 30% des cas, **d'autres tableaux cliniques** peuvent être décrits :

- La forme **rhizomélique** : elle se manifeste essentiellement après 65 ans comme une pseudopolyarthrite rhizomélique. Elle touche surtout les hanches et épaules ;
- La forme **monoarticulaire** : elle se présente comme une arthrite septique ou une arthrite microcristalline ;

- La forme **palindromique** : elle se manifeste par des poussées inflammatoires mono ou oligoarticulaires, récidivantes mais sans séquelles, de périodicité variable et régressant en 2 à 3 jours ;
- La forme **polyarticulaire aigüe fébrile** : le processus est infectieux et l'état général de la personne est altéré ;
- La forme **arthralgique** : le gonflement articulaire n'est pas visible mais l'inflammation est décelable en biologie avec un taux de CRP élevé et la présence de FR et/ou ACPA, et en imagerie (IRM ou échographie articulaire) avec des signes caractéristiques. Il faut noter que le risque d'évolution vers une PR augmente en cas d'antécédent de PR chez un parent du 1^e degré, d'atteinte localisée au niveau des articulations métacarpophalangiennes, de raideur matinale se manifestant pendant plus d'une heure, de gonflements articulaires, de difficulté à serrer les doigts et de squeeze test positif au niveau métacarpophalagien.

B. Signes biologiques

1. Syndrome inflammatoire

En général, une **élévation de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS)** sont décelables en biologie. Il faut noter que le syndrome inflammatoire n'est pas toujours présent chez les patients.

Sur l'hémogramme, on peut repérer une **hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**, une **thrombocytose** ou une **anémie inflammatoire légère à modérée** qui signent l'inflammation chronique.

2. Recherche du Facteur Rhumatoïde (FR)

Le FR est une **immunoglobuline** (anticorps) principalement de type **IgM**, dirigé contre des immunoglobulines de type IgG et présent en général **dès les premiers signes cliniques**. Sa sensibilité (probabilité du résultat positif du test chez les sujets porteurs de la maladie) est de 60-80 % et sa spécificité (probabilité du résultat négatif de test chez les patients définis comme non malades) de 65 à 85%. Le FR peut aussi être retrouvé chez des **personnes non malades**.

Son absence n'exclue pas le diagnostic. Une fois détecté dans le sang, il est inutile de réitérer sa recherche. Dans le cas contraire, il est intéressant de réitérer sa recherche lors de la première période d'évolution de la maladie. La positivité du FR peut apparaître **des mois ou années avant les manifestations cliniques ou plus rarement au cours des premières années d'évolution de la maladie** (<10% des cas).

Il faut noter que le FR n'est **pas spécifique de la PR**. En effet, il peut être retrouvé dans d'autres pathologies telles que la maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80%), le lupus érythémateux systémique (20 à 30%), la sclérodermie systémique (10 à 20%) et la cryoglobulinémie mixte (>90%). Il peut également être détecté lors de certaines infections bactériennes (endocardite infectieuse, syphilis), mycobactériennes (tuberculose, lèpre), virales (EBV, VHC) ou parasitaires (leishmaniose) mais aussi lors d'hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique), de pneumoconioses (silicose, asbestose) et d'hépatites chroniques (virales, auto-immunes) ou de granulomatoses (sarcoïdose).

Leur détection se fait par néphélobimétrie laser ou test ELISA avec un seuil de positivité qui dépend du test. Les résultats sont quantifiés en unité internationale ou UI.

3. Recherche d'autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA)

Comme vu précédemment, il s'agit d'anticorps dirigés **contre des protéines dont les résidus d'arginine ont été transformés en citrulline** par la peptidylarginine déiminase. Ils sont détectables en général **dès le début de la maladie** mais aussi des mois ou années avant les manifestations cliniques et plus rarement au cours des premières années d'évolution de la maladie. Sa sensibilité est de 60 à 75% et sa spécificité de 90 à 95%.

Comme le FR, son absence n'exclue pas le diagnostic. Une fois détecté dans le sang, il est inutile de réitérer sa recherche. Dans le cas contraire, il est intéressant de réitérer sa recherche au cours de la première période d'évolution de la maladie.

Il faut noter que les ACPA ne sont **pas spécifiques de la PR**. En effet, ils peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies rhumatologiques telles que le rhumatisme psoriasique (<10%), la maladie de Gougerot-Sjögren (<10%), le lupus érythémateux systémique (<10%) et la sclérodermie systémique (<10%). Ils restent tout de même plus spécifiques de la PR que le FR.

Ils sont détectables par le test anti-CCP de première, deuxième ou troisième génération qui sont en fait des tests ELISA avec un seuil de positivité qui dépend du test employé. Les résultats sont quantifiés en unité internationale ou UI.

4. Analyse du liquide synovial

Une **analyse cytologique, bactériologique et une recherche de cristaux** sont réalisées à partir d'une ponction d'une moyenne ou grosse articulation.

Le liquide se montre **inflammatoire**, avec beaucoup de cellules qui sont essentiellement des polynucléaires neutrophiles, **stérile sans cristaux**.

C. Signes d'imagerie

Les **radiographies standards** qui doivent être effectuées sont celles : des mains et des poignets (de face), des pieds (de face et de trois quarts) et enfin des clichés comparatifs des autres articulations douloureuses et/ou inflammatoires (de face et de profil). Une **radiographie thoracique** est également demandée afin d'exclure un diagnostic différentiel et avant de débuter le traitement par méthotrexate.

En général, au stade initial, **aucune anomalie** n'est détectée. Les clichés serviront d'examens de référence. Cependant, dans certains cas précoces, des lésions peuvent être relevés : il peut s'agir d'érosions osseuses et de pincements des interlignes articulaires au niveau des carpes, des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales des doigts et des articulations métatarsophalangiennes.

Au cours de la PR débutante, des **contrôles radiographiques** des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires doivent être réitérés tous les 6 mois au cours de la première année puis tous les ans durant les 3 premières années. Ensuite, leur

périodicité est adaptée en fonction de l'évolution des lésions et de l'objectif thérapeutique.

En cas de suspicion de synovite ou ténosynovite, ou encore de besoin d'évaluer l'activité de la pathologie, une **échographie articulaire** est réalisée pour voir un éventuel épanchement liquidien intra-articulaire, un épaissement synovial ou une synovite avec ou sans hyperhémie synoviale, une ténosynovite, des érosions osseuses non visibles en radiographie.

D. Critères de classification 2010 ACR et EULAR

Ces critères (Figure 11) sont **une aide pour le diagnostic** de PR débutante. Ils ont été fondés en 2010 par des rhumatologues européens et américains grâce à des cohortes et des cas de patients touchés par des arthrites débutantes.

Ces critères ont été élaborés dans un but diagnostique pour aider le médecin notamment face à des cas difficiles. L'ACR (American College of Rheumatology) et l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont récemment actualisé ces critères. Ils sont applicables si le patient présente **au minimum une synovite clinique** qui ne correspond à aucun autre diagnostic que celui de la PR.

Les **critères à valider** se regroupent en quatre catégories pondérées :

- Le mode d'atteintes articulaires détecté grâce à la clinique au niveau d'articulations douloureuses ou enflées, ou grâce à l'imagerie (IRM, échographie). Le niveau de gravité dépend du nombre et du type d'altérations ;
- La sérologie : présence de FR et/ou d'ACPA, avec un niveau de gravité différent en fonction du titrage ;
- La biologie : inflammation avec VS ou CRP augmentée ;
- La durée des symptômes : inférieure ou supérieure à 6 semaines.

Le diagnostic de la PR est affirmé si le score est supérieur ou égal à 6 sur 10.

En cas d'érosions décelées lors des examens radiologiques sans score égal ou supérieur à 6, tous les critères de diagnostic de PR sont directement validés. Elles sont évaluées par le score de Sharp van der Heijde selon le nombre d'articulations touchées par ces érosions. L'atteinte est dite typique si au minimum 3 articulations sont touchées par ces érosions.

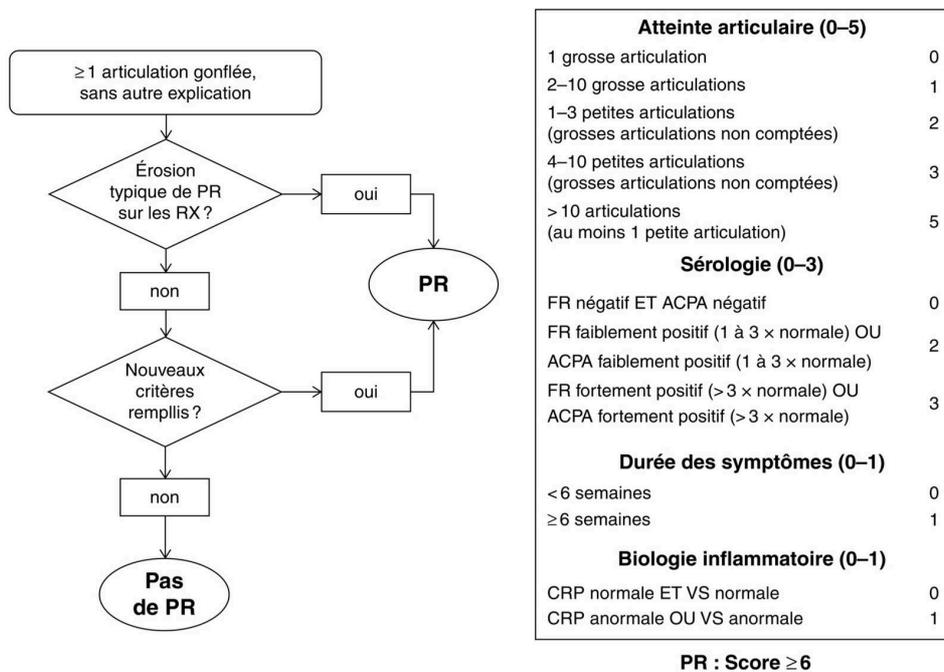


Figure 11 : Critères de classification 2010 de la PR établis par les Collèges européen et américain de rhumatologie (35)

E. Paramètres d'évaluation de l'activité de la maladie

Des paramètres permettant de **quantifier l'activité** de la PR doivent être recueillis par le clinicien à la première visite pour avoir une quantification initiale, puis lors des visites de contrôle pour avoir un suivi standardisé de l'évolution de l'activité (Tableau 3). Ces paramètres permettent ainsi d'obtenir un **score validé d'activité de la maladie appelé DAS28** (Disease Activity Score 28). Le DAS28 prend en compte 28 articulations : 2 épaules, 2 coudes, 2 poignets, 10 métacarpophalangiennes, 10 interphalangiennes proximales des 2 doigts et 2 genoux.

Paramètres d'évaluation de l'activité et niveaux d'activité d'une polyarthrite rhumatoïde selon le DAS28-VS

Paramètres d'évaluation de l'activité de la PR

- Décompte du nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations (critère DAS28).
- Décompte du nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations (critère DAS28).
- Durée de la raideur matinale.
- Mesure de l'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique).
- Mesure de l'appréciation globale de la maladie par le patient (EVA) (critère DAS28).
- Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire (critère DAS28) et/ou de la protéine C-réactive.

Niveaux d'activité de la PR définis à partir du résultat du calcul du DAS28

- PR en rémission : DAS28 < 2,6.
- PR en faible niveau d'activité : 2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2.
- PR modérément active : 3,2 < DAS28 ≤ 5,1.
- PR très active : DAS28 > 5,1.

Tableau 3 : Paramètres d'évaluation de l'activité et niveaux d'activité d'une PR selon le DAS 28 (36)

F. Facteurs pronostiques de sévérité de la maladie

Parmi l'ensemble des éléments cliniques, biologiques et d'imagerie qui ont été recueillis et qui confirment le diagnostic de PR, la présence et la précocité d'un ou plusieurs des paramètres ci-dessous forment des facteurs pronostiques de sévérité structurale, fonctionnelle et/ ou globale (Tableau 4).

Facteurs pronostiques de sévérité structurale, fonctionnelle et/ou globale d'une polyarthrite rhumatoïde

- Maladie active définie par un score DAS28 > 3,2 de façon persistante.
- Syndrome inflammatoire biologique intense.
- Positivité du FR et/ ou des ACPA.
- Présence d'érosions sur les radiographies standards.
- Handicap fonctionnel défini par un score HAQ.
- Présence de manifestations extra-articulaires ou systémiques.
- Présence de comorbidités cardiovasculaires, tumorales ou infectieuses.

Tableau 4 : Facteurs pronostiques de sévérité d'une PR (36)

Le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un questionnaire d'incapacité fonctionnelle spécifique de la PR, portant sur huit domaines d'activité de la vie quotidienne, côté de 0 à 3 : un score de 0 correspond à l'absence d'incapacité et un score de 3 correspond à une incapacité maximale.

G. Éléments du diagnostic différentiel

Comme vu précédemment, il est nécessaire pour confirmer le diagnostic de PR d'exclure les pathologies pouvant être à l'origine de gonflements articulaires.

D'autres affections que la PR se manifestent par des arthrites périphériques. Ainsi, il est important de déceler les manifestations extra-articulaires lors de l'interrogatoire et des examens cliniques car elles orientent le clinicien vers d'autres affections. Les pathologies à exclure sont les suivantes : arthropathies infectieuses, arthrites microcristallines, rhumatisme psoriasique et les autres formes périphériques de spondylarthrites, connectivites dont la maladie de Gougerot-Sjögren, lupus systémique et sclérodermie systémique, certaines vascularites, granulomatoses et maladies auto-inflammatoires à expression articulaire.

Pour écarter ces diagnostics différentiels, des examens complémentaires sont à réaliser tels que :

- Hémogramme : leucopénie à PNN ou une lymphopénie orientent vers le lupus érythémateux systémique ou la maladie de Gougerot-Sjögren, une thrombopénie vers un lupus systémique ;
- Bilan urinaire : La réalisation de bandelette urinaire pour détecter une protéinurie et hématurie et un dosage de créatinémie qui sont les signes d'une néphropathie oriente vers une connectivite ou une vascularite ;
- Bilan hépatique : l'augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT oriente vers une hépatite virale, une hépatite auto-immune, une hépatite associée à certaines connectivites, vascularites, granulomatoses ou maladies auto-inflammatoires
- Recherche d'auto-anticorps nucléaires (ANA) : suite à leur positivité, la recherche spécifique d'anticorps anti-ADN ou anti-ENA oriente vers le lupus érythémateux systémique ;

- Ponction articulaire : L'analyse cytologique, bactériologique et la recherche de cristaux dans ce liquide permettent d'écarter une arthrite septique ou microcristalline ;
- Radiographie thoracique : des anomalies pleuropulmonaires ou médiastinales peuvent être en faveur d'une sclérodémie systémique, d'une sarcoïdose ou d'une maladie infectieuse (tuberculose). (29)

VI. Manifestations de la PR à la phase d'état

Afin d'obtenir ou de maintenir un état de rémission, ou à défaut, de faible niveau d'activité, il est nécessaire d'établir rapidement le diagnostic puis d'initier aussitôt que possible un traitement de fond synthétique conventionnel (csDMARD), associé ou non à un traitement de fond biologique (bDMARD) si cela est nécessaire. Les objectifs de cette prise en charge précoce est la prévention des manifestations ostéoarticulaires de la phase d'état, la diminution de l'incidence et de la sévérité des manifestations extra-articulaires ou systémiques, et également la garantie de l'espérance de vie du patient pouvant être mis à mal par les comorbidités cardiovasculaires, infectieuses ou tumorales.

De nos jours, les formes évoluées de la PR sont rarement rencontrées.

A. Manifestations ostéo-articulaires

La synovite et/ou l'épanchement liquidien articulaire, qui se traduisent par des gonflements articulaires, peuvent conduire sans prise en charge thérapeutique efficace à des **déformations ostéoarticulaires irréversibles**. Le rachis cervical (à l'exception du rachis thoracolombaire et sacro-iliaques) ainsi que toutes les articulations périphériques peuvent être touchées. Grâce à l'évolution des thérapeutiques jusqu'à aujourd'hui, ces complications sont rares de nos jours.

L'atteinte la plus fréquente et précoce est celle des **main**s donnant des déformations caractéristiques telles que : la déviation ulnaire « en coup de vent » (Figure 12), la déformation en « col de cygne » (Figure 13) notamment de l'index et du majeur, la déformation en « boutonnière » (Figure 14), la déformation en « maillet » (Figure 15) ou en « marteau », la déformation du pouce en « Z » traduisant l'arthrite métacarpophalangienne (MCP) (Figure 16) et la déformation du pouce en adductus traduisant l'arthrite trapézométacarpienne (Figure 17).



Figure 12 : Déformation en coup de vent cubital (36)



Figure 13 : Déformation en col de cygne (37)



Figure 14 : Déformation du 4e doigt en boutonnière (38)



Figure 15 : Déformation en maillet (39)



Figure 16 : Déformation du pouce en Z (40)



Figure 17 : Déformation en pouce adductus (41)

Concernant les **poignets**, les déformations caractéristiques sont les suivantes : la luxation de la styloïde ulnaire en « touche de piano » signe de l'arthrite radio-ulnaire distale pouvant évoluer en rupture du tendon extenseur ulnaire du carpe, la carpite fusionnante qui est la complication de l'arthrite médiocarpienne, la subluxation ventrale du carpe qui est la complication de l'arthrite cardiocarpienne.

Toutes ces déformations participent à la formation de la déviation ulnaire en « coup de vent » des doigts.

Au niveau des **avant-pieds**, les déformations caractéristiques sont les suivantes :

- L'avant-pied triangulaire (Figure 18) dans le plan horizontal associant hallux valgus, « coup de vent » fibulaire des orteils et quintus varus ;
- L'avant-pied rond dans le plan vertical associant subluxation et luxation dorsale des articulations métatarsophalangiennes, hyperextension de la première phalange et flexion de l'articulation interphalangienne proximale des orteils en griffe ;
- Ces déformations sont la cause d'hyperkératose (cors, callosités, durillons) du versant médial de la métatarsophalangienne de l'hallux et de bursite de la région plantaire en regard des têtes des métatarsiens, de la face dorsale de l'articulation interphalangienne proximale et de la pulpe des orteils.

Suite à ces déformations ostéoarticulaires et lésions cutanées, des complications telles que des **ulcérations cutanées**, potentielles portes d'entrée infectieuses, peuvent survenir.



Figure 18 : Avant-pied triangulaire (42)

La manifestation caractéristique de l'atteinte du **médio et de l'arrière-pied** est le pied plat avec l'effondrement de l'arche longitudinale médiale et le valgus calcanéen pouvant être associé à des lésions tendineuses.

Les **épaules** sont souvent touchées donnant ainsi une arthrite scapulo-humérale et une bursite sous-acromio-deltoïdienne, à l'origine de pincement de l'interligne scapulo-huméral, des érosions étendues de l'extrémité supérieure de l'humérus et des lésions de la coiffe des rotateurs.

Lorsque les **coudes** sont atteints, les lésions ostéoarticulaires peuvent provoquer des déficits moteurs notamment lors de l'extension et la majoration du valgus physiologique avec un flessum.

L'atteinte des **genoux** peut être responsable de genu valgum et de flessum dans des formes avancées. Des kystes au niveau du creux poplité peuvent survenir à la suite de l'épanchement liquidien intra-articulaire.

Exceptionnellement, une **coxite rhumatoïde** peut se former et être responsable d'une mobilité de la coxofémorale très limitée avec une attitude vicieuse en flessum.

Le **rachis cervical** peut aussi être touché et plus souvent dans le cas de PR masculines, séropositives, érosives et nodulaires. L'atteinte concerne surtout la partie haute de ce segment. La mobilité est donc réduite et le segment devient douloureux, notamment lors de mouvements de rotation, de manifestations neurologiques sensitives et motrices des membres supérieurs et inférieurs, à cause d'une compression médullaire cervicale haute.

B. Manifestations extra-articulaires ou systémiques

Ces manifestations traduisent le caractère systémique de la maladie. Elles ne sont pas systématiques mais sont considérées comme un **facteur pronostique de sévérité** pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

1. Signes généraux

Lors des phases de poussées, **fièvre**, **perte de poids** peuvent survenir. L'**asthénie** est fréquente, d'origine multifactorielle et signe l'action des cytokines pro-inflammatoires au niveau systémique. A cause des arthralgies, les patients souffrent d'**insomnies** qui ont un impact au niveau psychologique.

2. Syndrome sec oculo-buccal

Un **syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire** est présent chez 10 à 30% des cas, avec en premier lieu des signes de xérophtalmie.

3. Nodules rhumatoïdes

Retrouvés chez 10 à 20% des patients avec positivité du FR et/ou ACPA, des nodules rhumatoïdes (Figure 19) peuvent survenir quelques années après la déclaration de la maladie. Ils ne sont pas spécifiques de la maladie (autres connectivites).

Ces nodules sont **indolores**, souvent mobiles mais parfois fixes, se logent au niveau **sous-cutané** et fréquemment sur la **face d'extension** des membres (avant-bras, doigts, pieds). Ces nodules peuvent aussi se loger sur les **viscères** surtout au niveau pleuropulmonaire et rarement ailleurs (œil, larynx, valve cardiaque, etc.).

Leur évolution est indépendante de l'activité de la PR : ils peuvent s'amplifier, s'ulcérer ou diminuer, s'améliorer ou s'aggraver suite à la prise de traitements de fond (notamment méthotrexate).

Concernant leur nature histologique, il s'agit de lésions hypodermiques profondes, formées d'une nécrose fibrinoïde collagénique d'éosinophile, associé à un infiltrat histiocytaire palissadique avec des cellules géantes, recouvert d'une zone de fibrose accompagnée d'une hypervascularisation et d'un infiltrat cellulaire polymorphe.



Figure 19 : Nodules rhumatoïdes sous-cutanés (43)

4. Manifestations pleuropulmonaires

Leur incidence est sous-estimée du fait que les patients ne présentent pas de symptômes et qu'elles soient difficilement visibles sur les images thoraciques initiales (anomalies visualisées dans 10% des cas). Elles peuvent être plus facilement visibles sur un scanner thoracique haute résolution chez des malades symptomatiques (toux, dyspnée, anomalies auscultatoires) qui révèlent des anomalies dans 20 à 50% des cas.

Les atteintes pleuropulmonaires possibles sont : **nodule rhumatoïde, pleurésie rhumatoïde, bronchiolite, pneumopathie organisée et pneumopathie interstitielle diffuse** qui est la plus fréquente des manifestations pleuropulmonaires (surtout chez les hommes et les fumeurs, potentiellement grave car associée à la surmortalité et à la diminution de l'espérance de vie). Le syndrome de Caplan-Colinet est une atteinte retrouvée chez des patients atteints par la PR et exposés à la poussière de silice.

5. Manifestations cardiovasculaires

Les atteintes cardiaques possibles sont : la **péricardite** (la plus fréquente et asymptomatique), la **myocardite**, les **troubles du rythme ou de la conduction** et les **endocardites**. Avant d'incriminer la PR comme responsable de ces manifestations, il est nécessaire au préalable de réaliser une enquête étiologique afin d'éliminer les autres causes possibles (infection virale, bactérienne ou mycobactérienne, autre connectivite, infarctus du myocarde, néoplasie).

La PR est considérée comme un **facteur de risque cardiovasculaire indépendant**. En effet, elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire avec un risque plus important de maladie coronarienne ou d'AVC que la population générale (évaluée à 50%). Ceci s'explique par : la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tabagisme, diabète de type 2 notamment), la formation d'athérosclérose accélérée du fait de l'inflammation chronique et les corticothérapies qui ont des conséquences cardiovasculaires néfastes. Face à cela, il est donc important d'évaluer et de contrôler l'ensemble des facteurs cardiovasculaires traditionnels, en considérant la PR comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, dont l'impact cardiovasculaire peut être limité en atteignant l'objectif de rémission ou de faible niveau d'activité de la maladie grâce à un traitement adapté.

6. Manifestations oculaires

Les atteintes oculaires possibles sont : la **scléromalacie perforante** (1% des cas) qui est l'atteinte la plus sévère, la **sclérite et l'épisclérite** (<5% des patients). Elles font intervenir les complexes immuns responsables de lésions de vascularite. Elles

touchent surtout les femmes, séropositive au FR et sont souvent indolores. Elles peuvent évoluer en **perforation sclérale**.

7. Manifestations hématologiques

De petites **adénopathies** superficielles, mobiles, sont présentes chez 20 à 30% des patients. Un **syndrome de Felty** est également possible : il s'agit d'une PR bien évoluée et nodulaire, séropositive au FR avec une splénomégalie et neutropénie à risque d'infections bactériennes. D'autres symptômes tels que des **ulcères cutanés** et une **hyperpigmentation cutanée** sont possibles.

Des cas de **leucémie à grands lymphocytes granuleux** ont également été recensés chez des patients atteints de PR : on y retrouve splénomégalie, neutropénie, anémie et/ou thrombopénie avec hyperlymphocytose. Cette atteinte est caractérisée par une prolifération lymphocytaire T ou NK et est stabilisée grâce au traitement de fond par méthotrexate.

8. Vasculite rhumatoïde

Les vascularites rhumatoïdes sont retrouvées dans de très rares cas de PR anciennes (<1% des patients). Elles affectent de **petits et moyens vaisseaux**. Histologiquement, un infiltrat de cellules mononuclées ou de PNN envahit la paroi vasculaire. Elle touche surtout les hommes, les fumeurs et les PR séropositives au FR et/ou ACPA

Elle se manifeste par des **signes cutanés** (purpura jusqu'à la nécrose), **signes neurologiques périphériques** (mononévrite, polynévrite) **et centraux**, **signes oculaires** (sclérite, épisclérite), **signes cardiaques** (péricardite, myocardite), **signes pulmonaires** (hémorragie alvéolaire), **signes digestifs** (ischémie mésentérique) et des **signes rénaux** (glomérulonéphrite).

C. Comorbidités et mortalité

A cause de l'**augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire** liée à la PR, il est essentiel de dépister et de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels et de maintenir une activité inflammatoire de la maladie la plus faible possible.

La PR est associée à un **sur-risque de développer certains cancers**. Les **lymphomes**, essentiellement malins non hodgkiniens, sont retrouvés deux fois plus souvent chez les personnes atteintes de PR que dans la population générale, surtout si la forme est active et sévère. Du fait d'une prévalence plus élevée de fumeurs, le risque de cancers **bronchopulmonaires** s'avère plus important dans le cas de PR par rapport à celui de la population générale. La prise d'anti-TNF α pourrait être responsable d'augmentation du risque de développement de **dysplasie** et cancer du **col de l'utérus**, ce qui impose des surveillances régulières. Au contraire, certains cancers sont plus rares dans le cas de PR que dans la population générale. C'est le cas, des cancers colorectaux s'expliquant par l'effet protecteur des AINS, et des cancers du sein probablement grâce au dépistage accru.

La PR est également associée à un **sur-risque infectieux** à cause de l'utilisation des csDMARDs, glucocorticoïdes et bDMARDs. Il s'agit le plus souvent d'infections bénignes des **voies aériennes supérieures, urinaires et cutanées** mais des infections sévères sont aussi possibles dans de plus rares cas (en cas de prises de

bDMARDs). Ces infections peuvent être bactériennes, virales, communautaires mais également opportunistes, et mycobactériennes (liée à la prise de bDMARDs : tuberculose depuis la mise sur le marché d'anti-TNF α , réactivation du VZV avec des zonas lors de prise d'inhibiteurs JAK). A cause de ce sur-risque infectieux important, une évaluation individuelle du risque infectieux, la vérification du carnet vaccinale et la mise en place de mesures de prévention, doivent être réalisées avant l'initiation de toute thérapie.

Une **diminution de l'espérance de vie de 5 à 10 ans** par rapport à la population générale est observée chez les personnes atteintes de PR surtout dans les formes actives et très sévères. Cela s'explique notamment par la surmortalité cardiovasculaire. La surmortalité chez ces patients pourrait être diminuée de nos jours grâce aux nouvelles stratégies thérapeutiques, dont le but est la rémission, associant des csDMARD (méthotrexate) et des bDMARD (tel que les anti-TNF α).

VII. Paramètres de suivi de la maladie

Durant la première année et jusqu'à l'atteinte de la rémission, ou à défaut, du faible niveau d'activité, une évaluation tous les **1 à 3 mois** est recommandée. Après la première année et lorsque l'objectif est atteint de façon prolongée, l'évaluation se fera tous les **3 à 6 mois**.

A. Suivi clinique

Le suivi clinique consiste en l'évaluation :

- De **l'activité de la maladie** : calcul du DAS28 à partir des paramètres cliniques et biologiques, dans le but de vérifier l'efficacité de la stratégie thérapeutique choisie ;
- Des **paramètres de tolérance** des traitements de fond ;
- De **l'état général** ;
- Des **manifestations extra-articulaires ou systémiques** ;
- Des **comorbidités** (cardiovasculaires, tumorales ou infectieuses)

Il est recommandé d'évaluer le **retentissement fonctionnel** grâce au Health Assessment Questionnaire (HAQ) tous les ans en complément du suivi clinique des critères composites articulaires d'activité. (44) (45)

B. Suivi biologique

Le suivi biologique est nécessaire pour l'évaluation de l'activité de la maladie, le dépistage ou le suivi des effets indésirables causés par les traitements, le dépistage ou le suivi des manifestations extra-articulaires et de certaines comorbidités.

Le suivi biologique consiste aux contrôles fréquents :

- De la **CRP** voire de la VS (activité de la maladie, certains EI, comorbidités, certaines manifestations extra-articulaires) ;

- De **l'hémogramme** (tolérance des traitements de fond et des AINS, manifestations extra-articulaires, comorbidités) ;
- Des **paramètres hépatiques** (tolérance des traitements de fond et des AINS, comorbidités),
- De la **fonction rénale** (tolérance AINS),
- De la **glycémie à jeun** (tolérance glucocorticoïdes),
- De **l'exploration des anomalies lipidiques** (tolérance de certains bDMARDs, des inhibiteurs de JAK et des glucocorticoïdes, comorbidités cardiovasculaires) (45).

C. Suivi radiographique

Le suivi radiographique consiste en la réalisation de **radiographies des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires** :

- Tous les 6 mois durant la première année,
- Ensuite tous les ans durant les trois premières années,
- Puis selon l'atteinte de l'objectif thérapeutique de rémission ou de faible niveau d'activité de la maladie et selon les répercussions structurales. (45)

Partie 2 : Prise en charge de la PR

I. Principes de la prise en charge

La PR nécessite le recours à un **rhumatologue** pour confirmer le diagnostic mais également pour planifier le traitement. Le rhumatologue organise la prise en charge thérapeutique et garantit le suivi de la maladie conjointement avec le médecin généraliste, qui est un acteur majeur dans la coordination du parcours personnalisé de soins et dans la prise en charge des comorbidités. (29)

Au cours de ces vingt dernières années, la prise en charge de la PR a énormément changé avec notamment l'avènement des biothérapies (bDMARDs et tsDMARDs), des nouvelles stratégies thérapeutiques et l'apparition de nouveaux concepts : le « contrôle serré » (tight control) et le « traitement précoce et par objectif » (treat to target). (46)

Malgré cette avancée, la PR reste une maladie incurable. Cependant, un traitement adapté et débuté le plus tôt possible (dès les premiers signes) va permettre de **stabiliser la maladie** notamment en réduisant (voire empêchant) les phases de poussées et en maintenant les phases de rémissions.

La prise en charge de la PR comporte **quatre aspects** :

- L'information du patient,
- Les traitements médicamenteux généraux et locaux,
- La réadaptation fonctionnelle,
- Le traitement chirurgical dans certains cas.

Selon les cas, ces moyens sont combinés de manière variable et nécessitent une coordination pluriprofessionnelle. (47)

A. Nouvelles recommandations de la SFR

La Société Française de Rhumatologie (SFR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) mettent régulièrement à jour leurs recommandations pour la prise en charge de la PR en se basant sur les données actualisées de la littérature afin de guider au mieux les différents acteurs intervenant dans la prise en charge et d'améliorer au maximum la qualité de vie, le pronostic fonctionnel et vital des patients atteints de PR. En 2016, l'EULAR a publié une mise à jour des recommandations concernant la PR et les arthrites récentes.

En 2018, la SFR a réactualisé ses dernières recommandations françaises datant de 2014 afin d'intégrer les nouvelles recommandations européennes et les dernières données issues de la littérature. Ces données portent sur le traitement de la PR (avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en cas de rémission), la prise en charge non médicamenteuse (rééducation et éducation thérapeutique) et la gestion des comorbidités associées.

L'objectif de ces nouvelles recommandations françaises est de couvrir tous les domaines de la prise en charge de la PR : diagnostic, traitement, suivi, gestion de la

rémission, prise en charge des comorbidités. Ces recommandations seront des **outils permettant d'orienter les professionnels** impliqués dans cette prise en charge : tout d'abord les rhumatologues mais aussi d'autres intervenants tels que le médecin généraliste, les autres professionnels de santé dont le pharmacien, les étudiants, les associations de patients et les autorités de santé. (44)

B. Objectifs de la prise en charge

Actuellement, la prise en charge de la PR vise à « cibler » des objectifs : il s'agit du nouveau concept de prise en charge « **treat-to-target** » ou « T2T » remplaçant la prise en charge conventionnelle. La prise en charge ciblée a prouvé sa supériorité par rapport à la prise en charge conventionnelle : proportion de rémission plus importante au bout d'un an, rémission plus fréquente et atteinte plus rapidement, amélioration du statut fonctionnel des patients, économies de coût de santé. (48) (49) (50) (51) Son résultat est partiellement conditionné par la précocité de son introduction. (51) (47)

L'objectif principal de cette prise en charge ciblée est :

- D'atteindre et de maintenir la **rémission clinique** (dans le cas de PR débutante) ou, à défaut, un **faible niveau d'activité** de la maladie (alternative dans le cas de PR établie ou ancienne avec d'importantes lésions structurales) ;
- Et d'offrir au patient la **meilleure qualité de vie** possible sur le long terme en limitant les symptômes, en prévenant les lésions structurales et en leur permettant de mener une vie sociale et professionnelle normale.

L'objectif sera modulé selon le mode de présentation de la maladie et son stade évolutif. (47)

La rémission clinique correspond à l'absence de signes et de symptômes d'activité inflammatoire significatifs en incluant les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et biologique (syndrome inflammatoire). Les données actuelles ont montré que l'obtention de la rémission clinique était au moins aussi pertinente que l'obtention de la rémission échographique. (44) La place de l'échographie reste floue sur le plan du diagnostic, du suivi et de l'évaluation de la réponse thérapeutique avec des données actuellement contradictoires. (51) (52) (53) (54)

Grâce à cette stratégie, des études ont montré que l'obtention de la rémission clinique ou, si cela n'est possible, d'un niveau d'activité faible, était associée à une progression structurale et à un handicap fonctionnel moindres. Des données ont également montré que la mortalité des patients diminuait si la rémission était obtenue précocement et de façon prolongée. (44) (51) (55)

Pour définir la cible thérapeutique (soit l'objectif de la prise en charge « T2T »), l'activité doit être quantifiée par des **scores reproductibles et validés** qui seront vus plus bas (cf critères d'évaluation de la PR). (51)

Le choix de l'objectif thérapeutique relève également d'une **décision partagée avec le patient**. L'établissement du **projet thérapeutique** doit être réalisé en fonction des traitements antérieurs reçus, des comorbidités et des risques liés au patient et aux médicaments. Chez les patients ne répondant pas à plusieurs lignes thérapeutiques, il sera plus adapté de viser une faible activité thérapeutique plutôt que la rémission.

Par contre, des objectifs thérapeutiques plus stricts seront préférés chez des patients présentant des comorbidités telles que des pathologies cardiovasculaires.

Le maintien de la rémission est primordial car il conditionne le suivi. Selon les recommandations de l'EULAR de 2016, la rémission est persistante lorsqu'elle est maintenue durant une période de 3 à 6 mois. Ainsi, le suivi du patient sera espacé une fois que la rémission persistante est obtenue. (28)

Afin d'aboutir à cet objectif, une **prise en charge globale pluridisciplinaire** est nécessaire. Différentes approches seront ainsi intriquées et complémentaires (pharmacologiques, physiques, psychologiques, socioprofessionnelles) (55).

C. Prise en charge globale et pluridisciplinaire (Figure 20)

Un nouveau principe a été abordé dans les nouvelles recommandations. Il s'agit de la prise en charge globale et pluridisciplinaire des patients atteints de PR (Figure 20). En effet, une prise en charge globale incluant les prises en charge médicamenteuses et non médicamenteuses doit être appliquée et adaptée à chaque malade. (55)

1. Professionnels impliqués

Le **médecin généraliste**, après avoir détecté une possible PR débutante, adresse le patient au rhumatologue.

Le **rhumatologue**, après avoir établi et confirmé le diagnostic, instaure le traitement de fond. Il sera le référent de la prise en charge du patient. Le rhumatologue en partenariat avec le médecin généraliste assure le suivi de la maladie, renouvellent les traitements et les ajustent. Ainsi, le rhumatologue et le médecin généraliste orchestrent ensemble la prise en charge du malade afin de proposer un accompagnement personnalisé et coordonné. (44)

D'autres professionnels de santé seront impliqués dans cette prise en charge tels que le médecin interniste, le biologiste, le radiologue en concertation avec d'autres spécialistes et professionnels paramédicaux et sociaux comme le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), le chirurgien orthopédiste, le médecin spécialiste de la douleur, l'ergothérapeute, le masseur-kinésithérapeute, l'infirmière, le podologue-pédicure, le podologue orthésiste, l'orthoprothésiste, l'assistante sociale.

Le suivi du patient impliquera d'autres spécialistes et professionnels de la santé selon les comorbidités du patient, les manifestations extra-articulaires et les éventuelles complications des traitements. (33)

2. Les interventions

Les **interventions non médicamenteuses** recouvrent l'éducation thérapeutiques, la gestion des comorbidités, les approches psychologiques, sociales et professionnelles, la prise en charge rééducative et chirurgicale.

Des **traitements physiques** pourront donc être proposés aux patients tels que la kinésithérapie, l'ergothérapie ou encore la pédicurie-podologie qui ont montré des bénéfices notamment fonctionnels aux malades atteints de PR. Des **orthèses** adaptées et des **aides techniques** pourront également être utilisés. Un **soutien psychologique** mais aussi **social et professionnel** pourra aussi être proposé selon les cas. Le patient devra également être informé de l'existence d'**associations** qui

pourront l'aider dès l'annonce du diagnostic. Selon le patient, cette prise en charge globale pourra se faire progressivement et à tout moment de la prise en charge. (44)

Le **pharmacien** aura un rôle majeur dans l'éducation thérapeutique du patient, dans la gestion des traitements et des effets indésirables des traitements.

Les comorbidités, les facteurs de risque et la prise en charge doivent périodiquement être dépistés et évalués. Le rhumatologue en sera responsable et organisera ces dépistages.

La **prise en charge du sur-risque cardiovasculaire** est indispensable. L'inflammation chronique et la prise de certains médicaments tels que les corticoïdes et les AINS sont responsables d'un risque cardiovasculaire élevé similaire aux patients diabétiques. Cette prise en charge doit être organisée par le rhumatologue qui en est le responsable. Elle comportera :

- L'évaluation du risque CV grâce au score Heart-SCORE® et le dépistage des facteurs de risque CV traditionnels (tabac, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité). Le niveau de risque permettra d'établir la cible thérapeutique du LDL cholestérol, la nécessité éventuelle d'un suivi par un cardiologue et la fréquence du dépistage. Environ 60% des patients atteints de PR présente des plaques carotidiennes, ce qui représente un facteur de haut risque CV. Dans ce cas, l'EULAR préconise l'utilisation de l'échographie doppler des troncs supra-aortique ;
- La prise en charge des facteurs CV traditionnels ;
- Le contrôle de l'inflammation grâce au traitement de fond.

Les traitements employés et la maladie peuvent être responsables de **complications**. Les patients atteints de PR présentent également un **risque infectieux, pulmonaire, néoplasique, digestif, ostéoporotique et de dépression** augmenté par rapport à la population générale. Pour prévenir ces risques, le **contrôle régulier de certains paramètres** dès le bilan initial doit être effectué tel que les dépistages néoplasiques, la recherche de foyers infectieux, la recherche de portage d'agent infectieux (dépistage tuberculose, infections urinaires hépatite B et C, VIH, EBV) et la vérification de l'état buccodentaire. Il est primordial que les patients atteints des PR soient à jour dans leur vaccination. Ces dépistages peuvent être soit réalisés par le rhumatologue au cours de ses consultations, soit fait en partie par une infirmière spécialisée, soit se dérouler au sein d'hôpitaux ou cliniques.

La prise en charge doit être associée à des **conseils d'hygiène de vie** qui seront vus dans la dernière partie. Ces conseils ont un effet bénéfique sur la maladie et sur les comorbidités (risque cardiovasculaire notamment). (34)

Le choix et l'adaptation thérapeutique doivent inclure d'autres éléments que la mesure de l'activité de la maladie telle que la progression structurale, les maladies associées, la tolérance de traitements mais aussi l'adhésion et l'avis du patient.

Il est en effet essentiel que le **patient adhère au projet thérapeutique** de façon à assurer une observance optimale et une implication persistante dans sa propre prise en charge médicamenteuse et non-médicamenteuse. Il est recommandé que **l'évaluation de l'adhésion** se fasse à chaque consultation. Une intervention spécifique, telle qu'une séance dans le cadre de l'éducation thérapeutique ou encore un entretien motivationnel, pourra être menée en cas de repérage de non-adhésion.

L'évaluation de la tolérance des médicaments est importante dans le choix et l'adaptation des thérapeutiques car c'est un composant capital dans l'adhésion médicamenteuse. Il est également primordial que toutes les caractéristiques du patient soient considérées dans la décision thérapeutique : comorbidités, désir de grossesse, etc. Les comorbidités peuvent potentiellement impacter le choix de l'objectif thérapeutique et la réponse thérapeutique par des interactions physiopathologiques entre les différentes maladies associées, une influence sur l'évaluation de l'activité de la PR par le patient ou encore par une polymédication. (56) Malgré une stabilisation de la maladie avec une faible activité, la PR peut progresser sur le plan structural. Il est donc nécessaire de **surveiller et de considérer les lésions radiographiques** lors des décisions thérapeutiques. (44)

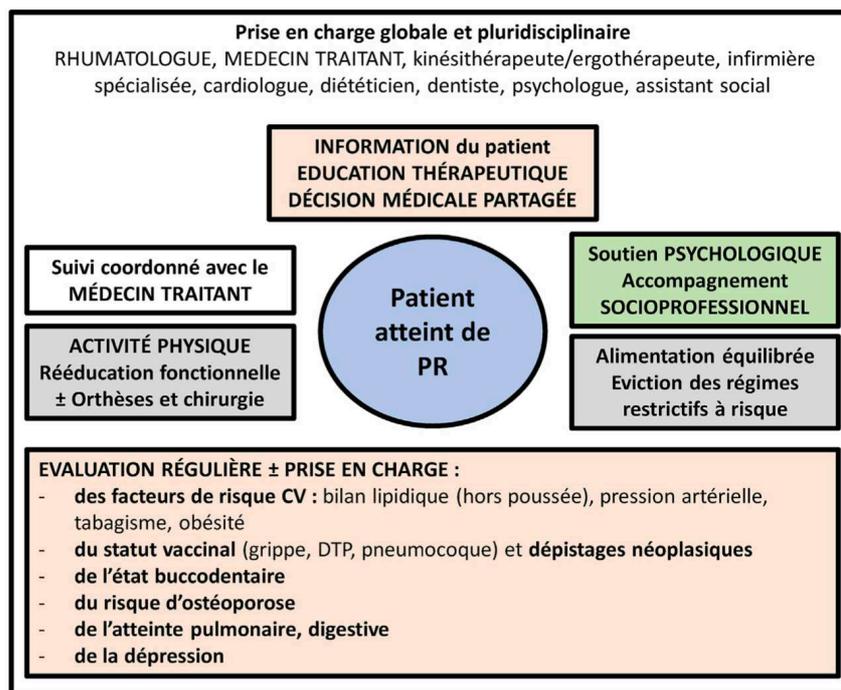


Fig. 4. Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Vaccins diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP) tous les 10 ans, grippe annuelle, pneumocoque tous les 5 ans. Le reste du calendrier vaccinal est identique à celui de la population générale.

Figure 20 : Prise en charge globale de la PR (44)

II. Critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde

Comme vu précédemment, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire touchant les articulations qui sont le siège de synovite avec pour conséquences des atteintes structurales, des incapacités et une altération de la qualité de vie. Afin d'éviter ou de minimiser ces conséquences, une stratégie thérapeutique adaptée, reposant sur le traitement par objectif (treat to target) et le contrôle serré (tight control), est nécessaire. (46) (57)

Pour ce faire, **l'évaluation de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement** sont nécessaires. Ces évaluations sont basées sur un outil de mesure objectif et standardisé. L'activité de la PR ne pouvant être évalué par un seul critère, qu'il soit clinique ou biologique, des **outils de mesures composites basés sur plusieurs éléments cliniques et/ou biologiques** ont été mis au point. Grâce à ces outils, les risques d'erreur sont évités et une évaluation objective des patients en pratique courante est possible. Actuellement, la prise en charge thérapeutique des patients se

base sur l'obtention d'une réponse en maximum 3 mois et sur l'atteinte de l'objectif thérapeutique en maximum 6 mois. L'objectif est défini comme étant la rémission (surtout dans le cas de PR récente) bien que plusieurs définitions de la rémission coexistent : de la plus stricte étant la rémission ACR-EULAR 2011 boléenne ou SDAI jusqu'à la rémission DAS28 qui est la plus permissive. Pour les PR difficiles à stabiliser, l'objectif à atteindre sera plutôt un faible niveau d'activité (46).

A. Définition de critères ou scores composites d'activité de la PR

En pratique courante, il est important que **l'activité inflammatoire** de la PR puisse être évaluée grâce à un outil de mesure, c'est-à-dire un score composite standardisé et validé, de façon la plus régulière et complète possible. (46) (58) Cette mesure de l'activité sera une **aide** importante pour le rhumatologue à la **décision thérapeutique** et un **moyen de suivi de la maladie** au cours du temps.

Le DAS28 est un score dérivé du DAS, qui a été le premier score composite d'activité de la PR. En effet, le DAS 28 a été simplifié par rapport au DAS en incluant moins d'articulations à évaluer dans le calcul final (28 au lieu de 44). Le DAS28 est le score le plus utilisé en pratique courante. Ces deux scores nécessitent un calculator c'est-à-dire un algorithme complexe. Ainsi, d'autres scores plus simples ont été développés : tout d'abord le **SDAI** puis sa version simplifiée le **CDAI** (indice purement biologique).

En fonction de tous ces résultats, les patients sont classés en trois catégories : non répondeurs, répondeurs modérés, bons répondeurs. Le rhumatologue pourra ainsi prendre la décision de maintenir ou alors de changer de traitement.

Disease Activity Score 28 ou DAS28 (indice clinico-biologique) (Figure 21) :

Le DAS 28 (Figure 21) est le score **le plus fréquemment utilisé** pour mesurer l'activité de la PR notamment en pratique courante. (59) Il inclue le nombre d'articulations gonflées (NAG28) et le nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations (NAD28), la vitesse de sédimentation (VS) et la santé globale (EVA de 0 à 10). Le DAS28 est calculé par une formule complexe. Il existe également une autre formule utilisant la CRP au lieu de la VS.

Une **activité élevée** est définie par un DAS28 supérieure à 5,1, une **activité modérée** par un DAS28 entre 3,2 et 5,1, une **faible activité** par un DAS28 inférieur ou égal 3,2 et une **rémission** par un DAS28 inférieur à 2,6. (46)

Pour évaluer l'activité de la PR, il est nécessaire d'intégrer les différentes composantes du critère composite utilisé et aussi la présence de synovites ou de téno-synovites au niveau des articulations se situant sous le genou et qui sont dans le cas du DAS28 non prises en compte. Ainsi, l'inconvénient du DAS28 est qu'il est surestimé car il ne prend pas en compte ce dernier critère. La définition de la rémission est donc plus permissive avec le DAS28 (et donc moins stricte) qu'avec le SDAI ou CDAI. (51) (60)

Simplified Disease Activity Index ou SDAI (indice clinico-biologique) (Figure 21):

Ce score est un outil **plus simple que le DAS** car aucun calculator n'est nécessaire. Il est obtenu par la **somme de 5 facteurs** : NAD28, NAG28, CRP (en mg/dL), la santé

globale (EVA activité globale 0 à 10) évaluée par le patient et la santé globale (EVA activité globale 0 à 10) évaluée par le médecin. Le SDAI va de 0,1 à 86.

Une **activité élevée** est définie par un SDAI supérieur à 26, une **activité modérée** par un SDAI entre 11 et 26, une **faible activité** par un SDAI inférieur ou égal à 11 et une **rémission** par un SDAI inférieur ou égal à 3,3. (46)

Clinical Disease Activity Index ou CDAI (indice clinique) (Figure 21) :

Ce score est **dérivé du SDAI**. Il utilise **les mêmes éléments** que le SDAI à l'exception du taux de CRP : NAD28, NAG28, la santé globale (EVA activité globale 0 à 10) évaluée par le patient et la santé globale (EVA activité globale 0 à 10) évaluée par le médecin. **Aucun élément biologique** n'est donc nécessaire pour calculer le CDAI.

Il va de 0 à 76. Une **activité élevée** est définie par un CDAI supérieur à 22, une **activité modérée** par un CDAI entre 10 et 22, une **faible activité** par un CDAI inférieur ou égal à 10 et une **rémission** par un CDAI inférieur ou égal à 2,8. (46)

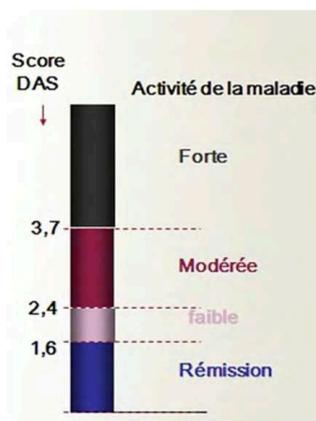


FIGURE 1 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS

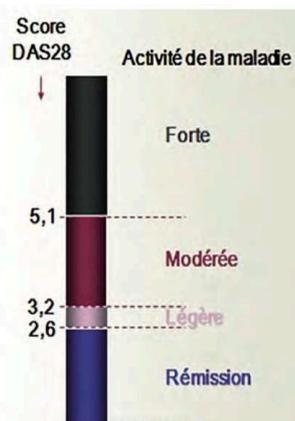


FIGURE 2 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS28

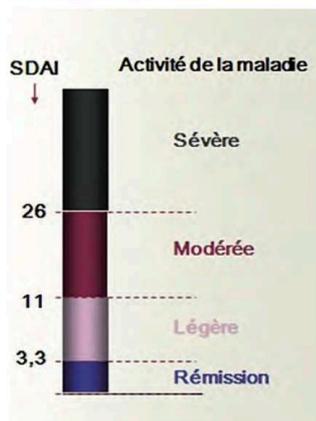


FIGURE 3 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON SDAI

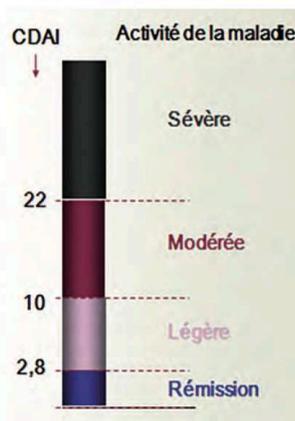


FIGURE 4 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON CDAI

Figure 21 : Les différents niveaux d'activité de la PR selon les critères ou scores composites (35)

B. Définition de la réponse thérapeutique

Afin de prédire la persistance de la réponse thérapeutique voir la rémission, l'EULAR a élaboré des critères de réponse validés basés sur le DAS et le DAS28. Ces critères de réponse intègrent un **changement significatif** au cours du temps et un certain **niveau de faible activité** atteint par le patient. Selon des études, ces critères de réponse sont associés à l'amélioration globale et à la progression structurale. Il existe donc différents niveaux de réponse (Tableau 5) en fonction de l'évolution du DAS ou DAS28 à deux périodes différentes, Jn et J0. Plus la différence entre les résultats des DAS est grande, mieux est la réponse. (46)

Critères de réponse EULAR.

DAS actuel	DAS28 actuel	Amélioration du DAS par rapport à J0		
		> 1,2	> 0,6 et < 1,2	≤ 0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	Bon répondeur		
> 2,4 et ≤ 3,7	> 3,2 et ≤ 5,1	Répondeur modéré		
> 3,7	> 5,1	Non répondeur		

Tableau 5 : Critères de réponse de l'EULAR en fonction de la différence DAS ou DAS28 de J0 et Jn (46)

L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être évaluée par des indices d'activité clinicobiologique (ex. DAS 28) mais également par d'autres types de scores tels que les échelles d'incapacité fonctionnelle (ex. HAQ) et des scores radiologiques (ex. Sharp) (61)

Le score HAQ (Health Assesment Questionnaire) est un auto-questionnaire souvent utilisé du fait de son utilisation facile et reproductible. Il s'agit d'une échelle permettant d'évaluer la qualité de vie et la capacité du patient à réaliser des gestes du quotidien. Ainsi, ce score sera basé sur huit domaines qui seront évalués par deux ou trois questions. En fonction des difficultés ressenties par le patient, la question sera cotée de 0 à 3 (0 pour aucune difficulté, 1 pour quelques difficultés, 2 pour beaucoup de difficultés et 3 pour impossibilité). La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués. Ce score varie donc entre 0 et 3. Un score proche 2 est signe de PR très active. (62)

C. Définition de la rémission

Le but principal du traitement de la PR est la rémission, c'est à dire **l'absence d'activité de la maladie**, ou à défaut, **un faible niveau d'activité** dans les cas où la rémission ne peut être obtenue (44)(58). L'emploi de critères chiffrés, non équivalents entre eux, permet de définir les objectifs thérapeutiques que sont la rémission et le faible niveau d'activité. Plusieurs versions persistent pour trouver une définition de la rémission et du faible niveau d'activité :

- La **rémission ACR/EULAR 2011** pouvant être **booléenne** et/ou basée sur le **SDAI** sont des critères strictes et difficile à obtenir ;
- **Le DAS28** est un critère plus permissif ;
- **Le CDAI** peut également être utilisé et donne des résultats très comparables au SDAI. (46) (44) (63)

Ainsi, l'EULAR et l'ACR ont retenu les critères plus stricts suivants pour définir la rémission (Tableau 6) :

- **Rémission ACR/EULAR 2011 dite booléenne** : selon cette version, la rémission est atteinte si le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'EVA activité et CRP [en mg/dL] sont tous ≤ 1
- **SDAI** : rémission si $SDAI \leq 3,3$; faible niveau d'activité si $3,3 < SDAI \leq 11$ (44)
- **CDAI** : rémission $CDAI \leq 2,8$; faible niveau d'activité si $2,8 < CDAI \leq 10$
- **DAS28** : rémission si $DAS28-VS < 2,6$; faible niveau d'activité si $2,6 \leq DAS28-VS \leq 3,2$ (44) (64) (63)

Tous ces critères composites comprenant un indice articulaire, peuvent être employés pour le **suivi des patients** atteints de PR. L'évaluation de l'activité de la maladie devra tout d'abord se baser sur ces critères composites comprenant les différentes composantes du critère composite utilisé mais aussi la présence de synovites ou ténosynovites au niveau des articulations non prises en comptes par tous les critères notamment celles comprise sous le genou (ex : articulations des pieds). (44) (65) (66)

Dans le cas de **PR récente traitée par DMARD synthétique conventionnel (csDMARD)**, les critères les plus adaptés sont les définitions EULAR/ACR de rémission (booléenne et SDAI) car le critère de rémission DAS28 est corrélé à une progression radiographique. Par contre, les critères de rémission EULAR/ACR ne seront pas à privilégier dans le cas de **PR ancienne destructive ou en présence de comorbidités** (arthrose, fibromyalgie, pathologie responsable d'un syndrome inflammatoire biologique, etc.) interagissant avec l'évaluation de l'activité car ces critères seront difficiles à atteindre.

Il existe un cas particulier pour lequel l'évaluation de la réponse clinique sera plus adaptée avec le DAS28 : les **patients traités par inhibiteur de voie de l'IL6**. En effet, ce score laisse une place importante au syndrome inflammatoire qui diminue de façon quasi-constante grâce à l'effet biologique de l'inhibition de l'IL-6. (44) (67)

DAS44	DAS28	CDAI	SDAI	Booléenne
$DAS44 < 1,6$	$DAS28 < 2,6$	$CDAI \leq 2,8$	$SDAI \leq 3,3$	≤ 1 articulation gonflée + ≤ 1 articulation douloureuse + ≤ 1 mg/dL de CRP + $\leq 1/10$ sur EVA globale du patient

Tableau 6 : Les différentes définitions de la rémission (46)

III. Organisation de la prise en charge

L'avis du **rhumatologue** est nécessaire pour diagnostiquer la maladie, préciser l'activité et l'extension des lésions, et instaurer un traitement de fond.

Une fois le diagnostic confirmé, **un traitement de fond adapté** doit rapidement être initié car tout d'abord il permet une rémission clinique et biologique mais il conditionne aussi l'évolution à long terme de la PR (prévention des destructions articulaires). On parle d'urgence thérapeutique. (43)

La prise en charge des patients nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une **décision médicale partagée** au cours de laquelle l'objectif (**rémission** ou **faible niveau d'activité**) et le projet thérapeutique seront définis. (44) Tant que l'objectif n'est pas obtenu, un **suivi rapproché** (tight control) et des **ajustements médicamenteux** répétés sont nécessaires (Figure 22).

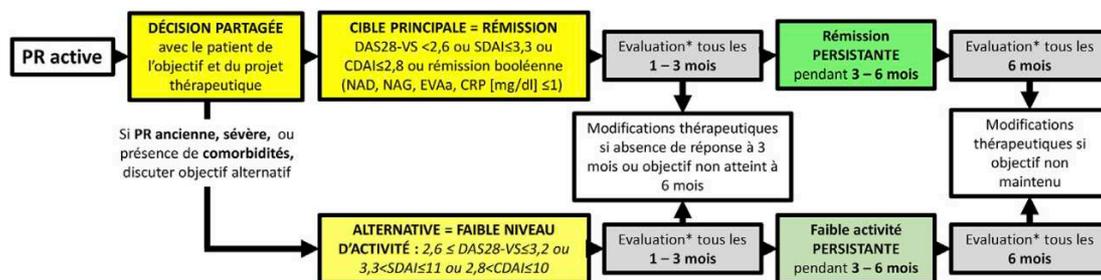


Figure 22 : Organisation de la prise en charge thérapeutique (44)

IV. Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la PR est régie par un **arbre décisionnel** très précis (Figure 23).

Les **critères à considérer pour le choix ou l'adaptation thérapeutique** le ou la plus adapté sont : l'activité de la PR, la sévérité de la maladie (handicap évalué par l'échelle HAQ et/ou les lésions / progressions structurales visualisables à l'imagerie et/ou les manifestations systémiques), le terrain du patient (comorbidités, tolérance, médicaments déjà utilisés, contre-indications, adhésion et avis du patient). (68) (61)

Toute initiation ou adaptation de traitement se fera toujours par un **rhumatologue** et souvent à l'hôpital. (69)

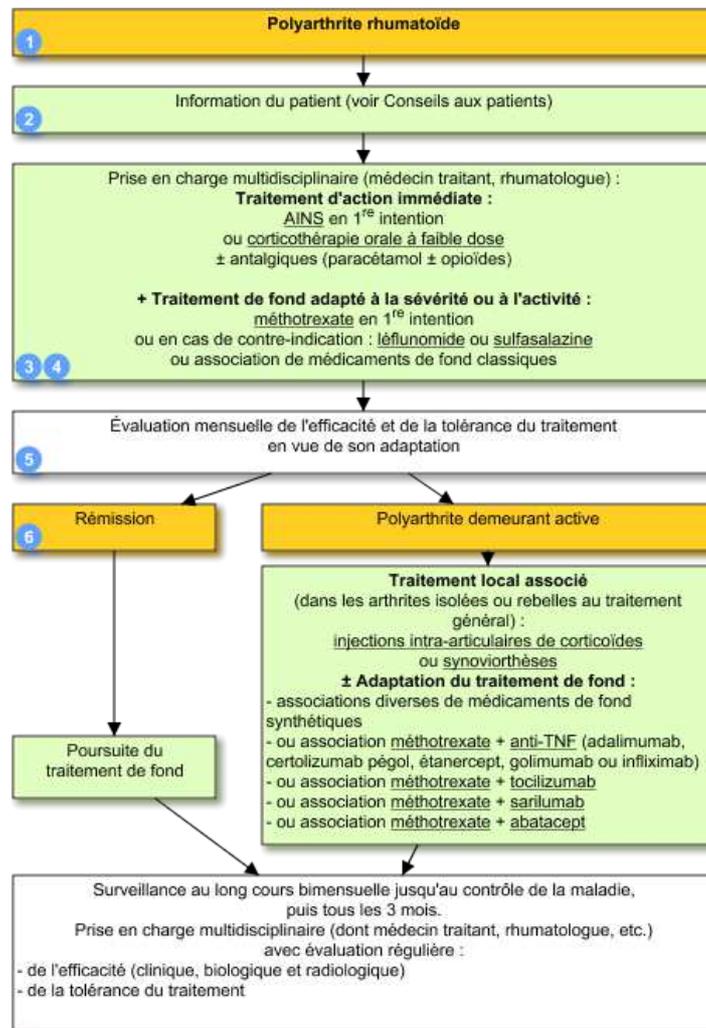


Figure 23 : Tableau décisionnel de la stratégie thérapeutique d'une PR active (61)

A. Présentation des thérapeutiques

Le traitement médicamenteux de la PR combine deux types de thérapeutiques.

Tout d'abord, **les thérapeutiques à visée symptomatique** permettant principalement de soulager instantanément la douleur et de gérer les phases de crise dans l'attente de l'efficacité des traitements de fond. En plus du repos, ce type de thérapeutique comprend des antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes.

Ensuite, **les traitements dits de fond** qui ont énormément évolué au cours de ces dernières années. On retrouve les **csDMARDs** qui sont les traitements de fonds conventionnels synthétiques, et les biothérapies représentées par les thérapies ciblées biologique (**bDMARDs**) et synthétiques (**tsDMARDs**). Les traitements de fond sont capables d'agir favorablement sur l'évolution clinique et radiologique de la PR mais également sur les signes extra-articulaires ou biologiques. Au départ, ces molécules n'avaient pas été élaborées pour le traitement des maladies auto-immunes. Employées de manière expérimentale, leur utilisation a souvent été issue du hasard. Plusieurs mois (3 à 4 mois) sont nécessaires avant que se manifestent l'activité des traitements de fonds, à l'exception du méthotrexate qui agit plus rapidement. Du fait de cet effet retardé, il est donc nécessaire d'associer à ce traitement de fond un traitement symptomatique (antalgiques, AIS et AINS). Ces traitements de fond ont

montré leur efficacité à court et moyen terme. Cependant, à long terme, leur efficacité notamment sur les lésions articulaires reste incertaine. Des changements de thérapeutiques sont donc nécessaires au cours de temps. (47)

Face à cette polymédication, le pharmacien jouera un rôle important dans la gestion du traitement par le patient, la détection d'interactions médicamenteuses, la gestion des effets indésirables et dans le contrôle de l'automédication et de l'observance du traitement.

B. Choix du traitement

1. 1^e ligne (Figure 24)

Après le diagnostic de PR confirmé, un **traitement de fond** doit être initié le plus précocement possible si la maladie persiste depuis plus de 6 semaines.

En première intention, après avoir vérifié l'absence de contre-indications et en tenant compte des précautions d'emploi, il est recommandé d'instaurer un traitement de fond par **méthotrexate (MTX)**. Il s'agit du csDMARDs (conventional systemic Disease-modifying antirheumatic drugs ou traitement de fond synthétique conventionnel) de référence.

Le MTX a confirmé son efficacité sur le contrôle de l'activité de la maladie et sa capacité à diminuer la progression des lésions structurales dans la PR. Il a été employé en tant que traitement de référence et combiné au bDMARDs ou aux tsDMARDs (inhibiteur de JAK) dans le cadre du développement de ces thérapeutiques dans la PR. Il a aussi prouvé son impact positif sur la diminution de la surmortalité globale et cardiovasculaire des patients polyarthritiques. Sa tolérance est satisfaisante et son coût modéré.

En alternative au MTX, d'autres molécules ont montré leur efficacité sur le contrôle de l'activité de la maladie et la diminution de la progression des lésions structurales dans la PR et peuvent être employées en cas de contre-indication, de précaution d'emploi ou d'intolérance précoce au méthotrexate. Il s'agit du **Léflunomide** et de la **Sulfasalazine**.

Tant que la maladie est active, le **suivi du patient doit être rapproché** (« tight control » : 1 à 3 mois). En cas d'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement de fond ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le clinicien devra avoir recours à un ajustement thérapeutique : initiation d'un traitement de fond de deuxième ligne en monothérapie ou combiné au MTX, initiation ou ajustement d'une corticothérapie générale à faible dose, réalisation d'infiltrations intra-articulaires de glucocorticoïdes, ajustement du traitement symptomatique par AINS et/ou antalgiques. (29) (44)

L'**hydroxychloroquine** peut être utilisé en combinaison avec d'autres csDMARDs dans la PR d'autant plus qu'il semblerait avoir un effet bénéfique métabolique et cardiovasculaire chez les patients atteints de PR. Cependant, son utilisation en monothérapie n'est pas recommandée dans la PR du fait de sa faible efficacité clinique et de l'absence d'efficacité structurale.

Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond synthétique conventionnel, la prescription d'une **corticothérapie** orale (traitement symptomatique pouvant être

considéré comme un traitement de fond) ou injectable en supplément est possible à une dose cumulée faible et doit être arrêtée progressivement et le plus tôt possible (période maximale de 6 mois). (44) (70)

2. 2^e ligne et lignes ultérieures (Figure 24)

En cas de réponse insuffisante (absence d'amélioration suffisante à 3 mois ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois) ou d'intolérance au MTX, le traitement de 2^e ligne et plus est de rigueur. La stratégie d'optimisation dépendra de la **présence ou non de facteurs de mauvais pronostic** (atteinte ou progression structurale, taux élevé de FR et d'ACPA ≥ 3 N, activité clinique et/ou biologique élevée) ou de facteurs de mauvaise réponse thérapeutique (échec de minimum 2 csDMARDs) qui sont des facteurs de risque de progression structurale.

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une **rotation** pour un autre csDMARD (leflunomide, sulfasalazine) ou alors une **association de csDMARDs** (méthotexate, léflunomide, sulfasalazine) est possible. L'association à une **corticothérapie**, telle que pour la 1^e ligne de traitement, est possible afin d'aider au contrôle plus rapide de l'activité de la maladie. En cas de réponse insuffisante ou de contre-indication à ceci, une **thérapie ciblée biologique** (bDMARDs) ou **synthétique** (tsDMARDs) est envisageable. (44) (42) Dans le cas d'arrêt du MTX pour cause d'intolérance avant 3 mois de traitement, on privilégiera un changement de csDMARD (LEF, SSZ) à l'instauration d'une thérapie ciblée. (44)

En présence de facteurs de mauvais pronostic, une **thérapie ciblée biologique** (bDMARDs) ou **synthétique** (tsDMARDs correspondant aux inhibiteurs JAK) peut être ajoutée.

Toutes les thérapies ciblées (bDMARDs et tsDMARDs) peuvent être utilisées en cas de facteurs de mauvais pronostic : aucune hiérarchie préférentielle n'est établie du fait de la rareté des données comparatives et de l'inexistence de facteurs prédictifs de réponse. Parmi les thérapies ciblées, il est tout de même recommandé de privilégier l'utilisation de **bDMARDs en deuxième ligne** car nous disposons de plus long recul d'utilisation et de données de tolérance à long terme issues des registres. Cependant, les données concernant la tolérance des tsDMARDs sont tout de même rassurantes(44) (71) (72) (44)

Les **bDMARDs** ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en deuxième ligne ou en lignes suivantes sont : les anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept et ses biosimilaires, golimumab, infliximab et ses biosimilaires), les anti-IL6R (sarilumab et tocilizumab) et le CTLA4-Ig (abatacept). En cas de contre-indications aux bDMARDs précédemment cités, l'anti-CD20 (rituximab) et ses biosimilaires peuvent être employés.

Les **tsDMARDs** ou inhibiteurs de JAK ayant l'AMM dès la deuxième ligne ou en lignes suivantes sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles de JAK1/JAK2 (baricitinib) ou JAK1/JAK3 (tofacitinib) ou JAK1 (upadacitinib, filgotinib).

Les bDMARDs et les tsDMARDs doivent être associés au méthotrexate et leur emploi en monothérapie n'est réservé qu'aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. La thérapie ciblée peut également être

associée au LEF ou à la SSZ, si le MTX est contre-indiqué ou non toléré. (29) (44) (70)

En cas d'échec d'une première thérapeutique ciblée biologique (bDMARDs) ou synthétique (tsDMARDs), une autre thérapeutique ciblée doit être employée. En cas d'échec primaire à une thérapie ciblée, autrement dit en absence d'amélioration suffisante à 3 mois ou d'atteinte de la cible thérapeutique à 6 mois, il semble plus adapté de changer de mécanisme d'action. (44) (73) (74) (75)

Selon la commission de la HAS, les nouvelles molécules synthétiques ciblant les JAK (tsDMARDs) doivent être privilégiées en 3^e ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie).

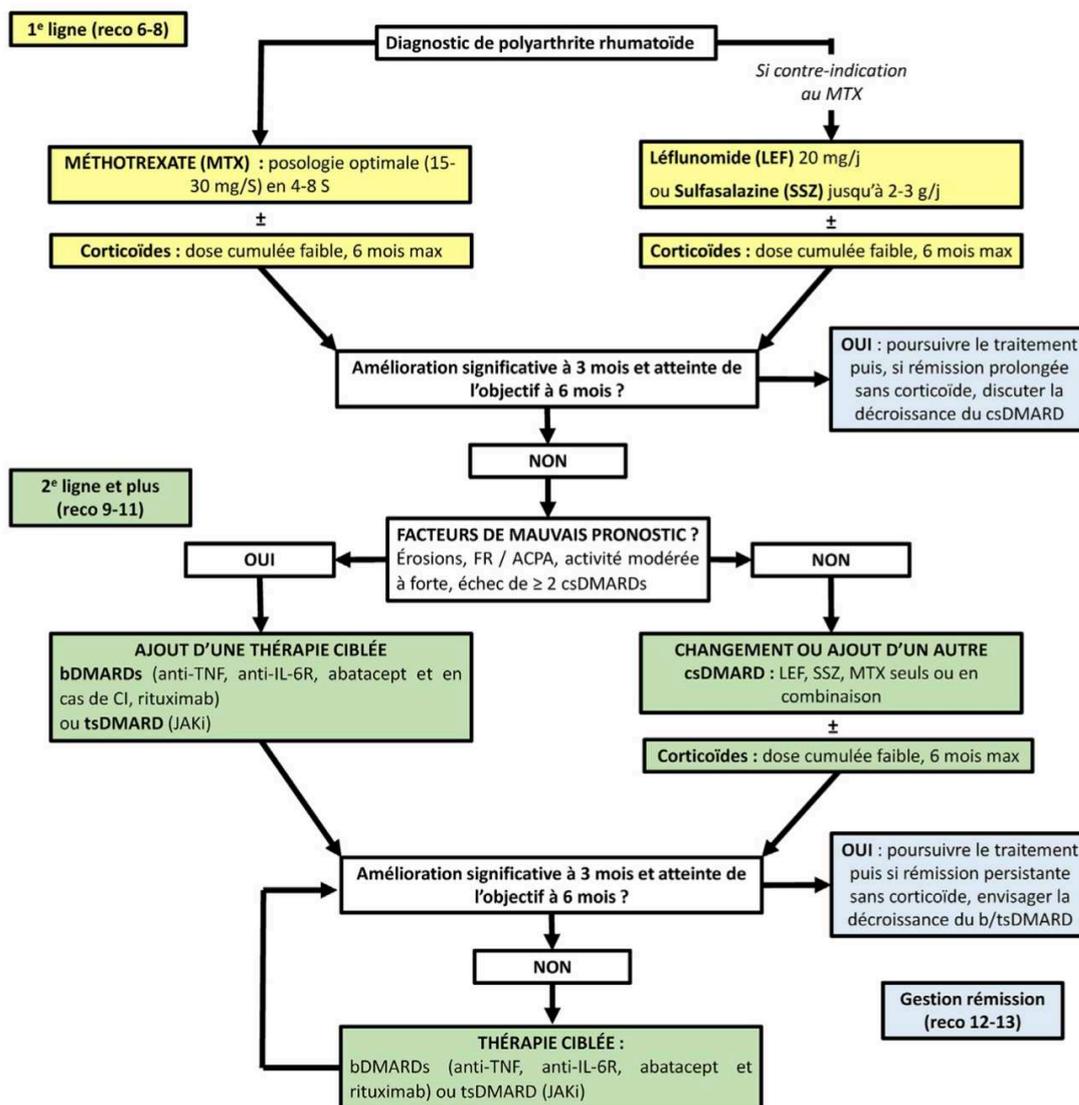


Figure 24 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR (44)

C. Gestion de la rémission persistante

1. Décroissance thérapeutique

Lorsque la rémission est persistante sur une période minimale de 6 mois, une **réduction thérapeutique progressive** peut être envisagée.

Avant toute régression des traitements de fond, la **corticothérapie orale** devra être progressivement arrêtée ou diminuée à une dose minimale inférieure ou égale à 5 mg par jour si l'arrêt total ne peut se faire.

Toute initiative de décroissance du **bDMARD** doit faire l'objet d'une décision médicale partagée avec le patient. La décroissance de bDMARD est à privilégier à l'arrêt brutal car cela expose à un risque de récurrence évolutive de la PR pouvant être associé à une progression des lésions structurales.

Si la rémission est persistante après la décroissance du bDMARD, une stratégie de décroissance du **csDMARD**, décidé en commun accord avec le patient, est envisageable : diminution de la dose ou espacement des prises du MTX. (29) (76)

2. Suivi rapproché ou Tight control

Il est primordial qu'un **suivi rapproché (contrôle rapproché ou tight control)** coordonné par le rhumatologue soit assuré afin d'**atteindre plus rapidement et plus fréquemment la rémission clinique** qu'un suivi classique, et d'**ajuster au besoin le traitement**. (77) (78) (79)

L'inflammation et la destruction pouvant être considérées comme deux éléments indépendants, il n'est pas rare que la maladie poursuive sa progression au niveau structural malgré une rémission clinique. De ce fait, il est important de **réitérer les radiographies avant et pendant la décroissance thérapeutique** dans le but de vérifier l'absence d'évolution des lésions radiographiques. (44) (76)

Il est recommandé d'avoir un **suivi tous les 1 à 3 mois** (mensuel en cas de niveau d'activité important) jusqu'à l'atteinte d'une rémission (ou faible niveau d'activité) prolongée durant 3 à 6 mois. Ensuite, le suivi pourra être réalisé **tous les 6 mois**. (44)

Une amélioration significative se présentant à 3 mois est considérée comme la première composante de la réponse thérapeutique et sera estimée par la variation du critère composite utilisé comme vu précédemment. (44)

L'ensemble des paramètres de suivi ont été abordé dans la partie 1.

V. Traitements symptomatiques ou d'action immédiate

Ce qui constitue les traitements symptomatiques est :

- Le repos des articulations fragilisées
- L'emploi simultané d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques
- La corticothérapie.

A. Les antalgiques

Les antalgiques occupent une place centrale dans la stratégie thérapeutique de la PR. Ils soulagent presque instantanément la douleur. Le patient gère lui-même la prise des antalgiques lorsque la douleur se manifeste. Les antalgiques sont classés en 3 paliers en fonction de leur puissance.

En première intention, il est recommandé d'utiliser le **paracétamol** qui est l'antalgique de référence. Sa posologie est de 3 à 4g par jour, répartie en 3 à 4 prises par jour avec un intervalle de 4 à 6h entre chaque prise. Il n'existe pas d'effets indésirables notables avec le paracétamol, mis à part un risque d'hépatotoxicité potentiellement létal en cas de surdosage. Une augmentation du risque d'hypertension a été rapportée en cas de prise régulière, tel que dans les indications rhumatologiques.

En cas de réponse insuffisante, les antalgiques de palier II (dérivés morphiniques) peuvent être employés : **codéine ou tramadol**. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association au paracétamol (Tableau 7). Les dérivés morphiniques ont une action directe sur le système nerveux en court-circuitant le trajet nerveux de la douleur. Ils doivent être utilisés avec précautions car ils peuvent provoquer de nombreux effets indésirables : somnolence, vertige, constipation, dépression respiratoire.

Les antalgiques de palier III (dérivés morphiniques) n'ont pas vraiment leur place dans la stratégie thérapeutique de la PR car ils sont peu efficaces et mal tolérés. (2) (47)

	Principe actif seul	Association au paracétamol
Paracétamol	Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®, Paracétamol générique	
Codéine		Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Klipal codéiné®, Paracétamol/Codéine générique
Tramadol	Contramal®, Topalgic®	Ixprim®, Zaldiar®

Tableau 7 : Principaux antalgiques utilisés dans la PR (2)

B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

1. Généralités

Les AINS disposent d'une **action antalgique de palier I** et d'une **action anti-inflammatoire**. Leurs effets se manifestent rapidement en quelques heures à quelques jours. (2)

Un grand nombre d'AINS (Tableau 8) sont recommandés **en 1^e intention** en tant que traitements d'action immédiate lors des poussées de la maladie, en complément de la corticothérapie et du traitement de fond. Les AINS réduisent la douleur et la tuméfaction au niveau des articulations (effet anti-œdémateux), et diminuent l'impotence fonctionnelle et la raideur, sans avoir d'impact sur l'évolution de la maladie et l'évolution de la destruction articulaire. (61) Leur emploi ne s'explique donc que lors des phases symptomatiques de la maladie. Les AINS à libération prolongée sont privilégiés car ils assurent une meilleure couverture durant la nuit jusqu'au « dérouillage » matinal. Certains AINS (par exemple, piroxicam) ne peuvent être prescrits qu'en 2^e intention à cause de toxicité particulière. (80)

A cause de leur iatrogénie non négligeable et d'un échappement thérapeutique à long terme, leur utilisation doit se faire sur la **période la plus courte possible** et à une **dose minimale efficace** et avec beaucoup de précaution. (Figure 32) (2)

Les patients atteints de PR étant souvent âgés et polymédicamentés, il faudra être très **vigilant par rapport à leur fonction rénale et hépatique**.

Il faudra prévenir le patient d'**éviter toute automédication** avec des AINS vendus en libre accès (ibuprofène) qui risquent de potentialiser les effets indésirables des AINS prescrits par le médecin.

L'action anti-inflammatoire s'explique par l'**inhibition des cyclo-oxygénases (COX)** qui sont des enzymes catalysant la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine (PG) (Figure 31). Il existe deux types de COX :

- COX-1 : physiologique, elle permet la synthèse de PG protectrices dans différents tissus (estomac, rein, vaisseaux) ;
- COX-2 : suite à un stimulus inflammatoire, elle produit des PG précurseurs de l'inflammation.

De nombreux AINS sont utilisés dans la PR (Figure 25). Il existe **deux classes d'AINS** :

- Les inhibiteurs de COX-1 et COX-2 : représentés par les **AINS « classiques »** (salicylés, pyrazolés, indoliques, arylcarboxyliques, fénamates, oxicams). A cause de l'inhibition du COX-1 physiologique, ils provoquent une importante iatrogénie : toxicité digestive (notamment ulcération gastrique), risque hémorragique, toxicité rénale.
- Les inhibiteurs de COX-2 : représentés par les **Coxibs**. Plus sélectifs, ils ont été produits dans le but de réduire les effets indésirables des AINS. Néanmoins, ils provoquent les mêmes effets indésirables que l'autre classe mais à une intensité plus faible. La tolérance digestive est toutefois améliorée. Un risque important d'évènements artériels thrombotiques graves a été rapporté avec cette classe. (2) (47)

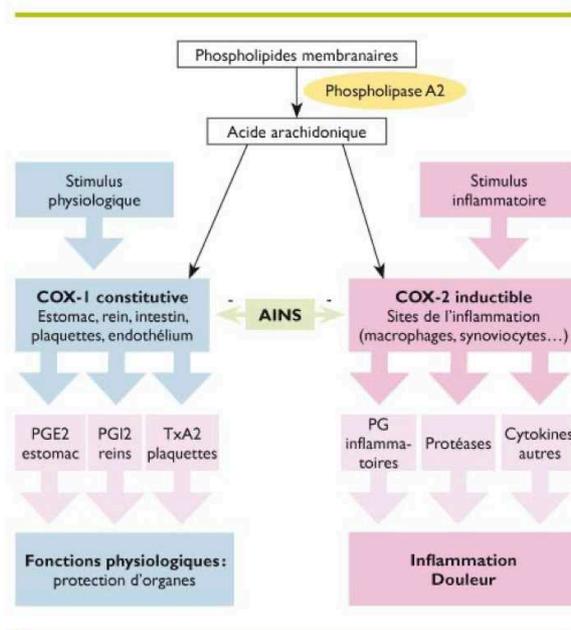


Figure 25 : Mécanisme d'action des AINS (2)

Certains AINS présentent des **risques plus spécifiques** (Figure 32). Par exemple :

- Les « oxicams » : risque de nécroses épidermiques toxiques imposant l'arrêt immédiat et définitif des oxicams ;

- Les « coxibs », ainsi que le diclofénac et l'acéclofénac : présentent des effets cardiovasculaires comparables et requièrent les mêmes précautions d'emploi, d'autant plus si la dose est forte et que la durée d'utilisation est longue. En cas de pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique), ils sont contre-indiqués. Ils ne sont pas indiqués chez les patients avec des facteurs de risque significatifs d'évènements cardiovasculaires (hypertension artérielle permanente traitée ou pas, dyslipidémie, diabète traité ou non, tabagisme actuel ou stoppé depuis moins de 3 ans).

Tous les AINS sont **contre-indiqués en cas d'ulcère gastro-duodéal, d'insuffisance cardiaque ou rénale sévère**. Leur utilisation à partir du **5^e mois de grossesse** (au-delà de 24 semaine d'aménorrhée) est formellement contre-indiquée (risque d'atteintes rénales et cardiopulmonaires pouvant être irréversibles voire mortelles pour le fœtus et/ou le nouveau-né). Les AINS sont susceptibles d'**exacerber certaines infections**, notamment de la peau et des tissus mous, et les infections pleuro-pulmonaires. (61) (80)

Classe d'AINS	DCI	Spécialités
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine UPSA
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic
	Carbasalate calcique	Solupsan
Acide Arylcarboxylique	Acéclofénac	Acéclofénac, Cartrex : 100 mg, cp pellic
	Acide tiaprofénique	Ac. Tiaprofénique, Surgam : 100 mg, cp séc et Surgam 200 mg cp séc
	Diclofénac	Diclofénac : 25 ou 50 mg, cp gastrorés
		Diclofénac sodique 75 mg, cp enr LP
		Voltarène 25 ou 50 mg cp enr gastrorésistant Voltarène LP 75 ou 100 mg cp enr LP
	Etodolac	Voltarène 100 mg suppos
	Flurbiprofène	Lodine 200 mg cp pellic
Antadys 100 mg cp pellic Cebutid 50 ou 100 mg cp enr Cebutid LP 200 mg gél		
Ibuprofène	Brufen, Ibuprofène : 400 mg cp pellic	
Kétoprofène	Biprofenid LP 100 mg cp séc LP	
	Kétoprofène 100 mg cp pellic ou cp séc LP	
	Kétoprofène 100mg/2 ml sol inj IM	
	Profenid 100mg cp pellic ou suppos ou /2 ml sol inj IM Profenid 50 mg gél Profenid LP 200 mg gél LP	

	Nabumétone Naproxène	Nabucox 500 mg cp pellic Nabucox 1g cp dispers Apranax 275, 550 ou 750 mg cp Naprosyne 250 ou 500 mg cp Naproxène sodique 550 mg cp pellic séc
Oxicams	Méloxicam Piroxicam Piroxicam-béta- cyclodextrine Ténoxiam	Meloxicam : 7,5 ou 15 mg cp séc Mobic 7,5 ou 15 mg cp séc Mobic 15 mg/1,5 ml sol inj Feldène 20 mg gél Feldène dispersible 20 mg cp dispers séc Piroxicam 20 mg cp dispers ou gél ou sol inj IM Brexin 20 mg cp efferv ou cp séc Cycladol 20 mg cp efferv ou cp séc Tilcotil 20 mg cp pellic séc
Coxibs	Célécoxib	Célécoxib 100 mg ou 200 mg gél Célébrex 100 mg ou 200 mg gél
Fénamates	Acide niflumique Mormiflumate	Nifluril 250 mg gél Nifluril 700 mg suppos adulte
Indoliques	Indométacine Sulindac	Chrono-indocid 75 mg gél Indocid 25 mg gél, 100 mg suppos Arthrocin 100 ou 200 mg cp

Tableau 8 : Molécules indiqués dans la PR (Les indications ne portent que sur la DCI et peuvent varier selon le nom du médicament et la voie d'administration) (80)

2. Effets indésirables (Tableau 9) :

Etant pris par voie orale, les principaux effets indésirables sont **digestifs** (dyspepsie, gastralgies, nausées). Des doses élevées, l'association de plusieurs AINS (contre-indiquée), une utilisation prolongée et l'âge supérieur à 65 ans favorisent les effets secondaires digestifs graves. Il existe aussi un risque **hémorragique** d'autant plus accru en cas de prise concomitante d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Les effets indésirables au niveau **cutanéomuqueux** sont également fréquents (prurit, éruption cutanée, rhinite). Les AINS, surtout les oxicams, peuvent donner de très rares mais gravissimes (mortalité d'environ 40%) nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell).

Les AINS peuvent entraîner une **rétention hydrosodée**, une **élévation tensionnelle**, une **atteinte rénale** (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie) ou encore une **décompensation d'une cardiopathie**.

En cas d'antécédent personnel de cardiopathie ou de néphropathie préexistante, d'hypovolémie ou de prise de diurétique, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou de sartan, les effets indésirables rénaux (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie) sont majorés.

Les coxibs, le diclofénac et l'acéclofénac ont un **risque cardiovasculaire** particulier.

Les AINS peuvent **exacerber certaines infections**, en particulier à streptocoques de la peau et des tissus mous, et des infections pleuro-pulmonaires. En cas de fièvre liée au COVID-19, les AINS sont déconseillés et il sera plus judicieux d'utiliser du paracétamol, et leur intérêt devra être reconsidéré en cas de pathologie rhumatismale chronique telle que la PR. (61)

Classe	Particularités
Salicylés	<p>Par rapport aux autres AINS, effet antiagrégant prolongé (aspirine → inhibition de la COX plaquettaire durant 8 à 10 jours après son arrêt) → risque hémorragique plus long que celui des autres AINS.</p> <p>Aspirine : ne pas utiliser en cas de virose (notamment varicelle, épisodes d'allure grippale) car des syndromes de Reye ont été mis en évidence chez des enfants dans ce genre de cas avec la prise d'aspirine.</p>
Arylcarboxyliques	<p>Certaines molécules sont disponibles en automédication Diclofénac et acéclofénac : risques cardiovasculaires similaires à ceux des coxibs (surtout à forte dose soit 150 mg/jour et sur une durée prolongée) et plus important que les autres AINS :</p> <p>→ Mêmes précautions d'emploi que les coxibs</p> <p>→ CI en cas de pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique) et non indiqués chez les patients avec des facteurs de risque significatifs d'évènement cardiovasculaires (HTA permanente traitée ou non, dyslipidémie, diabète traité ou non, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans).</p> <p>→ Ne pas utiliser en automédication et ne le prescrire qu'après prise en compte des risques cardiovasculaires du patient</p> <p>→ Prescription en 2^e intention après d'autres AINS et à dose efficace minimale durant la plus courte durée nécessaire au contrôle des symptômes</p>
Oxicams	<p>AINS les plus à risque de nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell) → Arrêt immédiat du médicament et CI définitive du médicament ainsi que des médicaments chimiquement similaires</p> <p>Méloxicam et Piroxicam : limités en indications (arthrose, PR, spondylarthrite ankylosante)</p> <p>Selon des études, le piroxicam serait associé à un risque plus important de toxicité gastro-intestinale grave que les autres AINS → ne pas l'utiliser en 1^e intention lorsqu'un AINS est indiqué et utilisation d'un protecteur gastrique</p>

<p>Coxibs</p>	<p>Inhibent spécifiquement la COX-2 mais pas la COX-1 → Effets digestifs réduits mais les plus graves persistent</p> <p>N'inhibe pas la production de thromboxane A2 qui est une substance vasoconstrictrice et pro-agrégante plaquettaire → Ne pas arrêter les traitements antiagrégants plaquettaires</p> <p>Effets indésirables cardiovasculaires et risques de thrombose artérielle accrus par rapport aux AINS non sélectifs → CI chez les patients « vasculaires » (cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique, antécédent d'accident vasculaire cérébral, y compris d'accident ischémique transitoire) → En cas de facteurs de risques significatifs d'évènement cardiovasculaires (HTA, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) : utilisation qu'après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque</p>
<p>Indoliques</p>	<p>Réservés à l'adulte Indications limitées à certains rhumatismes inflammatoires et certaines arthroses</p>

Tableau 9 : Risques spécifiques des différents AINS (61)

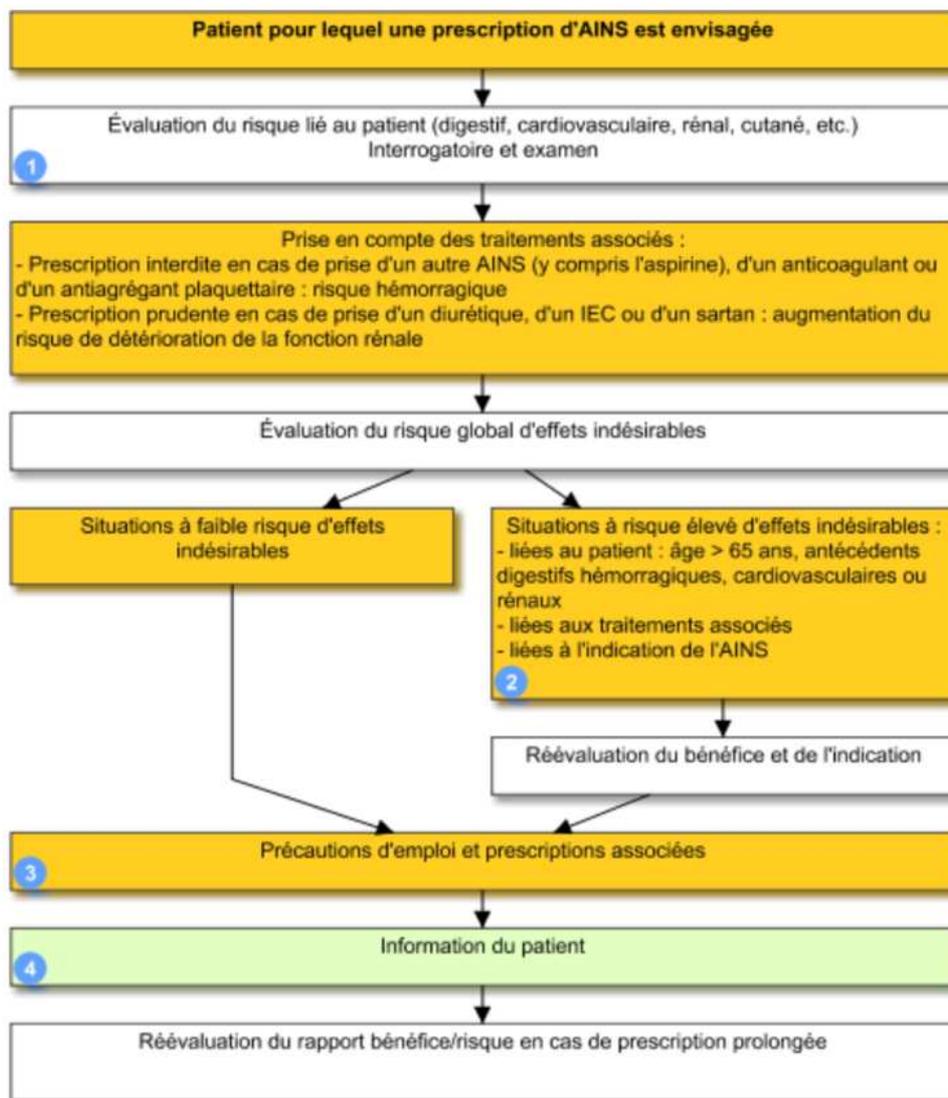


Figure 26 : Conditions d'instauration des AINS (80)

C. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes

1. Corticothérapie orale et injectable

a) Généralités

Dans les nouvelles recommandations, la corticothérapie est utilisée comme un « traitement de fond » dans la PR. La corticothérapie **orale à dose faible** (posologie initiale conseillée 0,15 mg/kg par jour sans dépasser 10 mg voir 15 mg par jour de prednisonne ou équivalent, à réduire ultérieurement de manière progressive) permet une **amélioration rapide** (en quelques jours) et **nette** (supérieure à celle des AINS) **des symptômes** de la polyarthrite rhumatoïde **en attendant l'efficacité du traitement de fond**. De plus, elle pourrait **ralentir la dégradation des articulations touchées**.

Les corticoïdes peuvent aussi être utilisés de manière épisodique lors des crises ou de manière quotidienne avec de faibles doses et de façon prolongée dans le but de ralentir la dégradation ostéo-articulaire, en particulier dans les PR précoces.

L'emploi de la **voie intraveineuse en bolus** (perfusion IV de fortes doses de corticoïdes allant de 250 à 500 mg de Solumédrol ® en quelques heures) ne s'envisage uniquement **en milieu hospitalier** sous **surveillance stricte** dans des **cas particuliers** (formes polyarticulaires très inflammatoires et douloureuses, manifestations viscérales). (47) (61)

Les **effets secondaires** des corticoïdes **étant dose-dépendants** (dose journalière et dose cumulée), il est essentiel d'administrer la **posologie minimale efficace** en ajustant ensuite aux besoins du patient, sur une **durée la plus courte possible**.

Le corticoïde utilisé en pratique est quasiment toujours la **prednisone** du fait de son rapport bénéfice/risque intéressant et de sa maniabilité (comprimés à 5 mg et 1 mg). (61) Il doit être pris en **une seule fois le matin** vers 8h et de préférence au cours d'un repas, afin de respecter le cycle nyctéméral du cortisol et ne pas dérégler l'axe hypophyso-surrénalien. (47)

La corticothérapie étant prise au long cours dans le cas de la PR (>3 mois), une **prévention de l'ostéoporose** doit être mis en place d'entrée : supplémentation en vitamine D, avec ou sans calcium, ainsi qu'une initiation de traitement anti-ostéoporotique chez les personnes à risque important de fracture (biphosphonates). (61) Un régime désodé pourra également être préconisé. (47)

Concernant le sevrage, la corticothérapie ne doit jamais être arrêtée brutalement car il existe un risque d'effet rebond (réapparition des signes de départ). L'arrêt se fait par diminution progressive de la posologie de 1 mg tous les 14 jours ou tous les mois. (47)

b) Mécanisme d'action

Le corticoïde entre dans le **cytoplasme de la cellule cible** et il se fixe sur le **récepteur aux glucocorticoïdes (GR)**. Le GR change donc de conformation et s'active. Il se forme ainsi un **complexe corticoïde-GR** qui va pénétrer dans le **noyau** de la cellule et se fixer à une région spécifique de l'ADN qui est le **GRE** (Glucocorticoïd Receptor Element). Cela induit la transcription génomique et la synthèse de la **lipocortine**. Cette protéine va alors **inhiber la phospholipase A2**, ce qui va **bloquer la libération de l'acide arachidonique** et donc la production de **prostaglandines**. (Figure 27) (81)

Outre leur action anti-inflammatoire, les corticoïdes ont aussi une **activité immunomodulatrice** en inhibant la production de certains messagers chimiques de l'inflammation (IL-1, IL-2, IFN- γ).

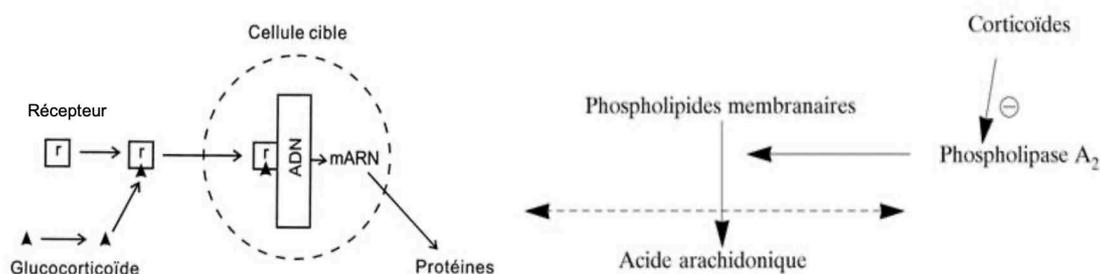


Figure 27 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire des corticoïdes (81)

c) Effets indésirables

Les corticoïdes possèdent de nombreux effets indésirables. Ce risque est plus important à des doses élevées ou en cas de prise prolongée. Une réévaluation régulière de la balance bénéfique/risque doit être réalisée par le clinicien.

Les effets indésirables les plus notables sont les suivants :

L'atteinte osseuse est l'atteinte la plus fréquente des corticoïdes. Les corticoïdes induisent une diminution de la densité minérale osseuse. C'est ce qu'on appelle **l'ostéoporose cortico-induite**. Les corticoïdes provoquent une altération de l'absorption intestinale du calcium, une baisse de l'activité des ostéoblastes et une stimulation des ostéoclastes. Par conséquent, il existe un risque important de fractures (col du fémur, vertèbres, etc). (82)

Les corticoïdes **augmentent le risque cardiovasculaire**. Ils induisent cela de plusieurs façons. Tout d'abord, en perturbant le métabolisme lipidique : ils provoquent une augmentation de la cholestérolémie participant au développement de plaque d'athérome. Ensuite, en favorisant l'apparition de pathologies comme le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle. Ils participent aussi à l'augmentation du risque d'accidents thrombotiques. Quand la prise est prolongée, la perturbation des métabolismes lipidique et glucidique provoquent une prise de poids. (83)

Les corticoïdes augmentent le **risque d'infection** surtout à des doses supérieures à 10 mg par jour d'équivalent prednisone (sigmoïdite, tuberculose, viroses, mycoses, anguillulose, toxoplasmose, et risque d'infections bactériennes). (84) (2)

D'autres effets indésirables sont possibles (Tableau 10) :

- **Troubles métaboliques** : désordres hydroélectrolytiques (rétention hydrosodée, hypertension, hypokaliémie, etc), effet orexigène et diabéto-gène (hyperglycémie), hyperlipidémie, augmentation du catabolisme protéique (amyotrophie et faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, tassements vertébraux), retard de cicatrisation, cataracte postérieure sous-capsulaire, ruptures tendineuses
- **Troubles endocriniens** : syndrome cushingoïde, irrégularités menstruelles, atrophie cortico-surrénale secondaire (maximale avec la bétaméthasone et la dexaméthasone)
- **Troubles digestifs** : risque d'ulcère gastro-duodéal, perforation et hémorragie digestive parfois inaugurales, pancréatite aigüe
- **Troubles psychiques** : euphorie, excitation, insomnie, état maniaque ou confusionnel
- **Risque infectieux** accru parfois d'évolution torpide : sigmoïdite, tuberculose, viroses, mycoses, anguillulose, toxoplasmose, et risque d'infections bactériennes
- **Divers** : acné (surtout dorsale), hypertrichose, atrophie cutanée, purpura, ecchymoses, vergetures, glaucome, cataracte, hypertransaminasémie (méthylprednisolone IV à doses élevées) (85) (86)

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

Tableau 10 : Effets indésirables des corticoïdes selon leur fréquence d'apparition (84)

d) Molécules utilisées dans la PR (Tableau 11)

DCI	Nom commercial
Prednisolone	Prednisolone 20 mg cp efferv ou cp orodisp
	Prednisolone 5 mg cp efferv
	Solupred 20 mg cp efferv ou cp orodisp
	Solupred 5 mg cp efferv ou cp orodisp
Prednisone	Cortancyl 1 mg cp
	Cortancyl 5 ou 20 mg cp séc
	Prednisone 1 ou 5 mg cp
	Prednisone 20 mg cp séc

Tableau 11 : Corticoïdes utilisés dans la PR (61)

e) Précautions d'emploi

Régime et traitements associés du fait du risque d'ostéoporose cortico-induit et de maladies métaboliques : régime riche en **protides, calcium, potassium** et pauvre en glucides et en lipides (et régime désodé au-delà de 0,5 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent et/ou en cas d'HTA), avec adjonction de **potassium, calcium, vitamine D. Biphosphonate** et **inhibiteur de la pompe à protons** si forte posologie (supérieur à 7,5 mg/jour) et traitement prolongé

Utilisation avec prudence en cas d'antécédents ulcéreux ou psychiatriques, HTA, diabète, ostéoporose, colite ulcéreuse (risque de perforation), sigmoïdite diverticulaire (risque d'abcès et de perforation à bas bruit), épilepsie, infections (bactériennes, tuberculeuses, virales, mycosiques ou parasitaires → à traiter en cas d'antécédents car une rechute peut être favorisée par les corticoïdes), glaucome (surveiller la pression intra-oculaire surtout si âge >65 ans)

Surveillance à réaliser lors de prise au long cours : tolérance clinique, tension artérielle, poids, kaliémie, créatininémie, glycémie, état cardiovasculaire et psychologique, densité osseuse et absence de cataracte.

En cas de stress (intervention chirurgicale, traumatisme, infection) → augmenter la posologie habituelle en cas de corticothérapie au long cours (voie IV si nécessaire)

Grossesse : risque accru de diabète, HTA et prise de poids excessive chez la mère, et possibilité (exceptionnelle) d'insuffisance surrénalienne néonatale chez l'enfant

Allaitement : à éviter (passage dans le lait maternel)

Une **activité physique régulière** est recommandée. (85) (86)

f) Contre-indications :

Il n'existe **aucune contre-indication absolue** pour une corticothérapie dont l'indication est vitale.

Dans le cas contraire, les contre-indications sont les suivantes :

- Certaines infections virales en évolution (herpès et zona oculaires, hépatites virales aiguës),
- Des états infectieux (notamment tuberculose) ou mycosiques non contrôlés
- Ulcère gastro-duodéal évoluant,
- Troubles psychiques sévères induits par les corticoïdes, état psychotique non contrôlé,
- Vaccins vivants atténués.

(85) (86)

g) Interactions médicamenteuses :

Associations déconseillées : médicaments responsables de torsades de pointe.

Associations à employer avec précaution : AINS et salicylés, anticoagulants, biguanides, digitaliques, hormones de croissance, inducteurs enzymatiques, insulines, interleukine-2, isoniazide, hypokaliémants (amphotéricine B en IV, diurétiques, laxatifs).

Associations à prendre en compte : antihypertenseurs, ciclosporine, interféron alpha, kétoconazole, praziquantel.

Topiques gastro-intestinaux : entre les prises orales, intervalle de 2 heures minimum (85).

2. Corticothérapie intra-articulaire

a) Généralités

Les corticoïdes sont également administrables **localement en infiltration**, permettant donc d'obtenir un effet anti-inflammatoire tout en minimisant les effets secondaires d'une corticothérapie générale. (85)

L'efficacité locale des corticoïdes en intra-articulaire est généralement importante mais temporaire. Ainsi, des suspensions injectables sont employées, telle que

l'hexacétonide de triamcinolone, se différenciant pas son **action prolongée** allant de quelques semaines à plusieurs mois.

Du fait de leur passage dans la circulation sanguine, la corticothérapie en infiltration intra-articulaire provoque des **effets systémiques**. Le nombre d'infiltrations maximum **par an est limité à trois ou quatre** au niveau d'un même site. Un délai entre les injections est à respecter. La complication la plus grave est **l'arthrite septique** qui nécessite donc une asepsie rigoureuse et la prohibition de réaliser une infiltration en présence de lésion cutanée ou d'épisode infectieux intercurrent. (61)

b) Molécules utilisées (Tableau 12) :

DCI	Spécialités	Posologie
Bétaméthasone	Betnesol 4 mg/1ml sol inj Célestène 4 mg/ 1 ml sol inj Célestène chronodose 5,7 mg/ml susp inj Diprostène susp inj en seringue préremplie	B : 0,5 à 2 ml (II : 7-21j) C : 0,5 à 2 ml (II : 3-21j) Cc : 0,5 à 2 ml (II : 7-21j) D : 0,25 à 2 ml (II : 21-30j)
Méthylprednisolone	Dépo-médrol 40 mg susp inj en flacon	0,1 à 2 ml (II : 7 – 21j)
Prednisolone	Hydrocortancyl 2,5% susp inj	0,5 à 2 ml (II : 7-21j)
Triamcinolone acétonide	Kénacort retard 40 mg/1 ml susp inj Kenacort retard 80 mg/2 ml susp inj	0,25 à 2 ml (II: 21-30j)
Triamcinolone hexacétonide	Hexatrione 2% susp inj intra-articulaire	0,25 à 2 ml (II: 30 j min)

Tableau 12 : Corticoïdes utilisés en injection intra-articulaire (61)
II: intervalle entre les injections

c) Effets indésirables

Risque infectieux : afin d'être évité, une asepsie optimale est nécessaire (arthrites septiques cliniquement manifestes après une latence de 24 à 72 heures environ).

Effet atrophiant sur la peau, les tissus sous-cutanés et musculo-tendineux (maximal avec la triamcilonone qui doit être réservée aux spécialistes) avec **risque de rupture tendineuse** en cas d'injection dans les tendons (qui est strictement contre-indiquée).

Possibilité de **réactions allergiques** (le plus souvent dues aux sulfites de l'excipient).

Généraux : ceux de la corticothérapie orale, mais avec une fréquence et une intensité bien moindre, la répétition des infiltrations pouvant cependant entrainer un authentique état d'hypercorticisme (→ ne pas dépasser 3 à 4 infiltrations par an dans un même site). (85)

d) Contre-indications :

Infections locales, viscérales ou générales non-contrôlées.

Traitements **anticoagulants** ou **troubles sévères de la coagulation**.

Allergie aux différents constituants (notamment aux sulfites de certains produits). (85)

VI. Traitements de fond : Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD)

La prescription de traitements de fond systémiques doit être **précoce** car cela conditionne l'évolution à long terme de la PR (prévention des destructions articulaires). (61)

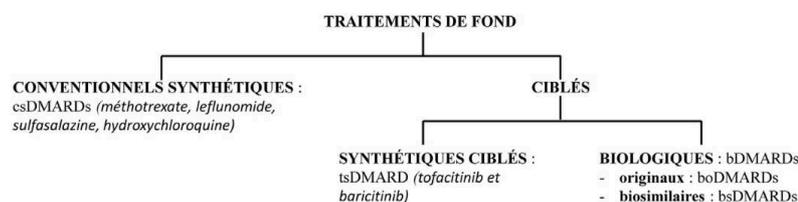


Fig. 1. Nomenclature des traitements de fond. Parmi les traitements biologiques, on retrouve abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab, tocilizumab, etc. bo : *biological originator* ; bs : *biosimilar* ; cs : *conventional synthetic* ; DMARD : *disease-modifying antirheumatic drug* ; ts : *targeted synthetic*.

Figure 28 : Nomenclature des traitements de fond (61)

A la différence des médicaments d'action immédiate, les traitements de fond changent le cours évolutif de la PR. Ils sont alors dénommés en anglais « **Disease-Modifying-Anti-Rheumatic Drugs** » d'où l'abréviation « **DMARDs** ». La majorité peut également prévenir ou stabiliser la destruction articulaire, c'est « **l'effet structural** ». Leur production se fait soit par **synthèse chimique**, donnant ainsi les sDMARDs, soit à partir d'une **source biologique**, ce qui donne les bDMARDs (Figure 28).

Les sDMARDs (synthetic DMARDs) se divisent en 2 catégories :

- **csDMARDs** : Conventional synthetic DMARDs regroupent le méthotrexate, la sulfasalazine, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, l'azathioprine ;
- **tsDMARDs** : Targeted synthetic DMARDs ciblent les Janus kinases (JAK), qui sont des enzymes de type tyrosine kinase cytoplasmique ayant un grand intérêt dans la production de cytokines de l'inflammation et de l'immunité. Les inhibiteurs de JAK disponibles sont baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib.

Les **thérapies ciblées** rassemblent les bDMARDs et les tsDMARDs.

Les **biomédicaments (bDMARDs)** ont une action soit sur des cytokines pro-inflammatoires, tels que TNF α (anti-TNF) ou l'IL-6 (tocilizumab, sarilumab), soit par l'intermédiaire de cellules immunocompétentes (abatacept, rituximab). (61)

Concernant les mécanismes d'action des traitements de fond, il existe plusieurs groupes de médicaments :

- Les **immunomodulateurs** et **immunosuppresseurs non spécifiques**, notamment le méthotrexate, la sulfasalazine, le léflunomide et les antipaludéens de synthèse.
- Depuis une dizaine d'années se sont développés les **immunomodulateurs spécifiques** qui ont révolutionné les stratégies thérapeutiques de la PR : les antagonistes du TNF α et les anti-IL-6, les modulateurs de la costimulation des lymphocytes T qui expriment le CD28. (47)

A. Traitement de fond de 1e ligne : traitements de fond classiques ou conventionnels synthétiques (DMARDs synthétiques conventionnels ou csDMARD ou conventional synthetic DMARDs)

Les csDMARDs comprennent le **méthotrexate**, la **sulfasalazine**, les **immunosuppresseurs**, les **antipaludéens de synthèse** et également d'autres molécules rarement utilisées de nos jours. (61) Le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine ont démontré une **réelle amélioration structurale**. Pour cette raison, le MTX est le traitement de fond de référence utilisée en 1^e intention, et en cas d'intolérance ou de CI à ce dernier, le léflunomide ou la sulfasalazine seront prescrits.

1. Méthotrexate (immunosuppresseur et immunomodulateur) a) Généralités :

Le méthotrexate fait partie de la classe des **immunosuppresseurs** et **immunomodulateurs non spécifiques**. C'est un **agent anti-métabolite** et un analogue de l'acide folique (**agent antifolique**) avec des **propriétés anti-inflammatoires** et **immunodépressives** à faible dose. Il se fixe à la dihydrofolate réductase et bloque de manière compétitive la transformation de l'acide folique (dihydrofolique) en acide tétrahydrofolique. La synthèse des purines nécessaires à la synthèse d'ARN et d'ADN est donc inhibée. Par conséquent, le MTX s'oppose à la prolifération cellulaire et diminue la production des facteurs de chimiotactisme permettant l'amplification de l'inflammation. (47)

Il est recommandé en **traitement de première ligne en cas de PR active**. (61) Il est indiqué à des **doses très faibles** en rhumatologie tandis qu'il est utilisé à des doses beaucoup plus importante en oncologie. Il est administré de préférence par voie **orale** en **une seule prise hebdomadaire**, tout d'abord à une posologie de **7,5 à 15 mg par semaine**, puis il peut être augmenté si besoin par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine **jusqu'à 25 mg par semaine maximum en 2 prises quotidienne**. Le traitement d'entretien doit être adapté selon **l'efficacité et la tolérance**. L'efficacité apparaît rapidement en **quatre à six semaines** mais disparaît aussi rapidement à l'arrêt. La réponse maximale est observée en quatre à huit semaines.

En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à la dose de 15 mg par semaine par prise orale, le recours à la voie sous-cutanée, avant de déduire à l'échec du médicament, est justifiable. (47) (85)

b) Spécialités (Tableau 13)

Spécialités	Formes galéniques	Dosages
Nordimet, Imeth	Solution injectable en stylo prérempli ou seringue prérempli (IM)	7,5 10 12,5 15 17,5 20 22,5 et 25 mg
Metobject et génériques	Solution injectable en seringue, seringue prérempli ou stylos	7,5 10 12,5 15 17,5 20 22,5 25 27,5 30 mg
Novatrex et génériques	Comprimés	2,5 et 10 mg
Imeth	Comprimés sécables	10 mg

Tableau 13 : Spécialités utilisées dans la PR (47)

c) Effets indésirables (Tableau 15)

Les effets indésirables sont **doses-dépendants**. Les plus récurrents sont :

- **Digestifs** : ce sont les plus fréquents en particulier si la voie d'administration est orale. Il s'agit de nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées ou douleurs abdominales. Afin de restreindre ces effets, la voie injectable peut être employée ou une supplémentation en acide folique peut être instaurée.
- **Hépatiques** : le MTX provoque principalement des cytolyses et augmente le risque de fibroses hépatiques. En cas d'augmentation des transaminases supérieure à deux fois la normale, le traitement doit être suspendu.
- **Hématologiques** (3 à 5% des cas) : il peut s'agir de leucopénie, thrombocytopénie ou plus rarement de pancytopenie. Le risque est augmenté en cas d'insuffisance rénale.
- **Pulmonaires** : le MTX peut être responsable de toxicité respiratoire grave telle que la pneumopathie interstitielle hypoxémiante se manifestant par une toux sèche, une dyspnée et une fièvre. Il est essentiel d'en avertir le patient.
- **Tératogénicité** : Le MTX étant tératogène (risque d'avortement, de malformations et de retard de croissance intra-utérine), il est contre-indiqué durant la grossesse. Il existe aussi un risque de troubles de fertilité et de mutagénicité chez l'homme. Ainsi, durant toute la prise du traitement, hommes et femmes ont l'obligation d'être sous contraception efficace et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 5 mois pour les hommes.
- Autres : Le MTX induit d'autres EI (Tableau 15) tels que rashes cutanés ou alopécie.(61)

d) Contre-indications (Tableau 15)

Le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'**insuffisance hépatique ou rénale sévère**, en cas de **grossesse** et chez la **femme en âge de procréer sans contraception**. (61)

e) Surveillance :

Le MTX induit une toxicité non négligeable (notamment hépatotoxicité, complications infectieuses, pulmonaires et hématologiques) pouvant être fatale. Ainsi, une **surveillance rapprochée clinique et biologique** est obligatoire.

- Avant d'initier le traitement : transaminases, sérologie des hépatites virales A, B et C, NFS avec taux de plaquettes, albuminémie et créatinémie, radiographie pulmonaire.
- Puis bilan biologique tous les mois durant les trois premiers mois et ensuite toutes les 12 à 14 semaines.

Une **supplémentation en acide folique** à 5 mg par semaine, 24 à 48h après l'administration du méthotrexate, est indispensable pour limiter la fréquence de certains effets indésirables (cytolyse hépatique, stomatite, nausées, diarrhée) provoqués par le méthotrexate, sans réduire son efficacité. (61)

f) Interactions médicamenteuses (Table 14) :

Le MTX interagit avec de nombreuses molécules ce qui a tendance à augmenter sa toxicité. Le pharmacien devra analyser ces interactions lors de chaque délivrance notamment lors d'instauration de nouveaux traitements. Le MTX est essentiellement éliminé par la voie rénale. De ce fait, il faut également être vigilant aux associations avec les médicaments ayant une influence sur la fonction rénale.

Médicaments	Niveaux	Mécanismes
Phénylbutazone	CI à toutes les doses	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX
Salicylés	CI si doses de MTX supérieures à 15 mg par semaine	
Autres AINS	AD si doses de MTX supérieures à 15 mg par semaine	
Pénicillines	AD	Augmentation de la toxicité hématologique et gastro-intestinale du MTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire
Probénécide	CI	
Triméthoprime	CI	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX par déplacement de sa fixation aux protéines plasmatiques et par diminution de sa sécrétion rénale, inhibition additive de la dihydrofolate-réductase.

Tableau 14 : Interactions médicamenteuses avec le MTX (47) (85)

Effets indésirables (doses-dépendants)	Hépatiques (élévation transaminases, fibrose voire cirrhose hépatique), digestifs (stomatites, aphtes, ulcérations buccales ou gastro-intestinales, mucites, nausées, vomissements, diarrhée), cutanées (éruptions cutanées, desquamation,
---	--

	<p>photosensibilisation, ulcérations), complications infectieuses, pulmonaires (pneumopathie interstitielle) et hématologiques (leucopénie, thrombopénie, voire pancytopenie), toxicité médullaire et neurologique arachnoïdite, méningite, leuco-encéphalite), alopecie, gonadiques (aménorrhée, azoospermie)</p> <p>Antidote électif en cas de surdosage : acide folinique ou L-folinique</p>
Contre-indications	<p>Insuffisance rénale, maladies hépatiques sévères, alcoolisme, diabète et obésité</p> <p>Infections aiguës ou chroniques sévères, déficits immunitaires</p> <p>Anémie, leucopénie, thrombopénies sévères</p> <p>Stomatite, ulcères buccaux et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive</p> <p>Vaccins vivants</p> <p>Grossesse et allaitement</p>

Tableau 15 : Effets indésirables, contre-indications et surveillance du MTX (47) (85)

2. Sulfasalazine : modulateur immunologique non spécifique

a) Généralités :

La sulfasalazine correspond, structurellement, à l'association de l'**acide 5-aminosalicylique (ou 5-ASA)** avec la **sulfapyridine**. Ces 2 éléments sont reliés par un **pont azoïque**. Le clivage du pont permet la libération d'un **dérivé salicylé** qui est un **agent anti-inflammatoire**, et d'un **sulfonamide** qui est un **agent anti-infectieux** et transporteur jusqu'au niveau colique.

Le mécanisme d'action de la sulfasalazine reste encore énigmatique mais est en tout cas multiple, avec une **action immunosuppressive** et **anti-inflammatoire** notamment par inhibition des prostaglandines. Il agirait probablement sur le transport intestinal des folates par antagonisme compétitif ce qui procurerait à la molécule une activité **immunomodulatrice**. La sulfasalazine provoquerait aussi l'**inhibition de la synthèse des immunoglobulines (IgA)** par les lymphocytes B. Il pourrait également avoir une **action antioxydante**.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate, la sulfasalazine est une alternative en traitement de première ligne.

La posologie utilisée dans la PR est de 2 à 3 g par jour, soit 4 à 6 comprimés par jour, qui doit être atteinte progressivement par paliers hebdomadaire de 500 mg (soit un 1 comprimé). Ainsi, la première semaine, on commence à un comprimé (soit 500 mg) par jour, puis on passe à deux comprimés par jour (2g) la deuxième semaine puis la troisième semaine à 3 comprimés par jour et enfin quatre comprimés par jour. Il est possible d'augmenter la posologie à 6 comprimés par jour (3g). En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la posologie doit être réduite.

b) Spécialités (Tableau 16) :

Spécialité	Forme galénique	Dosage
Salazopyrine	Comprimés enrobés gastrorésistants à délitement intestinal lent	500 mg

Tableau 16 : Spécialité sur le marché (47) (85)

c) *Effets indésirables (Tableau 17) :*

Les principaux effets indésirables sont **digestifs** (nausées, vomissements et dyspepsie). La sulfasalazine peut également être responsable de complications plus graves, notamment **cutanées** (prurit, éruptions pouvant aller jusqu'au syndrome DRESS), **hématologiques** (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) et **systémiques** (syndromes d'hypersensibilité). (47) (61) (85)

d) *Contre-indications et surveillance (Tableau 17) :*

En cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et de déficit en G6PD, l'utilisation de sulfasalazine est contre-indiquée.

Il faudra être vigilant à l'utilisation concomitante d'anticoagulants ou de sulfamides hypoglycémisants car la sulfasalazine a tendance à potentialiser leurs effets.

Une surveillance **clinique et biologique (NFS et plaquettes, urines, créatininémie et enzymes hépatiques)** est obligatoire tous les mois jusqu'au sixième mois puis de façon plus espacée après.

Effets indésirables (dose-dépendants)	Cutanés, hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie, agranulocytose), hépatiques (hépatite), digestifs (anorexie, nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsie), réactions allergiques (cutanées, fièvre, éosinophilie, anémie hémolytique, choc anaphylactique, hépatite, syndrome de Lyell, pneumopathie interstitielle), divers (oligospermie lentement réversible, alopecie réversible), rares (syndrome lupique, tachycardie, pancréatite, ataxie, confusion, néphropathies, hématurie, oligoanurie)
Surveillance	NFS avec plaquettes, urines, créatininémie et enzymes hépatiques (transaminases) : mensuellement
Contre-indications	Hypersensibilité aux sulfamides et aux salicylés Déficit en G6PD

Tableau 17 : Principaux effets indésirables, contre-indications et surveillance (47) (85)

3. **Léflunomide : immunosuppresseur**

a) *Généralités :*

L'efficacité du léflunomide est semblable à celle du méthotrexate. Lorsque le méthotrexate est contre indiqué ou mal toléré, le léflunomide est une alternative. C'est le plus récent des csDMARDs. (61)

Le léflunomide fait partie d'une nouvelle classe chimique et est doté d'une action **immunomodulatrice et immunosuppressive** en bloquant **sélectivement les lymphocytes T activés**, après inhibition de synthèse des pyrimidines. Il opère par le biais de son **métabolite actif** (de demi-vie très longue et qui nécessitera l'administration de cholestyramine pour son élimination en cas d'effets toxiques) qui

inhibe la **dihydro-orotate-déshydrogénase** (DHODH), lui attribuant une action antiproliférative. Son effet est significatif après 1 à 2 mois et maximal après 3 à 6 mois. (47)

Le traitement est en général initié avec une **dose de charge de 100 mg en une fois par jour** pendant 3 jours puis il est poursuivi à une dose d'entretien de **10 à 20 mg** une fois par jour selon l'efficacité et la tolérance. La dose de charge peut être contournée afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables. (87)

b) Spécialité disponible (Tableau 18) :

Spécialités	Forme galénique	Dosage
Arava	Comprimés pelliculés	10, 20 et 100 mg
Génériques		10 et 20 mg

Tableau 18 : Spécialités disponibles (47)

c) Effets indésirables :

Ses effets indésirables sont aussi comparables à ceux du méthotrexate. On observe des effets indésirables **digestifs** (diarrhées ou nausées), **hépatiques** (cytolyse hépatique avec augmentation modérée des transaminases) et **infectieux** (dont la leucoencéphalite multifocale progressive), **hématologiques** et **pulmonaires**. Il existe comme le méthotrexate **un risque malformatif** chez le fœtus se prolongeant après le traitement. Ainsi, une contraception est obligatoire chez les hommes et les femmes pendant tout le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt de la molécule ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement et procédure de washout. D'autres effets indésirables sont de plus en plus courants avec le léflunomide tels que la **perte de poids**, une **hypertension artérielle** (HTA), une **alopécie**, des **rashs cutanés** et des **paresthésies voire d'authentiques neuropathies périphériques**. (61)

d) Surveillances (Table 19) :

Les surveillances à réaliser tous les quinze jours pendant six mois puis tous les deux mois sont : la **prise de tension artérielle**, la **NFS**, **créatininémie** et le **dosage de transaminases**. (47) (85)

Effets indésirables	<p>Fréquents : Digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie), cutanés (allergie : rash cutanée, prurit, eczéma, sécheresse), cardiovasculaire (HTA), nerveux (paresthésie, céphalées, étourdissements), hématologique (leucopénie, anémie, thrombopénie), hépatique (élévation des enzymes hépatiques notamment transaminases voire hépatites létales), infectieux (leucoencéphalite), divers (alopécie, aphtes buccaux, asthénie, ténosynovite, élévation des CPK).</p> <p>Rares mais graves : réactions anaphylactiques (angioedème, syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson), troubles respiratoires (pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire, fibrose), infections sévères, psoriasis pustuleux, lupus</p>
----------------------------	---

	<p>érythémateux cutané, myosite, pancytopenie, neuropathie périphérique.</p> <p>Risque de malformations congénitales graves si administré pendant la grossesse.</p>
Surveillance et précautions d'emploi	<p>NFS avec plaquettes, enzymes hépatiques (transaminases), pression artérielle, créatininémie : toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 2 mois → arrêt en cas d'élévation des transaminases > 2 à 3 fois la normale ou d'effets indésirables graves.</p> <p>Expliquer l'existence d'une procédure de wash-out qui est nécessaire en cas d'effets toxiques, de changement de traitement de fond de la PR, ou en cas de désir de grossesse en raison de la longue demi-vie : administration de colestyramine (8g x 3 / jour) ou charbon activé (50g x 4/ jour) pendant 11 jours environ jusqu'à taux plasmatique du métabolite actif de 0,02 mg/L (à vérifier 2 fois à 15 jours d'intervalle).</p> <p>Femme et homme : contraception efficace obligatoire durant tout le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt de la molécule ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement et procédure de washout.</p> <p>Utilisation déconseillée chez les conducteurs et utilisateurs de machine.</p>
Contre-indications	<p>Immunodéficience grave (ex : sida) Dysfonction médullaire grave Infections graves Insuffisance rénale modérée à sévère, insuffisance hépatique Femme enceinte (téatogène) ou en âge de procréer Sujet < 18 ans</p>

Tableau 19 : Principaux effets indésirables, surveillances et précautions d'emploi, contre-indications (47) (85)

e) *Interactions médicamenteuses (Table 20) :*

Médicaments	Niveau	Mécanisme
Colestyramine	AD	Interruption du cycle entérohépatique et/ou survenue d'une dialyse gastro-intestinale Diminution rapide des concentrations plasmatiques
Charbon activé en poudre		

Tableau 20 : Interactions médicamenteuses avec le Léflunomide (47)

4. Les autres médicaments moins employés

Les médicaments ci-dessous **ne sont quasiment plus employés**, excepté dans certains cas particuliers. Cela s'explique par leur **moins bonne efficacité et/ou leur toxicité**.

a) *Azathioprine : immunosuppresseur*

L'azathioprine (Tableau 21) est un immunosuppresseur qui présente une efficacité clinique prouvée dans la PR mais son activité structurale n'a pas été démontrée. Le principal effet indésirable est **hématologique**.

L'azathioprine peut être une alternative au méthotrexate (en cas de contre-indication ou d'intolérance) lorsque la nécessité d'**associer un médicament de fond à un anti-TNF α** se pose. D'après la HAS, l'azathioprine garde une place dans la stratégie thérapeutique de la PR, en particulier dans les formes avec **manifestations systémiques extra-rhumatismales**. (61)

L'azathioprine est un **antimétabolite** qui agit au niveau des enzymes du métabolisme des purines par **inhibition de la biosynthèse des nucléotides** normaux constituant des acides nucléiques. (47)

Afin de limiter les effets indésirables (Tableau 22) **gastro-intestinaux**, il est recommandé de prendre les comprimés durant les repas. Initialement, la posologie est de **1 mg par kg par jour** mais elle peut être **augmentée jusqu'à 3 mg par kg par jour**, en 1 à 3 prises si besoin. Une diminution de posologie peut être ensuite envisagée, notamment lorsque la prise d'azathioprine est associée à des corticoïdes. Ceci permet de diminuer la posologie des corticoïdes et donc d'éviter les effets indésirables provoqués par de fortes doses. La durée du traitement varie selon les symptômes et l'efficacité du traitement. Les formes injectables sont réservées aux hôpitaux et employées uniquement lorsque la voie orale est impossible. (47) (85)

Spécialités	Formes galéniques	Dosage
Imurel	Comprimés pelliculés	25 et 50 mg
	Poudre pour solution injectable	50 mg
Génériques	Comprimés pelliculés	50 mg
	Comprimés sécables	

Tableau 21 : Spécialités disponibles (47) (85)

Effets indésirables	<p>Tolérance assez bonne à posologie inférieure ou égale à 2,5 mg par kg par jour.</p> <p>Nausées en début de traitement (prendre le médicament en fin de repas).</p> <p>Toxicité hématologique (rare mais peut être sévère) : leucopénie (principalement et réversible lors de la réduction de posologie), thrombopénie, anémie, agranulocytose.</p> <p>Rares : fièvre et/ou éruptions cutanées allergiques (imposant l'arrêt), vomissements, diarrhées, myalgies, alopecie, hépatite cholestatique, pancréatite.</p> <p>Fréquence augmentée de tumeurs malignes lymphoréticulaires et épithéliales → analyse rigoureuse du rapport bénéfice/risque et contraception recommandée (jusqu'à 3 mois après l'arrêt).</p>
----------------------------	---

	Grossesse : absence de risque malformatif important mais probable retard de croissance, accouchement prématuré et/ou faible poids de naissance, infection materno-foetale surtout en cas de maladies inflammatoires intestinales et traitées par anti-TNF α .
Surveillance et précautions d'emploi	<p>Surveillance de l'hémogramme (régulière : hebdomadaire dans les 8 premières semaines de traitement, puis tous les 3 mois).</p> <p>Surveillance cutanée (régulière), éviter l'exposition solaire durant le traitement (fréquence importante de cancers cutanés chez les transplantés. Aux doses utilisées dans la PR, il n'a pas été montré de risque plus élevé d'apparition de tumeurs, en particulier de la peau).</p> <p>Surveillance hépatique et pancréatique (régulière).</p> <p>En cas de prise concomitante d'allopurinol ou tisopurine, d'insuffisance hépatique ou rénale → diminuer la posologie.</p> <p>Nouveau-nés exposés durant la grossesse : différer les vaccins vivants atténués après 6 mois.</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité connue au médicament ou à un autre médicament de la classe des imidazolés</p> <p>Vaccins vivants atténués</p>

Tableau 22 : Effets indésirables, surveillances et précautions d'emploi, contre-indications (47)(85)

Médicaments	Niveaux
Vaccins vivants atténués, thérapeutiques myelotoxiques, allopurinol	CI
Phénytoïne et fosphénytoïne, mécophénolate mofétil	DE

Tableau 23 : Interactions médicamenteuses (47) (85)

b) Antipaludéens de synthèse (APS)

Deux antipaludéens de synthèse ont une AMM dans la PR : l'**hydroxychloroquine** et la **chloroquine**. Tous deux ont des structures et des propriétés très analogues.

Le mécanisme d'action des antipaludéens de synthèse n'est pas encore bien élucidé mais plusieurs hypothèses sont suggérées :

- L'inhibition de l'action des enzymes lysosomiales,
- L'inhibition de la production des superoxydes par les polynucléaires et monocytes,
- L'**action immunosuppressive** avec, notamment, la diminution de la sécrétion d'IL-1 par les macrophages.

Ils ont une **action anti-inflammatoire et antalgique** justifiant leur place dans la stratégie thérapeutique de la PR en tant que traitement de fond des formes bénignes, peu actives et en association à d'autres traitements de fond. Leur action est cependant inconstante et ne survient qu'après 3 à 6 mois. Les APS sont en général bien tolérés. (47) (61)

a. Hydroxychloroquine

Son efficacité sur les **symptômes**, sans pour autant prévenir les destructions articulaires, dans les formes débutantes, peu actives a été prouvée. D'après les recommandations de la HAS, l'hydroxychloroquine (Tableau 24) possède une place dans la stratégie thérapeutique de la PR en tant que traitement de fond des formes bénignes, peu actives de PR et **en association avec le méthotrexate et la sulfasalazine** pour augmenter leur effet.

Les effets indésirables (Table 13) les plus courants sont des **troubles digestifs, des éruptions cutanées, des acouphènes et vertiges**. Il existe un risque de **rétinopathie**, cependant rare à des doses inférieures à 6,5 mg par kg par jour, exigeant un examen ophtalmologique initial puis un contrôle régulier dont la fréquence varie selon la posologie utilisée et les antécédents du patient. (61)

Il est administré à dose progressive tout d'abord à 200 mg, 2 fois par jour, puis il est poursuivi à **200 jusqu'à 400 mg par jour**. (85)

Spécialité	Forme galénique	Dosage
Plaquenil	Comprimés pelliculés	200 mg

Tableau 24 : Spécialité disponible

Effets indésirables	<p><u>Fréquents (1 à 10%)</u> : douleurs abdominales, nausées, vision floue due à des troubles de l'accommodation (dose-dépendants).</p> <p><u>Rares (<10%)</u> : anorexie, diarrhée, vomissements, prurit, céphalées, vertiges, éruption cutanée lichénoïde, photosensibilité, pigmentation ardoisée de la peau, des muqueuses et des ongles lentement réversible à l'arrêt, décoloration des cheveux, alopecie, accidents cutanés grave ; toxicité oculaire (cornéennes avec œdème et dépôts, rétinopathies avec baisse de l'acuité visuelle, anomalie du champ visuel) ; toxicité cardiaque (allongement de l'intervalle QTc pouvant entraines une arythmie telle que torsades de pointe et tachycardie ventriculaire), cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque ; toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombocytopenie, aplasie médullaire) ; toxicité neurologique (myopathie, convulsions, neuropathie périphérique, troubles extrapyramidaux), hépatite fulminante, bronchospasme, psychose, hypoglycémie.</p>
Surveillances et précautions d'emploi	<p>Prise au long cours : surveillances hématologique et ophtalmologique (acuité visuelle, campimétrie, examen de la cornée et de la rétine, électrorétinogramme).</p> <p>Grossesse : utilisation déconseillée sauf dans le cas de lupus où son utilisation serait justifiée.</p>

	<p>Patients traités par des médicaments antidiabétiques → possibilité d'hypoglycémie sévère.</p> <p>Présence de lactose : utilisation déconseillée en cas d'intolérance au galactose et déficit en lactase.</p> <p>Risque de crise aiguë de porphyrie chez les personnes atteintes de porphyrie intermittente.</p> <p>Risque d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en G6PD.</p> <p>Prudence chez les patients ayant un allongement de l'intervalle QTc ou des facteurs de risques (maladie cardiaque, bradycardie : < 50 bpm, hypokaliémie, hypomagnésémie, médicaments allongeant l'intervalle QTc).</p>
Contre-indications	Rétinopathie, allaitement

Tableau 25 : Effets indésirables, surveillances et précaution d'emploi, contre-indications des APS (85)

Médicaments	Niveaux	Mécanismes
Citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquline	CI	
Antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et certains anti-infectieux	AD	Risque accru d'arythmie ventriculaire

Tableau 26 : Interactions médicamenteuses avec les APS (85)

b. Chloroquine

La chloroquine possède les **mêmes caractéristiques que l'hydroxychloroquine** ; cependant elle comporte un **risque de neuropathie plus important** justifiant son usage très limité dans la PR. Son emploi est proscrit durant la grossesse, hormis s'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique plus sûre. Ainsi, les femmes en âge de procréer et les hommes devront être sous contraception efficace durant tout le traitement et jusqu'à 8 mois suivant son arrêt. (2)

c) Immunosuppresseurs : ciclosporine

D'après la HAS, la ciclosporine ne possède **plus de place dans la stratégie thérapeutique** de la PR au vu des alternatives disponibles. (61) Ceci, s'explique notamment par sa **toxicité importante et l'absence d'activité structurale prouvée**. (88)

d) Dérivés sulfhydrés : d-pénicillamine (Trovolo®)

Selon les recommandations de la HAS, la pénicillamine **ne fait plus partie de la stratégie thérapeutique de la PR** au vu des alternatives disponibles. (61)

Au cours des années 70 à 90, elle était la principale alternative aux sels d'or. Du fait de ses **effets indésirables très récurrents** (cutanéomuqueux, digestifs, rénaux, hématologiques et respiratoires), elle n'est plus très employée de nos jours. (88)

e) Sels d'or

Avant l'obtention de l'AMM du méthotrexate dans la PR, les sels d'or étaient le médicament de référence de la PR. De nos jours, **ils ne sont plus utilisés** à cause notamment de leur **mauvaise tolérance**. La spécialité employée en France était l'Allochrysine®. (88)

B. Traitements de fond ciblés ou immunothérapie ciblée

Une meilleure connaissance de l'immunopathologie de la PR a permis le développement d'un arsenal thérapeutique révolutionnaire. L'avènement de l'immunothérapie ciblée a été la grande nouveauté dans la prise en charge de la PR. Les traitements ciblés ont prouvé leur efficacité symptomatique et structurale.

Ils ciblent les médiateurs du développement de l'inflammation ($TNF\alpha$, CD20, etc.) et sont classés selon leur cible. (2)

1. Biomédicaments ou médicaments biologiques (bDMARDs) originaux (boDMARDs ou biological originator DMARDs) et biosimilaires (bs DMARDs ou biosimilar DMARDs)

Les biomédicaments peuvent agir de différentes façons (Figure 29) :

- Soit sur des **cytokines pro-inflammatoires** telles que $TNF\alpha$ (anti- $TNF\alpha$), sur l'IL-6 (tocilizumab et sarilumab), etc.
- Soit par l'intermédiaire de **cellules immunocompétentes** (abatacept et rituximab).

La tolérance des molécules est d'autant mieux appréhendée que leur recul est important car cela permet d'avoir des données nombreuses et rassurantes : c'est le cas des anticorps monoclonaux et notamment des anti- $TNF\alpha$. Concernant les derniers médicaments, les données sur leur tolérance sont encore rares ce qui impose des précautions d'emploi et des risques communs.

Les biomédicaments sont **contre-indiqués en cas d'infections sévères** notamment de tuberculose, d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère et d'antécédents d'hypersensibilités à ces médicaments. Avant l'initiation du traitement, une tuberculose active ou latente doit être exclue grâce l'interrogatoire (antécédents tuberculeux, notion de contagé), l'intradermoréaction à la tuberculine et à une radiographie du thorax.

Les biomédicaments peuvent être à **l'origine d'infections potentiellement grave (virales ou bactériennes, notamment tuberculose)**, avant, durant et après le

traitement. L'ANSM a, de ce fait, publié des recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses liées à ces biomédicaments.

Les bDMARDs peuvent également provoquer la **réactivation d'hépatite B**, des **atteintes cardiaques** (insuffisance cardiaque parfois sévère, arythmie, syncope, etc.), **cutanées** (lésions psoriasiformes), **neurologiques** (atteintes démyélinisantes, neuropathies périphériques), des **réactions liées à la perfusion**, des **réactions d'hypersensibilité** (chocs anaphylactiques et réactions d'hypersensibilité retardée), des **atteintes hépatiques graves** et **une pancytopenie**. Ils peuvent aussi entraîner la **production d'anticorps anti-médicament** et des cas de **lupus induits**.

Les biomédicaments, surtout les anti-TNF α , sont susceptibles d'augmenter le **risque de cancers** (tumeurs solides, cutanés et troubles lymphoprolifératifs tels des lymphomes). Néanmoins, ce risque reste faible et doit être comparé avec le bénéfice des traitements.

Une **contraception adaptée** doit être employée chez les femmes en âge de procréer et doit être poursuivie durant la durée précisée dans le RCP après l'arrêt du médicament. La prise de biomédicaments pendant la grossesse ne semble pas augmentée le risque de malformation et doit être évaluée selon les cas si les bénéfices sont notables par rapport au risque potentiel pour la mère et le fœtus. (61)

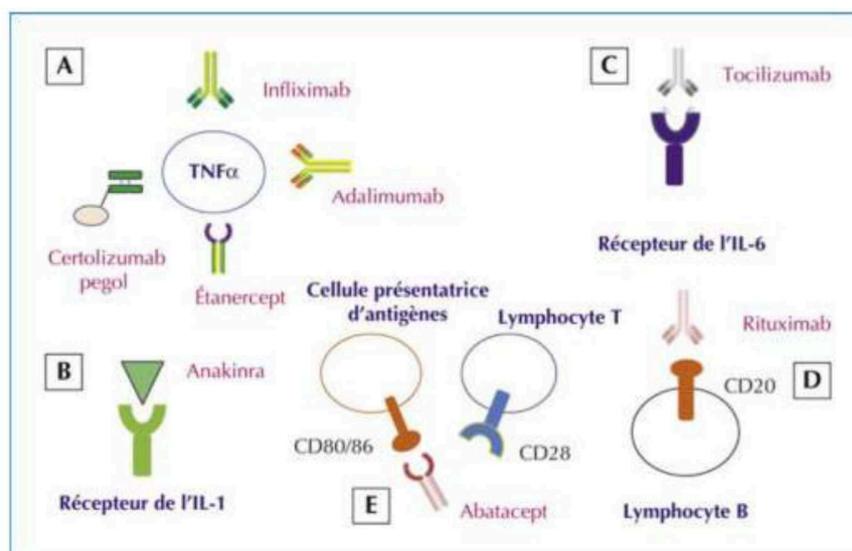


Figure 29: Cibles cellulaires et moléculaires des bDMARDs (89)

2. Les biosimilaires

Les biosimilaires des médicaments biologiques peuvent être comparés aux génériques des médicaments princeps chimiques. Un médicament biosimilaire est **semblable à un médicament biologique**. La production d'un médicament biologique se fait à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Un médicament biologique de référence et un biosimilaire peuvent se distinguer au niveau de leurs procédés de fabrication, des matières premières employées, de leurs caractéristiques moléculaires et de leurs modes d'action thérapeutiques. Cependant, ils doivent posséder des **propriétés physicochimiques et biologiques (qualité)**, **pharmacodynamiques et biologiques (qualité)**, **toxicologiques (sécurité)** et

également cliniques (efficacité et tolérance) similaires. Cela est étudié au cours d'analyse comparative.

La **substitution** entre médicaments d'un même groupe est un acte médical nécessitant l'accord du patient et la mise en place d'une surveillance. Cela se fait sous l'**initiative du médecin prescripteur** qui remplacera donc un médicament biologique par un autre similaire. Toutefois, le droit de « substitution » à l'officine n'est pour l'instant pas permis. (90)

3. Anti-TNF α

a) Généralités :

Le TNF α , cytokine pro-inflammatoire, est un acteur majeur dans la physiopathologie de la PR. Depuis une vingtaine d'années, la prise en charge des maladies inflammatoires rhumatismales chroniques a connu une véritable révolution grâce aux anti-TNF α qui ont permis d'améliorer le pronostic des patients. Le **recul sur leur utilisation** a permis l'établissement d'**éléments de surveillance adaptés** pour mieux appréhender leurs effets indésirables. Ainsi, les anti-TNF α sont à **privilégier** quand les bDMARDs sont indiqués.

Les anti-TNF α bloquent l'action du TNF α présent en excès dans la PR. Ils agissent de deux façons :

- Les **anticorps monoclonaux** (désignés par leur dénomination commune internationale en -mab) se lient de façon spécifique au TNF α afin de neutraliser directement ses effets biologiques (adalimumab, certolizumab pégol, infliximab, golimumab)
- Etanercept dispose d'une structure **analogue aux récepteurs membranaires du TNF α** , et simule donc le rôle de récepteur « soluble », sur lequel vient se fixer le TNF α avant d'atteindre ses cibles membranaires.

En contrecarrant l'action du TNF α , les anti-TNF α **réduisent ses effets pro-inflammatoires** (expliquant leur utilisation dans la PR), mais également **ses effets anti-tumoraux et anti-infectieux** (expliquant certains des effets indésirables des anti-TNF α). Associés au méthotrexate, les anti-TNF α **freinent l'évolution des atteintes structurales** au niveau des articulations évaluée par radiographie et **améliorent les aptitudes fonctionnelles**.

Les anti-TNF α disposent d'une AMM en **association avec le méthotrexate**, tout d'abord dans la PR modérément à sévèrement active, en cas de réponse inadaptée aux DMARDs (notamment au MTX), et également dans la PR sévère, active, évolutive, non traitée au préalable par les DMARDs, dont le méthotrexate. D'autre part, l'AMM indique qu'ils peuvent être prescrits en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou quand la poursuite de ce dernier est inappropriée. Selon la HAS, les anti-TNF α sont préconisés lors d'échec au méthotrexate, cependant ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients n'ayant jamais pris de méthotrexate. La HAS insiste aussi sur l'intérêt d'envisager l'emploi d'un deuxième anti-TNF α en cas d'échec d'un premier anti-TNF α .

Plusieurs voies d'administration sont possibles selon l'anti-TNF α :

- Injection par voie sous-cutanée pour l'éтанercept, adalimumab, certolizumab, infliximab et golimumab
- Perfusion intraveineuse en milieu hospitalier pour l'infliximab.

L'injection par voie sous-cutanée se fait dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du haut du bras. Avant l'injection, le stylo ou la seringue doivent être laissés à température ambiante pendant environ 30 minutes. Infliximab et golimumab doivent obligatoirement être associés au méthotrexate tandis que les autres anti-TNF α peuvent être employés en monothérapie selon les cas.

b) Effets indésirables :

Les anti-TNF α ont en commun plusieurs effets indésirables :

- De par leur mécanisme d'action, les anti-TNF α peuvent entraîner des **troubles hématologiques** (leucopénie, anémie, thrombopénie), accroître le **risque infectieux** et même **réactiver des infections**. Ainsi, ils exposent très souvent au risque d'infections des voies respiratoires, de cystites et d'infections cutanées et plus rarement, de tuberculose, de réactivation du virus de l'hépatite B ou d'exacerbation de l'hépatite C.
- Il existe aussi un risque de survenue de **certaines cancers**, notamment cutanés et lymphomes.
- D'autres effets indésirables sont possibles tels que des **réactions au site d'injection**, des **troubles gastro-intestinaux** (nausées, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagiens, constipation, diarrhées) et **hépatiques**, des **céphalées**, et rarement des **manifestations d'hypersensibilité sévère** (choc anaphylactique, toxidermies possiblement graves)
- De rares cas de **démyélinisation**, de **polyneuropathie périphérique**, d'**uvéite**, d'**aggravation d'insuffisance cardiaque** et de **lupus induit** ont été recensés.

c) Contre-indications :

Les anti-TNF α sont contre-indiqués :

- En cas d'**infections évolutives** notamment de septicémie, de tuberculose et d'autres infections sévères ;
- En cas d'**insuffisance cardiaque modérée ou sévère**.

L'emploi de l'éтанercept doit être prudent dans ces circonstances.

La prise de la plupart des anti-TNF α n'est pas recommandée durant la grossesse. Certolizumab peut être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

d) Précaution d'emploi :

Du fait d'un **risque de maladie vaccinale** pouvant être fatal, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués durant un traitement par anti-TNF α et jusqu'à 3 mois suivant son arrêt. Il est déconseillé d'associer un anti-TNF α à anakinra, abatacept ou canakinumab en raison de l'augmentation du risque d'effets indésirables graves, notamment infectieux.

Il est important de signaler aux femmes en âge de procréer qu'elles doivent employer une **contraception efficace** pendant tout le traitement et la continuer après son arrêt pour une durée déterminée en fonction de la molécule :

- Infliximab, certolizumab : 6 mois au moins ;
- Adalimumab : 5 mois au moins ;
- Etanercept : 3 semaines

Concernant l'**allaitement** :

- Infliximab (filxabi® et remsima®) : l'allaitement est déconseillé pendant au moins 6 mois après son arrêt ;
- Infliximab, étanercept, golimumab : l'allaitement est CI ;
- Adalimumab, infliximab (remicade® et zessly®), certolizumab : l'allaitement peut être possible.

L'administration de vaccins vivants atténués chez le nourrisson exposé in utero n'est pas recommandée durant une certaine durée (variant selon le produit) suivant la dernière injection chez la mère durant la grossesse :

- Etanercept : 16 semaines ;
- Adalimumab : 5 mois ;
- Infliximab, golimumab : 6 mois.

e) *Surveillance*

Avant toute initiation d'anti-TNF α , doit être entrepris :

- La **recherche de tuberculose** active ou latente, de même que des **foyers infectieux** (dentaires, cutanés ou ORL) ;
- Le contrôle des **statuts sérologiques hépatites B et C** : en cas de positivité, les anti-TNF α devront être employés avec extrême prudence ;
- Les **vaccinations à jour**.

Durant le traitement, il est important :

- De **surveiller l'apparition de signes infectieux** (fièvre, frisson, fatigue inhabituelle, brûlures mictionnelles, plaies, problèmes dentaires) et de **désordres hématologiques**, qui doivent impérativement conduire à une consultation médicale rapide.
- De réaliser régulièrement les **dépistages de cancers** suivant les recommandations en cours : état cutané, hémogramme, frottis cervico-vaginal, mammographie, etc.
- De réaliser un **hémogramme** et le dosage des **transaminases** à 1 mois, 3 mois suivant l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois.

f) *Conditions de prescription et de délivrance*

La prescription et les conditions de remboursement des anti-TNF α sont réglementées. Les formes intraveineuses de l'infliximab sont réservées au milieu hospitalier. Les autres anti-TNF α sont administrables par voie sous-cutanée et sont donc disponibles en ville. La délivrance des anti-TNF α nécessite une **prescription initiale hospitalière**

(PIH) réservée à certains spécialistes (rhumatologie, médecine interne, pédiatrie, dermatologie, gastroentérologie). Le spécialiste de ville, peut les renouveler avec la présentation concomitante de la PIH même de plus d'un an. Le remboursement de ces spécialités dépend de la procédure des **médicaments d'exception**. (61) (91)

g) Rappel sur le TNF α (Figure 30)

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor α ou facteur de nécrose tumorale α) est une cytokine produite par les lymphocytes T et joue un rôle dans les processus inflammatoires et les réactions immunitaires. Les signaux antigéniques émanant d'agents infectieux ou de cellules tumorales ou par d'autres cytokines influencent la sécrétion du TNF α (1). Le TNF α se lie à ses récepteurs situés sur la plupart des cellules et stimule la sécrétion de protéines de l'inflammation (IL-1, IL-6, interféron β , protéine-C-réactive, prostaglandine) (2). Ceci explique donc ses effets pro-inflammatoire, pyrogène, anti-tumorale et anti-infectieux (par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes).

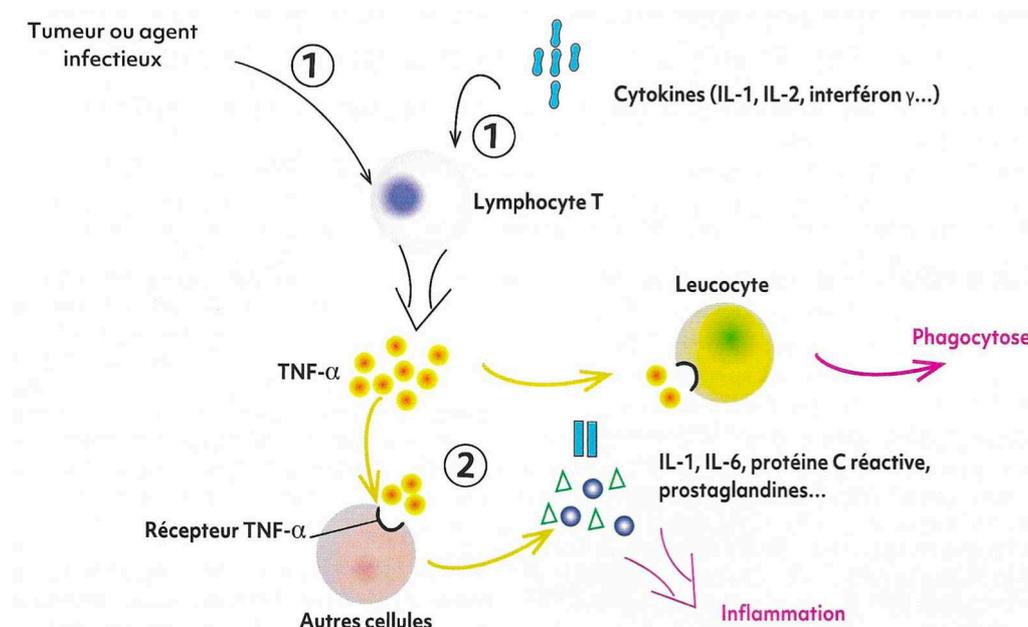


Figure 30 : Fonctionnement du TNF α

h) Mécanismes d'action général des anti-TNF α (Figure 31)

Les anticorps monoclonaux neutralisent de façon directe le TNF α . L'étanercept agit quant à lui comme un récepteur « soluble » en fixant le TNF α sérique. Ainsi, les anti-TNF α entraînent la diminution des taux de TNF α circulant ne pouvant donc plus se fixer sur leurs récepteurs membranaires, ce qui provoque un effet anti-inflammatoire. (91)

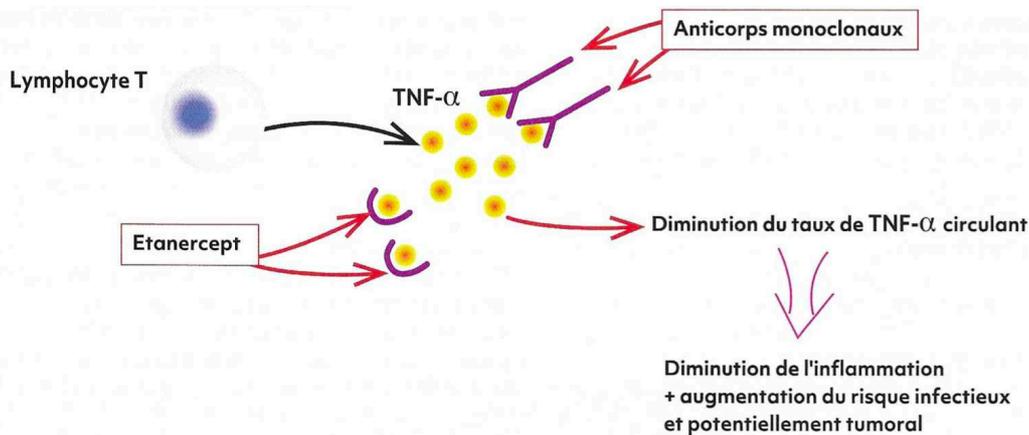


Figure 31 : Mécanismes d'action des anti-TNF α (91)

DCI	Étanercept
Spécialités	Enbrel® (princeps) 10 mg Enbrel® , Benepali® (biosimilaires), Erelzi®, Nepexto® 25 et 50 mg (Lifmior®)
Formes galéniques	Solution injectable en poudre en seringue ou stylo prérempli (SC)
Mécanisme d'action	Protéine de fusion du récepteur p75 du TNF α couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine. Elle inhibe de façon compétitive le TNF α soluble et membranaire en le capturant, avant qu'il n'atteigne son récepteur à la surface des cellules cibles. Cela provoque un blocage des réponses cellulaires induites et une diminution de l'activité inflammatoire sur les organes ciblés. L'étanercept n'induit pas de lyse des cellules produisant TNF α contrairement aux autres anti-TNF α (Figure 33). (47) (92)
Optimisation thérapeutique	Administration sous-cutanée hebdomadaire : 25 mg 2 fois par semaine ou 50 mg 1 fois par semaine. Conservation entre +2 et +8°C et à température ambiante durant 4 semaines. En cas d'oubli : la dose oubliée peut être injectée dès que possible à moins que la prochaine dose soit prévue le lendemain. Dans cette situation, la dose omise ne doit pas être prise.
Allaitement / Nourrissons	L'administration des vaccins vivants chez des nourrissons exposés in utero est déconseillée jusqu'à 16 semaines après la dernière dose de Benepali reçue par la mère. Interrompre soit l'allaitement, soit le traitement , en tenant compte des bénéfices pour l'enfant et pour la mère.

Tableau 27 : Résumé des caractéristiques d'étanercept. Vert → princeps et noir → biosimilaire

DCI Adalimumab	
Spécialités	Humira® 20, 40, 80 mg Amgevita® 20, 40 mg Amsparity®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflyma® 40 mg (Halimatoz®), (Hefiya®),
Formes galéniques	Solution injectable en poudre, seringue ou stylo prérempli (SC)
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humain de type IgG1k recombinant se liant spécifiquement au TNF α soluble et membranaire ce qui bloque l'interaction de ce dernier avec ses récepteurs p55 (TNFR1) et P75 (TNFR2) localisés à la surface cellulaire et impliqués dans l'activation de la voie NF- κ B permettant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, la fonction biologique de TNF α est neutralisée. La cascade inflammatoire est donc stoppée : l'expression des molécules d'adhésion est diminuée ce qui réduit le processus de diapédèse et de recrutement des macrophages, des lymphocytes et des neutrophiles (Figure 34). (47) (93)
Optimisation thérapeutique	Administration sous cutanée mensuelle : 40 mg tous les 15 jours. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par adalimumab. Auto-injection par le patient lui-même possible après formation et évaluation par le médecin. Conservation entre +2 et +8°C et à température ambiante durant 14 à 30 jours selon la spécialité : <ul style="list-style-type: none"> - 14j pour humira, hulio et amgevita - 21j pour hyrimoz - 28 j pour imraldi - 30 j pour yuflyma
Grossesse / Allaitement	L'administration de vaccins vivants (par exemple, vaccin BCG) à des nourrissons qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection d'adalimumab chez la mère pendant la grossesse. Adalimumab peut être utilisé pendant l'allaitement.

Tableau 28 : Résumé des caractéristiques d'adalimumab

DCI Infliximab	
Spécialités	Remicade® 100 mg, Inflectra®, Flixabi®, Zessly 100 mg Remsima® 100, 120 mg (SC)
Formes Galéniques	Poudre pour solution à perfuser (IV) Remsima 120 mg : solution injectable en poudre en seringue ou stylo prérempli (SC)
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal chimérique IgG1k produit à partir d'une lignée de cellule recombinante. C'est un agent

	<p>immunosuppresseur se liant de façon très affine aux formes solubles et transmembranaires du TNFα. Ainsi, des complexes stables avec le TNFα humain sont formés, provoquant l'inhibition de la bioactivité du TNFα. La cascade inflammatoire est alors stoppée : l'expression des molécules d'adhésion est diminuée réduisant le processus de diapédèse et de recrutement des macrophages, des lymphocytes et des neutrophiles (Figure 32). (47) (94)</p>
<p>Optimisation thérapeutique</p>	<p><u>Perfusion en IV (en 2 heures) : 3 à 5 mg/kg/perfusion à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines. Au bout de 12 semaines, l'efficacité du traitement est reconsidérée.</u></p> <p><u>Remsima stylo et seringue préremplis en SC :</u> Le traitement avec la formulation sous-cutanée de Remsima doit être initié avec des doses de charge d'infliximab par voie intraveineuse ou sous-cutanée.</p> <p>Lorsqu'une charge sous-cutanée est utilisée, elle doit être suivie d'autres injections sous-cutanées lors de la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} semaine après la première injection, puis ensuite toutes les 2 semaines.</p> <p>Si des doses de charge intraveineuse d'infliximab sont utilisées pour initier le traitement, 2 perfusions intraveineuses d'infliximab à 3 mg/kg doivent être administrées à 2 semaines d'intervalle. Le traitement par Remsima sous-cutanée doit être instauré en traitement d'entretien 4 semaines après la deuxième administration intraveineuse.</p> <p>La dose d'entretien recommandée pour la formulation sous-cutanée de Remsima est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines.</p> <p>Auto-injection possible par le patient après formation à la technique d'injection et évaluation médicale. Le médecin doit assurer un suivi approprié des patients afin d'identifier une éventuelle réaction systémique à l'injection ou une réaction localisée au niveau du site d'injection, après administration de la première injection sous-cutanée. Le patient devra recevoir la notice et la carte de rappel patient à l'initiation</p> <p>En cas de dose omise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si l'oubli s'est produit dans les 7 jours suivants la date normalement prévue, il faut procéder à l'injection immédiatement, et ensuite reprendre le schéma d'administration initial. - Si l'oubli a eu lieu dans les 8 jours ou plus, la dose omise doit être sautée. Il faudra dans ce cas attendre la dose suivante puis reprendre le schéma d'administration initial. <p><u>Conservation :</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Forme IV : entre +2 et +8°C et à température ambiante jusqu'à 6 mois - Remsima stylo et seringue préremplis : entre +2 et +8°C et à température ambiante pendant max 28 jours.
Allaitement / Nourrissons	<p>Les vaccins vivants restent non recommandés pendant 6 mois chez les nourrissons de mères traitées par l'infliximab pendant leur grossesse.</p> <p>L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remicade® et zessly® peuvent être envisagé pendant l'allaitement. - Flixabi® et Remsima® : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

Tableau 29 : Résumé des caractéristiques d'infliximab

DCI	Golimumab
Spécialités	Simponi® 50 et 100 mg
Formes Galéniques	Solution injectable en seringue ou stylo prérempli (SC)
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humain de type IgG1k se liant aux formes solubles et membranaires du TNF α . Ainsi, il inhibe l'activité du TNF α ce qui empêche l'activation de la voie NF- κ B impliquée dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. La cascade inflammatoire est donc stoppée : l'expression des molécules d'adhésion est diminuée réduisant ainsi le processus de diapédèse et de recrutements des macrophages, des lymphocytes et des neutrophiles (Figure 35). (95)
Optimisation thérapeutique	<p>Administration sous-cutanée mensuelle : 50 mg 1 fois par mois avec possibilité d'augmenter à 100 mg 1 fois par mois pour les patients de plus de 100 kg et non répondeurs à 3 ou 4 doses. Les injections devront se faire toujours à la même date. Auto-injection possible par le patient après formation et évaluation médicales.</p> <p>Si un patient oublie une injection de Simponi au jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en rend compte. Il ne faut surtout pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée. La dose suivante devra être administrée en respectant le principe suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial ; - Si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

	Conservation entre +2 et +8°C et à température ambiante pendant 30 jours maximum.
Allaitement / Nourrissons	<p>Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par le golimumab.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins vivants aux nourrissons exposés in utero au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab chez la mère au cours de la grossesse.</p>

Tableau 30 : Résumé des caractéristiques de golimumab

DCI	Certolizumab
Spécialités	Cimzia® 200 mg
Formes Galéniques	Solution injectable en seringue ou stylo prérempli (SC)
Mécanisme d'action	Fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF α soluble et transmembranaire conduisant à la neutralisation sélective de l'effet du TNF α . Ce fragment est associé à un polymère de PEG (pégol) permettant d'augmenter la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' à environ 14 jours et d'empêcher son passage au travers la barrière placentaire et le passage dans le lait maternel (Figure 36). (85) (96)
Optimisation thérapeutique	<p>Administration sous-cutanée. Auto-injection possible par le patient après formation et évaluation médicales.</p> <p>La dose initiale recommandée de Cimzia est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Ensuite, la dose d'entretien recommandée est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'administration de MTX devra être poursuivie pendant tout le traitement par Cimzia.</p> <p>En cas d'oubli, la dose omise doit être injectée dès que le patient s'en aperçoit, puis les doses suivantes peuvent être injectées aux dates prévues.</p> <p>A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Conservation à température ambiante (jusqu'à 25°C) possible durant 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière.</p>
Grossesse / Allaitement	Peut être utilisé pendant l'allaitement.

Tableau 31 : Résumé des caractéristiques de certolizumab pégol

(97–113)

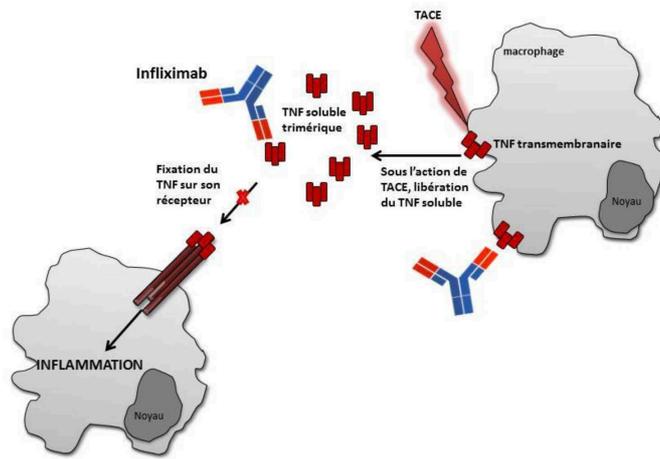


Figure 32: Mécanisme d'action d'Infliximab (94)

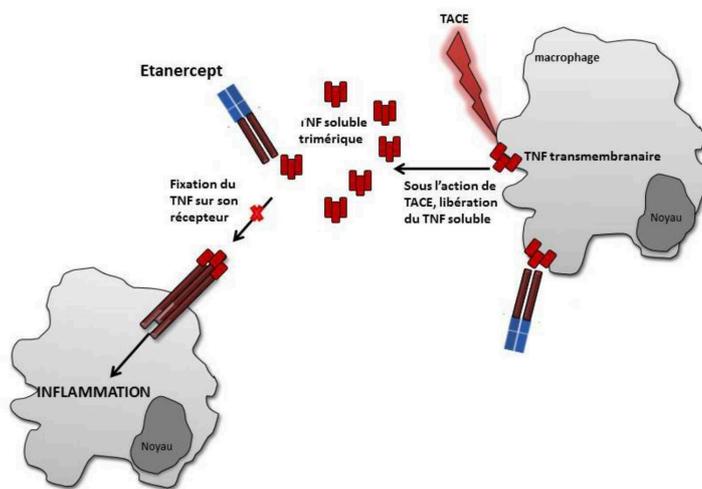


Figure 33 : Mécanisme d'action d'Etanercept (92)

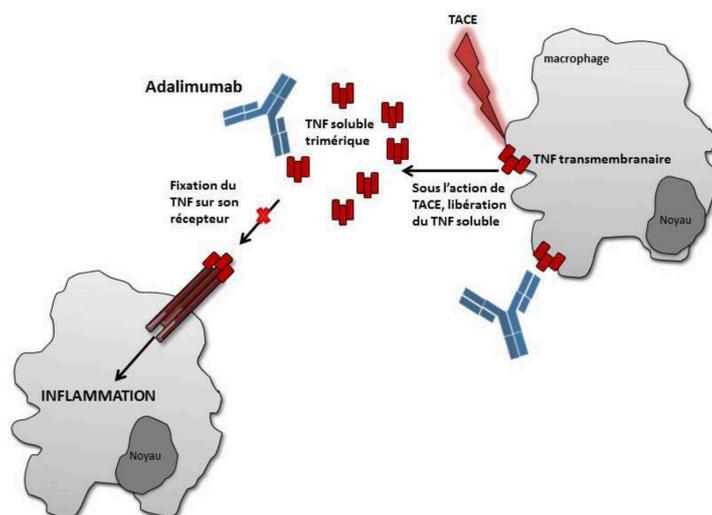


Figure 34 : Mécanisme d'action d'Adalimumab (93)

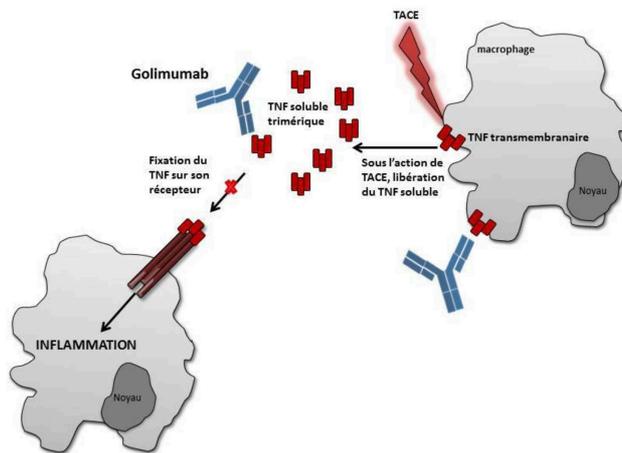


Figure 35 : Mécanisme d'action de Golimumab (95)

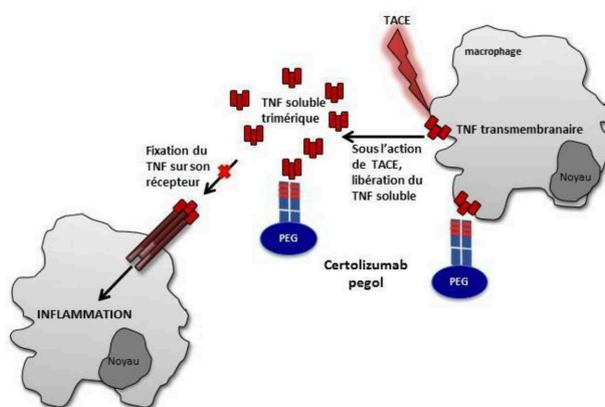


Figure 36 : Mécanisme d'action de Certolizumab pégol (96)

4. Antagonistes de l'interleukine 6 ou Anti-IL6

a) Généralités :

Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui bloquent les récepteurs de l'interleukine 6 : tocilizumab et sarilumab. Contrairement aux autres bDMARDs, les thérapeutiques de cette classe utilisées en monothérapie paraissent aussi efficaces que le MTX. De ce fait, les anti-IL6 sont privilégiés en cas de nécessité de monothérapie. Ces deux biomédicaments ont montré leur efficacité sur le **contrôle des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques** de la maladie et leur capacité à **inhiber la progression des lésions structurales et à diminuer l'activité de la maladie**. Des données similaires ont été publiées lorsqu'ils étaient associés avec le MTX. (35) (114)(115)

Ils possèdent une AMM dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte, associés au méthotrexate, après échec ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fonds (classique ou anti-TNF). Ils ont de plus une AMM en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée.

Le tocilizumab possède également une AMM chez les adultes non antérieurement traités par méthotrexate, cependant la HAS estime qu'il n'a pas de place dans la

stratégie thérapeutique des patients non précédemment traités par un traitement de fond conventionnel, notamment par le méthotrexate.

Selon les recommandations de la HAS, tocilizumab peut être utilisé chez les patients traités antérieurement par un anti-TNF α inefficace ou intoléré, et considère qu'en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée, il est plus efficace que adalimumab.

Concernant sarilumab, la HAS considère qu'il peut être indiqué, en association au méthotrexate, après échec (réponse inadéquate ou intolérance) d'un ou plusieurs traitements de fond. Il est donc indiqué soit en 2^e intention (après échec des traitements de fond classiques tel que méthotrexate), soit en 3^e intention (échec d'une biothérapie), voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). (61)

b) Effets indésirables :

Tocilizumab et sarilumab exposent à un **risque d'infections** pouvant être camouflées à cause de l'atténuation des signes et symptômes d'inflammation aiguë liée à leur fonctionnement, à des **risques digestifs** (perforation digestive ou abcès sur diverticulite), **métaboliques** (dyslipidémie), **hématologiques** (neutropénie, thrombopénie), etc.

Leur **administration doit se faire sous surveillance médicale** de par l'existence d'un risque de réaction d'hypersensibilité.

Le patient doit être informé du **risque d'atteintes hépatiques graves** du tocilizumab, nécessitant le **dosage des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT)** avant l'initiation du traitement, puis régulièrement toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois, ensuite toutes les 12 semaines. (61)

c) Rappel sur l'IL-6 :

L'IL6 est une **cytokine pléiotrope**. Elle est impliquée dans la **stimulation de plusieurs réponses cellulaires** telles que la prolifération, la différenciation, la survie et l'apoptose cellulaire. Elle peut aussi activer les **hépatocytes** responsables de la libération des protéines de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C réactive (CRP) et le sérum amyloïde A. Chez les patients atteints de PR, d'importants taux d'IL6 ont été retrouvés dans le liquide synovial. L'IL6 est fortement impliqué dans **l'inflammation et dans la destruction articulaire** de la PR. L'IL6 intervient aussi dans de nombreux processus physiologiques tels que la migration et l'activation des cellules T et B, des monocytes et ostéoclastes, qui impliquent une inflammation systémique, une inflammation synoviale et une érosion osseuse chez les patients atteints de PR.

d) Mécanisme d'action (Figure 37) :

Ils sont dirigés **contre la chaîne alpha du récepteur de l'IL-6**. Sarilumab est un

anticorps monoclonal humain de sous type IgG1 et Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k. Ils se lient de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6 receptors, IL-6 R α). Cela **inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL6**, la glycoprotéine-130 (gp-130) et STAT-3 (Signal Transducer And Activator of Transcription-3) et empêche donc l'activation des gènes inflammatoires. Sarilumab et Tocilizumab empêchent la cascade de signalisation intracellulaire, limitant ainsi l'activation des gènes inflammatoires. En bloquant leur récepteur, les **propriétés pro-inflammatoires de l'IL6 sont inhibées**. (116)

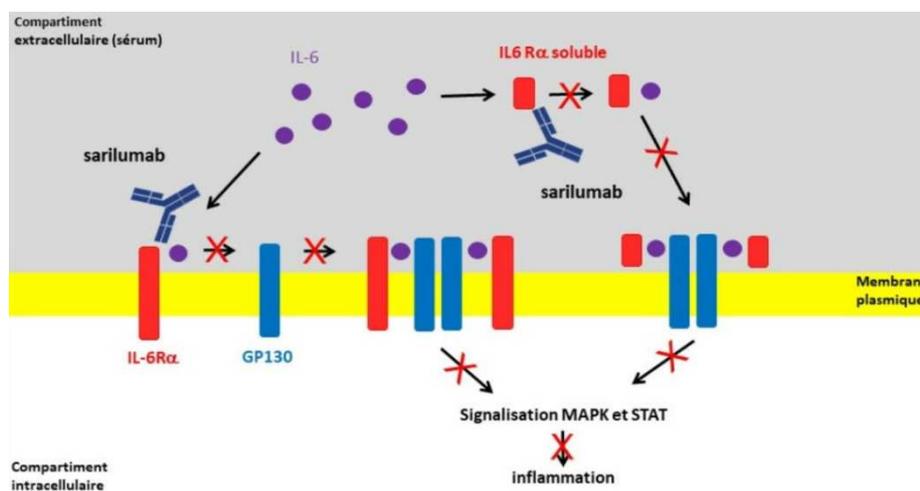


Figure 37: Mécanisme d'action de Sarilumab et Tocilizumab (116)

e) Conditions de prescription et de délivrance :

Sarilumab et Tocilizumab sont des **médicaments d'exception** (ordonnance d'exception à 4 volets) nécessitant une **prescription initiale hospitalière annuelle, réservée à certains spécialistes** (en rhumatologie, en médecine interne). Le délai de présentation de la première ordonnance est de 3 mois. Pour le renouvellement, l'ordonnance d'exception peut être rédigée en ville par un spécialiste autorisé. Cependant, la présentation de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an est nécessaire pour le renouvellement. (117)

DCI	Sarilumab
Spécialité	Kevsara®
Formes galéniques	Seringues préremplies ou stylos préremplis de 1,14 ml à 150 mg ou 200 mg (SC)
Optimisation thérapeutique	Administration par voie SC (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) en alternant les sites à chaque injection. Eviter les zones de peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices. Après l'injection, jeter le dispositif unidose dans un conteneur DASRI adapté. Posologie : 200 mg toutes les 2 semaines ou 150 mg toutes les 2 semaines en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques.

	<p>Auto-injection par le patient ou un aidant possible sur avis médical et après formation appropriée.</p> <p>Sortir le dispositif du réfrigérateur quelques minutes avant l'injection.</p> <p>En cas d'oubli constaté dans les trois jours, la dose omise doit être réalisée immédiatement. Si l'oubli date de quatre jours ou plus, l'injection suivante doit être faite à la date prévue sans doubler la dose.</p> <p>Conservation au réfrigérateur entre +2 et +8°C puis 14 jours à température ambiante.</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité</p> <p>Infections sévères actives</p>
Effets indésirables	<p>Très fréquents (plus de 10% des cas) : neutropénie, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection.</p> <p>Fréquents (1 à 10%) : infections des voies aériennes supérieures et des voies urinaires, thrombopénie, leucopénie, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hypertransaminasémie.</p> <p>Rares (inférieur à 1% des cas) : réactions d'hypersensibilité, perforation gastro-intestinale, apparition d'anticorps neutralisant, infections graves (parfois fatales).</p>
Surveillance	<p>Vaccins vivants atténués déconseillés durant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.</p> <p>Avant l'initiation du traitement puis régulièrement, dépistage de la tuberculose, sérologie hépatite B, C et VIH. Consulter immédiatement au moindre signe d'infection durant le traitement.</p> <p>Mise à jour des vaccinations avant initiation du traitement.</p> <p>Contrôle ASAT et ALAT, NFS et paramètres lipidiques toutes les quatre à huit semaines durant les six premiers mois puis toutes les douze semaines. Consulter au moindre signe d'atteinte hépatique (fatigue, douleur abdominale ou ictère).</p>
Grossesse / Allaitement	<p>Les femmes en âge de procréer doivent employer une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. La prise de sarilumab durant la grossesse n'est pas recommandée. Interrompre l'allaitement ou le traitement, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.</p> <p>Grossesse et allaitement sont déconseillés durant le traitement par sarilumab.</p>

Tableau 32 : Résumé des caractéristiques de sarilumab

DCI	Tocilizumab
Spécialité	Roactemra®
Formes galéniques	<p>Solution injectable 162 mg/0,9 ml en stylos ou seringues préremplis. Solution à diluer pour perfusion à 20 mg/ml.</p> <p>Forme réservée à l'hôpital : flacon de 4, 10 ou 20 ml contenant 80, 200 ou 400 mg de prince actif (20 mg/ml).</p>
Optimisation thérapeutique	<p><u>Voies SC</u> : injection au niveau de l'abdomen, cuisse et partie supérieure du bras, en alternant les sites à chaque injection. Eviter les zones de peau sensible, lésée présentant des ecchymoses ou des cicatrices.</p> <p>Posologie : 162 mg 1 fois par semaine. En cas de passage de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée, la première administration sous-cutanée devra se faire à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.</p> <p>Conservation au réfrigérateur entre +2 et +8°C.</p> <p>Auto-injection possible par le patient ou un aidant sur avis médical et après formation appropriée. Carte de surveillance à remettre au patient. Consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de réactions allergiques graves.</p> <p>En cas d'oubli d'une injection sous-cutanée, reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.</p> <p>Après avoir retiré le dispositif du réfrigérateur, attendre 30 à 45 min selon le dispositif avant l'injection. Il ne doit pas être secoué. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 3 à 5 minutes selon le dispositif, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et bloque l'aiguille.</p> <p><u>Forme IV</u> : chez l'adulte, perfusion IV de 60 minutes, à renouveler toutes les 4 semaines, 480 à 1200 mg selon le poids.</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité Infections sévères ou actives Troubles hématologiques (polynucléaires neutrophiles < 500/mL, plaquettes < 50 000/mL)</p>
Effets indésirables	<p>Très fréquents (supérieur à 10% des cas) : poussées hypertensives, céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, hypercholestérolémie.</p> <p>Fréquents (1 à 10% des cas) : cellulite, pneumonie, herpès labial, zona, ulcérations buccales, gastrite, rash, prurit, céphalées, vertiges, augmentations des transaminases, hypertension, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, conjonctivite.</p>

	Rares (moins de 1% des cas) : diverticulite, perforation ou hémorragie digestive, stomatite, urticaire, hyperbilirubinémie, hypertriglycéridémie, réaction d'hypersensibilité, hépatite grave.
Surveillance	<p>Vaccins vivants atténués déconseillés durant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.</p> <p>Recherche systématique d'infection, notamment tuberculose et hépatites virales B et C, VIH, avant d'initier le traitement puis surveillance régulière. Consulter immédiatement au moindre signe d'infection durant le traitement.</p> <p>Mise à jour des vaccinations avant l'initiation du traitement.</p> <p>Contrôle des ASAT et ALAT, NFS et paramètres lipidiques toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois puis toutes les 12 semaines. Consulter au moindre signe d'atteinte hépatique (fatigue, douleur abdominale ou ictère).</p> <p>Grossesse et allaitement : administration déconseillée.</p>
Grossesse / Allaitement	<p>Les femmes en âge de procréer doivent employer une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.</p> <p>La prise de tocilizumab durant la grossesse n'est pas recommandée.</p> <p>Interrompre l'allaitement ou le traitement, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.</p>

Tableau 33 : Résumé des caractéristiques de tocilizumab

(85)(117–122)

5. Abatacept et Rituximab

a) Généralités :

Abatacept et rituximab sont des bDMARDs utilisés dans la PR. Ce ne sont pas des traitements de première intention dans la PR, ils sont utilisés en cas d'échec au MTX et aux anti-TNF α . Ils ont une AMM, **associés au méthotrexate**, dans le traitement des PR actives modérées (abatacept) et sévères (abatacept et rituximab) de l'adulte après échec (réponse insuffisante ou intolérance) d'autres traitement de fond (méthotrexate ou un anti-TNF α pour abatacept, méthotrexate et au minimum un anti-TNF α pour rituximab). L'abatacept possède aussi une AMM dans la PR très active et évolutive chez des adultes non traités auparavant par le méthotrexate, en association au méthotrexate, cependant il n'est ni remboursable, ni agréé aux collectivités dans cette indication. Le rituximab peut être utilisé dans des cas difficiles tels que des antécédant de cancer ou de lymphome, de tuberculose latente ou d'antécédent de sclérose en plaque. (61)

Rituximab améliore significativement les symptômes de la PR et retarde sa progression. Abatacept diminue nettement l'activité de la maladie et a montré une

efficacité comparable à celle des anti-TNF α et du Tocilizumab tous deux associés au MTX. (2)

b) Mécanisme d'action :

Rituximab (Figure 39) est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1k dirigé contre l'**antigène CD20 transmembranaire des Lc B**. L'abatacept (Figure 38) est une protéine soluble de fusion constituée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain retrouvé au niveau des lymphocytes T (CTLA-4) (partie active) et d'une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Il imite donc CTLA-4 associé aux LcT et, par conséquent, il inhibe les voies de costimulation entre les CPAg et les LcT.

c) Effets indésirables :

Outre les risques communs aux bDMARDs, le rituximab expose à d'autres risques :

- Des **réactions parfois fatales** en lien avec la perfusion se produisant essentiellement durant la première perfusion et dans les 2 premières heures nécessitant l'arrêt de la perfusion ;
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** ;
- **Nécrolyses épidermiques toxiques** ou NET (syndrome de Lyell, de Stevens Johnson), devant mener à l'interruption immédiate et définitive du rituximab si une éruption cutanée survient ;
- **Réactivation du virus de l'hépatite B**, intégrant des hépatites fulminantes et nécessitant le dépistage de tous les patients pour le VHB avant l'initiation du traitement ;
- **Risque d'infection augmenté** après un traitement par le rituximab du fait de son mécanisme d'action et des connaissances sur le rôle important des lymphocytes B dans le maintien de la réponse immunitaire normale.

La tolérance de l'abatacept est relativement positive. Il existe cependant un risque d'**infection des voies respiratoires supérieures**. (61)

DCI	Abatacept
Spécialités	Orencia 125 et 250 mg
Biosimilaires	/
Formes galéniques	Poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (25 mg/ml) Voie sous cutanée : <ul style="list-style-type: none"> - Seringues ou stylos préremplis de 1 mL (125 mg) pour injection sous-cutanée - Seringues préremplies de 0,7 ml (87,5 mg) ou de 0,4 ml (50 mg) pour injection sous cutanée
Mécanismes d'action	Abatacept est une protéine de fusion, composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) et d'une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Il est capable de moduler sélectivement le signal clé de costimulation indispensable à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. Deux signaux, transmis

	<p>par les cellules présentatrices de l'antigène, sont nécessaires à l'activation totale des lymphocytes T. Le 1^e signal correspond à la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR. Le 2^e signal est l'une des principales voies de costimulation passant par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T.</p> <p>En se fixant spécifiquement sur CD80 et CD86, l'abatacept inhibe spécifiquement cette voie de costimulation.</p>
<p>Optimisation thérapeutique</p>	<p><u>Voie IV</u> : 10 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes. Après la première administration, les suivantes se feront aux semaines 2 et 4 puis toutes les 4 semaines.</p> <p><u>Voie SC</u> : 125 mg 1 fois par semaine. Avec ou sans dose de charge administrée en IV, la première injection SC est administrée dans les premières 24h puis toutes les semaines. Conservation au réfrigérateur entre +2 et +8°C. Usage unique : jeter le dispositif dans un conteneur adapté après chaque injection.</p> <p>La première injection doit être réalisée dans une structure de soin adaptée à cause du risque de réactions systémiques. Par la suite, Auto-injection par le patient ou un aidant possible après formation et évaluation médicale.</p> <p>Administration en sous cutanée au niveau de la cuisse, ou dans l'abdomen, après asepsie de la zone et en alternant les sites à chaque injection. Eviter les zones où la peau est sensible, lésée, rougie ou durcie. Sortir le dispositif du réfrigérateur 30 minutes avant d'injecter. Ne pas secouer le dispositif.</p> <p>Positionner le stylo de façon à la fenêtre de lecture avec un angle de 90° par rapport au site d'injection. Pincer la peau nettoyée et appuyer le stylo sur la peau pour déverrouiller. Appuyer ensuite sur le bouton d'activation bleu en maintenant 15 secondes. Lorsque l'injection démarre, un clic retentit. Une fois l'injection réalisée, un indicateur bleu apparaît dans la fenêtre de lecture.</p> <p>En cas d'oubli inférieur ou égal à trois jours, la dose omise doit être administrée dès que possible. Si le délai est de plus de trois jours, le patient devra le signaler au médecin afin de déterminer la date de la prochaine injection.</p>
<p>Contre-indications</p>	<p>Infections sévères non contrôlées Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p>
<p>Effets indésirables</p>	<p>Très fréquents (supérieur à 10% des cas) : céphalées, nausées, infections des voies respiratoires supérieures (trachéite, rhinopharyngite et sinusite).</p>

	<p>Fréquents (1 à 10% des cas) : sensations vertigineuses, hypertension, étourdissements, toux, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, dyspepsie, stomatite aphteuse, rash, infections diverses notamment des voies respiratoires inférieures (bronchites), urinaires, virales (herpès simplex, herpès labial et zona), pneumonie, grippe, fatigue, hypertranséminasémie, réactions locales au site d'injection.</p> <p>Rares (inférieur à 1%) : hypotension, prise de poids, tachycardie, bradycardie ; thrombocytopénie, leucopénie, paresthésies, baisse de l'acuité visuelle, vertiges, ulcérations buccales, arthralgies, aménorrhée, dépression, carcinome basocellulaire, lymphome, tuberculose.</p>
Surveillance	<p>Prévenir le médecin en cas de signes d'allergies (oppression dans la poitrine, respiration sifflante, éruption cutanée sévère, gonflement du visage, des mains ou des pieds, vertiges), de signes d'infection (fièvre, toux persistante, difficulté respiratoire, troubles dentaires, brûlures en urinant, herpès, perte de poids).</p> <p>Prévenir le patient du risque de vertiges et de baisse de l'acuité notamment lors de la conduite ou de l'utilisation de machine nécessitant une grande attention.</p> <p>Recherche de tuberculose, hépatite B et C avant l'initiation du traitement puis régulièrement surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans.</p> <p>Examen périodique de la peau est recommandé chez tous les patients, en particulier ceux ayant des facteurs de risque de cancer cutané.</p> <p>Surveillance cardiovasculaire.</p> <p>Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et dans les 3 mois suivant son arrêt.</p>
Grossesse / Allaitement	<p>Grossesse déconseillée durant le traitement.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 14 semaines après son arrêt.</p> <p>L'allaitement est déconseillé durant le traitement et jusqu'à 14 semaines après son arrêt.</p> <p>L'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> n'est pas recommandée pendant les 14 semaines qui suivent la dernière exposition de la mère à l'abatacept durant la grossesse.</p>
Conditions de délivrance et prescription	<p>Prescription annuelle hospitalière et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicaments d'exception nécessitant une</p>

	<p>ordonnance à 4 volets que le médecin et pharmacien auront complétée. Le volet 4 est archivé à la pharmacie.</p> <p>Le patient devra présenter la prescription initiale hospitalière établi à moins d'un an et l'ordonnance en cours à chaque délivrance et renouvellement d'ordonnance.</p>
--	--

Tableau 34 : Résumé des caractéristiques d'abatacept

DCI	Rituximab
Spécialités	Mabthera 100 et 500 mg
Biosimilaires	Rixathon, Ruxience, Truxima 100 et 500 mg
Formes galéniques	Flacons de 10 ml (100 mg) et 50 mL (500 mg) pour perfusion IV
Mécanismes d'action	<p>Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain de type IgG1k, dirigé spécifiquement contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Il induit leur mort cellulaire par l'intermédiaire de 3 voies immunologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout d'abord, par mécanisme de CDC : en se fixant sur le CD20, rituximab active le complément pour former un complexe d'attaque membranaire provoquant la lyse cellulaire. - Deuxièmement, en se liant aux lymphocytes B, rituximab permet l'interaction avec les cellules Nk par l'intermédiaire du FcγRII, provoquant la mort par ADCC. - Et enfin, le rituximab, grâce à son fragment Fc, recrute les macrophages via le FcγR et aboutit à la mort cellulaire par apoptose et ADCC. <p>Rituximab provoque une réponse prolongée (au moins 9 mois) dans 50% des cas. Les concentrations sériques sont détectables durant 4 à 6 mois.</p>
Optimisation thérapeutique	<p>Conservation au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.</p> <p>Posologie : 1000 mg en 1 perfusion IV, à renouveler 2 semaines après.</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>Infections sévères, évolutives</p> <p>Déficits immunitaires sévères</p> <p>Insuffisance cardiaque sévère</p>
Effets indésirables	<p>Les EI sont fréquents, en particulier lors de la première perfusion.</p> <p>Dans les 2h après la 1^e perfusion (>50%) : syndrome cytokinique (fièvre, urticaire, angioedème, dyspnée, hypertension, céphalée), parfois avec syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, insuffisance rénale aiguë) en général réversible après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion et l'administration d'un antipyrétique et d'un antihistaminique.</p>

	<p>Exacerbation d'une pathologie cardiaque préexistante (angor, insuffisance cardiaque).</p> <p>Thrombopénie sévère (1,9%), agranulocytose (1,3%), anémie sévère (1%).</p> <p>Infections considérées comme banales, non opportunistes et peu sévères (1%). Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent aussi apparaître au cours du traitement par le rituximab.</p> <p>Des cas d'angine de poitrine, d'arythmies telles que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par le rituximab.</p> <p>Réactions cutanées sévères (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson) en particulier chez des patients traités pour des pathologies auto-immunes, entraînant l'arrêt définitif du rituximab.</p> <p>Leuco-encéphalites multifocales progressives (LEMP) : troubles du comportement, déficit cognitif ou sensoriel.</p> <p>Immunodépression B prolongée qui rend les vaccins notamment antigrippaux inefficace.</p> <p>Fréquents : paresthésie, vertiges.</p>
<p>Précautions d'emploi et Surveillances</p>	<p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients devront recevoir une carte surveillance patient à chaque perfusion qui contient des informations importantes de tolérance (notamment sur le risque potentiel d'infections dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive). - Interrompre les traitements antihypertenseurs 12 heures avant la perfusion. - Prémédication nécessaire associant antipyrétique, antihistaminique et corticoïde. - L'apparition de signes d'infection après un traitement par Rixathon doit motiver un examen immédiat des patients et l'instauration d'un traitement approprié. <p>Surveillance régulière :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage du VHB avant toute initiation de rituximab ; - Surveillance hépatique ; - Surveillance cardiaque surtout chez les personnes ayant des antécédents de pathologies cardiaques ; - Surveillance périodique de l'hémogramme durant toute la durée du traitement, avant chaque cycle de rituximab et régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement, ainsi qu'en cas de signes d'infection ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance neurologique régulière du fait du risque de LEMP. <p>Vaccinations à jour : toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de Rixathon. Les vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours du traitement, ou en cas de déplétion en lymphocytes B périphériques.</p>
Conditions de délivrance et prescription	Médicament soumis à prescription hospitalière . Prescription réservée aux spécialistes (hématologie, maladies du sang, rhumatologie, médecine interne, néphrologie, dermatologie).
Grossesse / Allaitement	Chez la femme en âge de procréer : contraception efficace durant tout le traitement et jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement. L'administration de rituximab est déconseillée chez la femme enceinte . L'allaitement est déconseillé durant le traitement et jusqu'à 12 mois suivant son arrêt.

Tableau 35 : Résumé des caractéristiques de rituximab

(123–128)

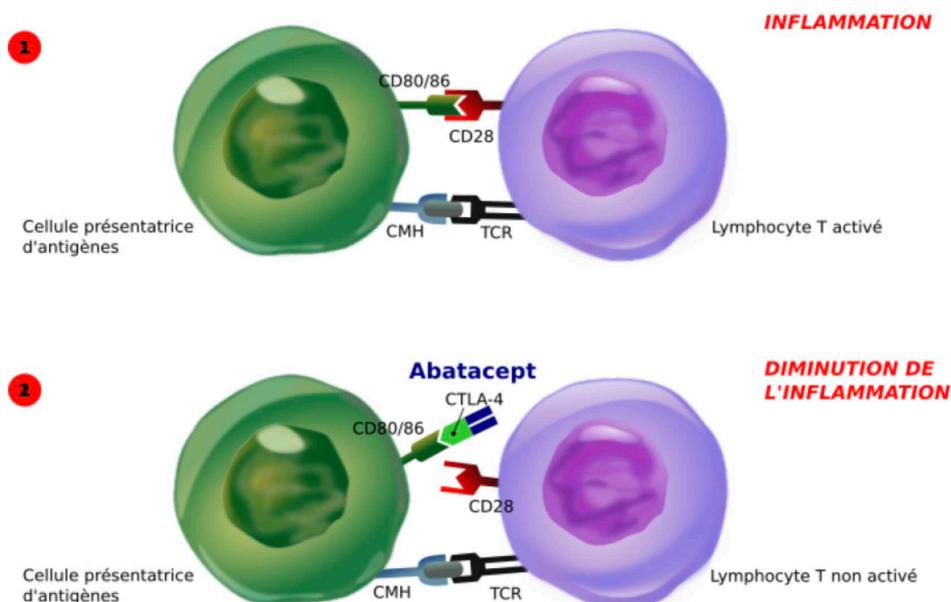


Figure 38 : Mécanisme d'action de l'abatacept (129)

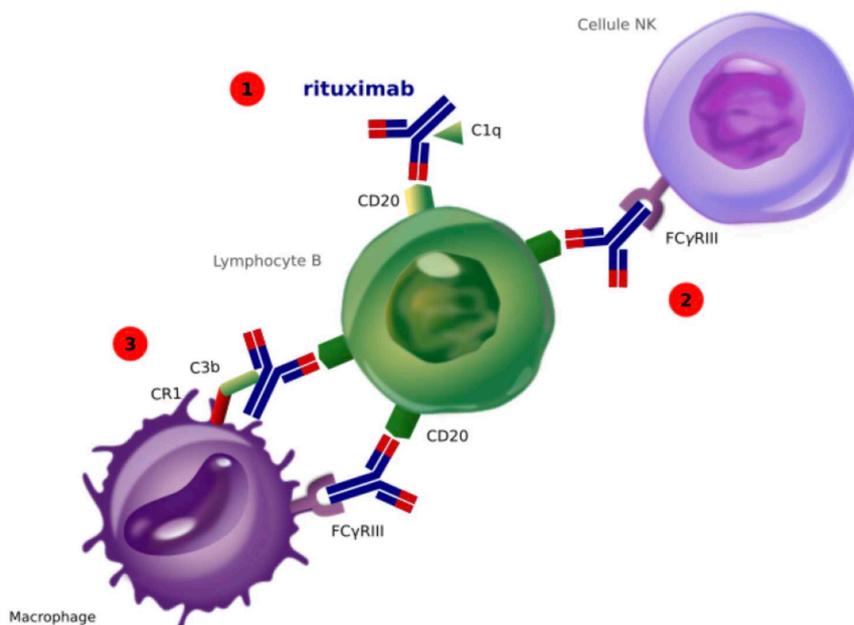


Figure 39 : Mécanisme d'action du Rituximab (130)

6. Molécules ciblant les Janus Kinases (Ts DMARDs ou targeted synthetic DMARD)

Il existe **4 représentants** (Tableau 36) de la classe des inhibiteurs des janus kinase (anti-JAK) disponibles en France qui sont : **baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib**.

Les Janus Kinases (JAK) sont des enzymes, plus spécifiquement des **tyrosines kinases**, se trouvant dans le cytoplasme des cellules et qui joue un rôle majeur dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité. Les inhibiteurs de JAK empêchent les enzymes JAK d'agir (ou du moins diminuent leurs activités), et par conséquent, aident à réduire l'inflammation (Figure 48 et 49).

Les inhibiteurs de JAK possèdent une AMM dans certaines formes de polyarthrite rhumatoïde. Leur prise se fait par voie orale.

Plusieurs contre-indications sont à noter : les **infections graves** (notamment la tuberculose active), la **grossesse** (du fait de l'existence de tératogénicité chez l'animal et de données restreintes chez la femme enceinte). Les femmes en âge de procréer devront être sous **contraception efficace** et ce jusqu'à 4 semaines suivant l'arrêt du médicament.

Les effets indésirables les plus courants sont **céphalées, nausées, arthralgies, infectieux et métaboliques** (élévation du taux d'HDL et de LDL sanguin).

Il existe une certaine appréhension sur la tolérance à long terme, notamment en ce qui concerne les risques potentiels **cancérogènes et cardiovasculaires** (en lien avec l'hyperlipidémie).

Un risque de classe est retrouvé dans leur RCP : il s'agit du risque de **maladie thrombo-embolique veineuse**, avec notamment des embolies pulmonaires.

Tofacitinib accroit de manière dose-dépendante :

- Le risque de **maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)** et d'**infections graves**, surtout chez les personnes de plus de 65 ans ayant un facteur de risque cardiovasculaire,
- Et d'autre part l'**incidence des infarctus du myocarde** et de certaines **tumeurs malignes** par rapport aux anti-TNF α .

L'ANSM préconise donc d'initier tofacitinib **uniquement en absence d'alternative** dans certains **cas particuliers** : patients de plus de 65 ans, antécédents de tabagisme actuel ou arrêté, l'existence de facteur(s) de risque cardiovasculaire(s) (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, cancer, maladie héréditaire de coagulation, thrombose, traitement par oestroprogestatifs, immobilisation, etc.), patients à risque de cancer ou d'infections graves. Aucune donnée sur la sécurité au long cours, n'est disponible, de même que chez les patients avec une fonction hépatique ou rénale déficient.

Du fait, de l'appréhension autour de la tolérance de cette classe et de leur mécanisme d'action récent mais aussi du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance que l'on a sur les autres bDMARDs, la HAS recommande que les inhibiteurs de JAK soient utilisés **en 3^e intention** (suite à l'échec d'un bDMARD), **voire plus**, et qu'ils soient associés au MTX de préférence. Ils peuvent être utilisés en monothérapie uniquement dans le cas où la poursuite du MTX est inadaptée. Il n'existe, à ce jour, aucune donnée comparative aux autres options disponibles en 3^e intention (tels que tocilizumab, abatacept, rituximab). Selon la HAS, filgotinib ne possède pas de place dans la PR chez l'homme à cause d'un risque potentiel irréversible sur la spermatogenèse non repéré avec les autres anti-JAK. (61)



Figure 40 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK (131)

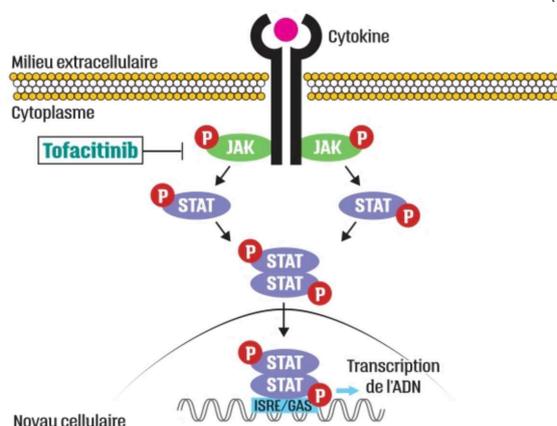


Figure 41 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK (132)

Spécialités et DCI	Jyseleca® (Filgotinib), Rinvoq® LP (Upadacitinib), Olumiant® (Baricitinib), Xeljanz® LP ou non (Tofacitinib®)
Formes galénique	Comprimés
Optimisation thérapeutique	<p>Jyseleca® (Filgotinib) : 1 comprimé de 200 mg ou 100 mg (plus de 65 ans, IR modérée ou sévère) 1 fois par jour.</p> <p>Rinvoq® LP (Upadacitinib) : 1 comprimé de 15 mg 1 fois par jour.</p> <p>Olumiant® (Baricitinib) : 1 comprimé de 4 mg ou 2 mg (75 ans et plus, antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, patients traités par inhibiteurs puissants du transporteur d'anion organique de type 3 comme le probénécide, insuffisance rénale modérée ou sévère) 1 fois par jour.</p> <p>Xeljanz® (Tofacitinib®) : 5 mg 2 fois par jour ou 1 fois par jour (insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée).</p> <p>Xeljanz® LP (Tofacitinib®) : 11 mg 1 fois par jour (le jour qui suit la dernière prise de 5 mg).</p>
Contre-indications	<p>Infection active sévère (notamment tuberculose, septicémie)</p> <p>Insuffisance hépatique sévère</p> <p>Grossesse</p> <p>Hypersensibilité à l'un des composants</p> <p>Jyseleca (Filgotinib) et Xeljanz® LP ou non (Tofacitinib®) : présence de lactose → CI en cas d'intolérance au lactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.</p>
Effets indésirables	<p>Très fréquents (supérieur à 10% de cas) : infection des voies respiratoires, hypercholestérolémie, sensations vertigineuses.</p> <p>Fréquents (1 à 10% des cas) : zona, herpès simplex, gastro-entérite, infections urinaires, thrombocytose, troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales), cytolysse hépatique.</p> <p>Rares (inférieur à 1% des cas) : neutropénie, hypertriglycémie, acné, prise de poids, pneumopathie interstitielle, diverticulite, perforation intestinale, élévation des CPK (créatine phosphokinase), thrombose veineuse profonde.</p> <p>Tofacitinib : risque accru dose-dépendant de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire nécessitant une utilisation prudente chez les patients à risque et de prévenir les patients des manifestations cliniques. Après 65 ans, l'initiation de tofacitinib est réservée à l'absence d'alternative.</p>
Surveillances et précautions d'emploi	<p>Un examen périodique de la peau est recommandé pour les patients ayant un risque accru de cancer de la peau (car des cancers de la peau non-mélanomateux ont été rapportés).</p> <p>L'administration de vaccins vivants (grippe, fièvre jaune, etc.) pendant ou immédiatement avant un traitement n'est pas recommandée. Avant d'initier un traitement, il est</p>

recommandé de mettre à jour les vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Avant l'initiation du traitement, des **tests de dépistage de la tuberculose, des hépatites virales B et C (notamment réactivation)** ainsi qu'une **numération formule sanguine (NFS)** sont doivent être réalisés.

Un **bilan lipidique** doit être effectué 8 à 12 semaines après l'instauration du traitement, une **NFS** est renouvelée 4 à 8 semaines après l'initiation du traitement puis tous les 3 mois. La **fonction hépatique** doit être régulièrement surveillée.

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes, notamment de lymphome. Consulter en cas de **ganglion enflé**.

Pendant et après le traitement, surveiller l'apparition de **symptômes infectieux** tels que :

- Fièvre, plaies infectées, sensation anormale de fatigue, problèmes dentaires,
- Eruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques (signe potentiel d'une infection à zona),
- La triade toux persistante, sueurs nocturnes et perte de poids (symptômes d'une tuberculose),

Le traitement doit être arrêté en cas d'infection grave ou de réactivation virale (herpès, hépatite virale).

Alerter le patient du **risque d'affections thromboemboliques veineuses** et lui porter à connaissance les signes évocateurs. Arrêter le médicament et consulter immédiatement en cas de signes cliniques évocateurs de :

- Thrombose veineuse profonde (symptômes unilatéraux avec douleur sourde, sensation de pression et rougeur, douleur, œdème des membres inférieurs)
- Embolie pulmonaire (difficulté à respirer, essoufflements, oppression thoracique, peau bleuâtre, etc).

A utiliser avec précaution chez les **personnes présentant une diverticulose**, en particulier dans le traitement chronique par des médicaments associés à une augmentation du risque de diverticulite (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes, opioïdes). Les signes et symptômes abdominaux d'apparition récente doivent être évalués rapidement pour identifier précocement une diverticulite et éviter une perforation gastro-intestinale

Xeljanz® LP ou non (Tofacitinib®) : Les **inducteurs** (rifampicine par exemple) **ou inhibiteurs** (kétoconazole, fluconazole par exemple) **du CYP3A4** doivent être évités en raison du risque de diminution de la réponse clinique ou d'augmentation de la toxicité de Xeljanz®. En cas

	d'associations, les doses de Xeljanz® devront être réévaluées.
Grossesse / Allaitement	<p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant tout le traitement et après son arrêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Filgotinib (Jyseleca®) : au moins 1 semaines après son arrêt ; - Upadacitinib (Rinvoq® LP), Olumiant® (Baricitinib), Xeljanz® (Tofacitinib®) : jusqu'à 1 mois après son arrêt ; <p>L'allaitement et la grossesse sont contre-indiqués pendant toute la prise du traitement.</p>
Conditions de délivrance	<p>Médicaments à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes (notamment en rhumatologie). Renouvellements réservés aux spécialistes (notamment en rhumatologie), notamment de ville possible, avec présentation simultanée de l'ordonnance hospitalière initiale datant de moins d'1 an.</p> <p>Médicaments d'exception nécessitant une ordonnance à quatre volets : Upadacitinib (Rinvoq® LP), Olumiant® (Baricitinib).</p>

Tableau 36 : Résumé des caractéristiques des inhibiteurs JAK

(128) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138)

VII. Traitements locaux

Les traitements locaux permettent de **compléter l'efficacité des traitements généraux** (traitements de fond et traitements symptomatiques). En effet, ils entraînent un effet antalgique rapide, réduisent l'inflammation et ralentissent l'évolution de la pathologie. (139)

Plusieurs techniques, cependant **invasives**, sont possibles. Le choix est fonction du stade de la maladie, de l'efficacité du traitement de fond et de la douleur éprouvée par le patient. (2)

A. Ponctions articulaires évacuatrices

Une ponction permet d'**évacuer le liquide synovial en surplus** d'articulation gonflée et douloureuse. Ponctionner consiste à aspirer le liquide produit en excès à l'aide d'une seringue dont l'aiguille est insérée dans l'articulation. Cet acte a pour but de **soulager la douleur presque immédiatement**, et également d'analyser le liquide articulaire. (140)

B. Infiltrations de corticoïdes

Une infiltration de corticoïdes consiste en une **injection de corticoïdes directement dans l'articulation** enflée et douloureuse ou en péri-articulaire (dans le cas par exemple de ténosynovite) grâce à une aiguille (si besoin sous contrôle radio ou échographique) placée au niveau de l'endroit ciblé (dans l'articulation ou en péri-

articulaire). Ce geste permet de **limiter l'inflammation dans l'articulation** et de **soulager rapidement la douleur**. L'injection locale de corticoïdes diffuse de très faibles quantités de corticoïdes dans l'organisme limitant ainsi les effets secondaires des corticoïdes. Cependant, la pratique de ce geste doit être limitée à **3 ou 4 fois par an pour une même articulation** afin de limiter les risques de corticothérapie générale. L'efficacité ne sera pas améliorée au-delà de ce nombre. Le clinicien utilise l'**Hexatrione®**, un corticoïde retard, pour que le résultat se prolonge sur plusieurs mois.

Techniquement, ce geste est plus facilement réalisable au niveau des grosses articulations, telles que le genou ou la hanche, mais plus difficile dans les articulations métacarpo-phalangiennes ou digitales.

Après une infiltration de corticoïdes, des précautions sont nécessaires. Il est recommandé de garder l'articulation concernée au **repos relatif**. La marche ne sera possible qu'après au moins 48 heures de repos et de façon raisonnable.

Quelques heures après le geste, une réaction douloureuse peut survenir mais reste rare et sans gravité. Néanmoins, si après 24 à 48h, une douleur tardive survient ou si la douleur devient plus importante et/ou si une fièvre survient, une consultation médicale d'urgence est nécessaire. Cela pourrait être le signe d'une infection qui est la complication redoutée mais relativement rare. (31) (140)

C. Synoviorthèses

Une synoviorthèse consiste à **injecter directement dans l'articulation un produit chimique** (acide osmique ou tétra-oxyde d'osmium ou OSO₄) **ou radioactif** (Erbium, Rhénium, Yttrium) par l'intermédiaire d'une aiguille dont la position peut être contrôlée par radiographie ou échographie. Le but est de **détruire la synovite proliférante** responsable du développement des lésions de la maladie et de **ralentir la progression du pannus synovial**.

Après une synoviorthèse, l'articulation doit être mise au **repos durant 2 à 3 jours** :

- Pour les membres inférieurs : repos au lit
- Pour les membres supérieurs : immobilisation de l'articulation par un appareillage ou une écharpe.

La synoviorthèse sera **suivie d'une injection d'Hexatrione®** afin de limiter les réactions douloureuses.

La synoviorthèse est efficace et indiquée dans le cas de **synovite persistante et douloureuse**, malgré la réalisation d'une voire deux infiltrations de corticoïdes, avec des **dégâts ou atteintes radiographiques peu importants**. L'efficacité dure **plusieurs mois**, le temps de la reconstitution de la membrane synoviale. Les résultats sont surtout satisfaisants au niveau des grosses articulations telle que genou, hanche, coude, épaule. (31) (140)

D. Chirurgie

La chirurgie a sa place dans le traitement de la PR, notamment lors de l'**exacerbation des symptômes et de la douleur**, mais également lorsque le **traitement ne soulage plus suffisamment le patient**. Il s'agit d'une chirurgie **fonctionnelle** permettant de rétablir une fonction de l'articulation défaillante et à apporter de l'indolence.

Ce type de prise en charge nécessite une **organisation pluridisciplinaire** (médecin traitant, rhumatologue, chirurgien orthopédique). Cette équipe discutera avec le malade des indications chirurgicales, notamment lors des consultations médico-chirurgicales.

Plusieurs types d'actes chirurgicaux sont possibles. Ainsi, l'intervention peut consister à nettoyer, enlever ou remplacer certaines composantes de l'articulation.

A un stade précoce de la maladie, une **synovectomie** peut être indiquée. Elle consiste à réduire la partie enflammée de l'articulation, le pannus, et de nettoyer les tendons. Par conséquent, l'articulation redevient fonctionnelle et indolore. On parle de **ténosynovectomie** si les tendons sont atteints.

A un stade plus évolué de la maladie, d'autres interventions sont envisageables.

- **L'arthrodèse** : il s'agit d'une fixation qui bloque l'articulation dans une position fonctionnelle. Ainsi, la douleur disparaît complètement mais l'articulation n'est plus mobilisable. Cet acte chirurgical est possible au niveau des chevilles, pieds, orteils, poignets, doigts, nuque.
- **L'arthroplastie prothétique** : en fonction de la gravité des atteintes articulaires, cet acte peut consister au placement d'une demi-prothèse (une seule des deux extrémités de l'os est changée, d'un seul côté de l'articulation) ou d'une prothèse totale (les deux extrémités de l'os sont changées, de chaque côté de l'articulation). Des prothèses pour chaque partie du corps susceptible d'être endommagée par la PR sont disponibles (hanche, genou, épaule, doigt, coude, cheville, poignet, etc). Elles se composent d'alliages associant divers métaux (chrome, aluminium, titane), ou de céramique. Le choix du matériau se fait en fonction d'éventuelle allergie du patient.
- **L'arthroplastie par implants** : les implants sont de très petites prothèses en plastique pour les articulations des doigts. Ils permettent de renforcer l'articulation sans toutefois la remplacer et de replacer le doigt sur son axe lorsque le cartilage n'est pas trop endommagé. Il s'agit d'une petite intervention ayant pour but de retrouver la fonctionnalité et la mobilité des doigts. La durée de vie de l'implant est plus courte que celle de la prothèse nécessitant donc de le changer après quelques années. (31) (141) (142)

VIII. Suivi du patient

A. Suivi médical

Tout au long de la maladie, la surveillance du patient est indispensable et doit être réalisée **régulièrement** : tous les mois en cas de poussée ou de modification du traitement de fond, tous les trois à six mois quand la maladie est stabilisée.

Comme vu précédemment, **l'évaluation de l'activité de la maladie** se fait sur des critères objectifs : examen clinique, score DAS 28, score HAQ, bilan sanguin, etc.

L'efficacité des traitements et leurs éventuels effets indésirables sont évalués lors de ces visites, de manière à les adapter si besoin.

Il est également nécessaire de réaliser des **radiographies des mains, des poignets et des pieds, ou des articulations symptomatiques**. Ces radiographies sont réalisées tous les six mois dans la première année, puis tous les ans pendant trois ans, puis tous les deux à quatre ans si la maladie est stabilisée.

Les visites de contrôle permettent également de **dépister et de traiter d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaire**, ainsi que de **rechercher des complications**. Enfin, le médecin profite de ces visites pour aider son patient à planifier certains événements : grossesse, vaccinations, ou voyages à l'étranger, par exemple. (143)

B. Interventions thérapeutiques non médicamenteuses (Figure 42)

Les interventions non médicamenteuses font partie intégrante de la **prise en charge globale** (médicamenteuses, physiques, éducatives, psychologiques, diététiques, chirurgicales, sociales et professionnelles) du patient. Ces interventions sont **multiples** et incluent des **traitements physiques, des interventions éducatives, psychologiques** ainsi que d'autres interventions comme **l'acupuncture ou régimes diététiques**.

Les interventions thérapeutiques non médicamenteuses sont **paramédicales** et se font **parallèlement à la prise en charge médicamenteuse** sans la substituer. Elles concernent tous les patients et doivent être proposées à **tous les stades** de la maladie, et ce, peu importe le type d'activité. Leur objectif principal est de **contrôler l'activité de la pathologie, de diminuer la douleur, de prévenir et de contrôler les déficiences articulaires et musculaires, de prévenir et limiter la perte de fonction** dans les activités quotidiennes et au travail et d'**améliorer la qualité de vie**.

Ces interventions sont encadrées par **différents professionnels de santé et travailleurs sociaux**. Après évaluation clinique, ces derniers définiront avec le patient des objectifs thérapeutiques en fonction de l'activité et du stade d'évolution de la maladie et suivront les bénéfices acquis par leurs interventions. En effet, tout comme la prise en charge médicamenteuse, la stratégie thérapeutique non médicamenteuse doit être **adaptée au patient**. Elle requiert une évaluation clinique de la douleur, des déficiences et des incapacités fonctionnelles, de l'état psychologique et de l'environnement socio-professionnel du patient, afin d'établir des objectifs thérapeutiques adaptés au patient. Ces interventions concernent tous les stades mais leurs modalités dépendent de l'activité, du stade de la pathologie et des objectifs thérapeutiques définis. Il y aura donc, comme les traitements médicamenteux, des **interventions « symptomatiques »** à action instantanée et de courte durée (traitement à but antalgique), et des **interventions « de fond »** avec un effet retardé mais prolongé (techniques actives de kinésithérapie).

La mise en place de ces interventions est coordonnée par un médecin (médecin traitant, rhumatologue ou médecin de médecine physique). Il s'agit donc d'une prise en charge **pluridisciplinaire** qui est coordonnée autour du patient par une équipe de professionnelles aux compétences complémentaires et synergiques. (2) (144) (145)

1. Traitements physiques et de réadaptation

Les traitements physiques font appel à des **techniques de rééducation et de réadaptation** (kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie et appareillages). Leurs objectifs sont de soulager les états douloureux, de prévenir ou de traiter les déformations, de maintenir ou de récupérer la mobilité ou la stabilité articulaire, de maintenir des performances musculaires et la capacité aérobie, d'adapter le patient fonctionnellement à l'évolution du handicap.

A la phase initiale de la maladie, il faut inciter le patient à maintenir une **activité physique**, tout en sauvegardant l'**économie articulaire**. L'appareillage et la rééducation doivent être **initier rapidement**.

Lors des périodes de poussées, le **glaçage** prudent des articulations est efficace, de même que le repos articulaire dans des **orthèses en position de fonction** pendant une courte durée afin d'empêcher l'enraidissement. Afin de maintenir la trophicité des muscles, des **contractions isométriques** sans résistance sont pratiquées. En phase plus évoluée, des **orthèses de conservation et de correction** peuvent être employées afin de limiter autant que possible les déformations articulaires et de pouvoir maintenir un potentiel fonctionnel. (2) (144) (145)

a) *Kinésithérapie*

La kinésithérapie permet de limiter l'**enraidissement, les déformations articulaires et la fonte musculaire**, tout en conservant une certaine **flexibilité des articulations**.

Techniques passives de masso-kinésithérapie :

Massage : il est pratiqué en adjuvant du traitement physique afin d'en favoriser l'application ou d'offrir un effet antalgique et décontracturant complémentaire. L'effet est de courte durée. Il existe différentes techniques selon la fragilité cutanée, l'inflammation et le seuil douloureux du patient.

Mobilisations passives et postures : traitements physiques permettant d'entretenir ou de restaurer les amplitudes articulaires. Elles sont indiquées quand les amplitudes articulaires sont limitées à cause de rétractions des tissus mous périarticulaires. Elles sont pratiquées progressivement lorsque les autopostures et les mobilisations actives aidées sont inefficaces ou inadaptées. Elles peuvent être initiées à tout stade de la maladie, même dans le cas de PR active, en respectant la douleur du patient. Un traitement préventif antalgique peut être proposé avant la séance.

Les mobilisations articulaires (marche, transfert) sont obligatoirement manuelles et non douloureuses. Elles sont pratiquées au niveau de toutes les articulations, des plus petites aux plus grosses (épaules, hanches, genou). Postures et port d'orthèses permettent de prolonger ces manipulations.

Techniques actives de masso-kinésithérapie :

Renforcement musculaire : Le travail musculaire est essentiel, mais doit être pratiqué sans résistance. Les contractions isométriques sont indispensables. Cette

technique est suggérée à tous les stades, notamment dès qu'une diminution de la force musculaire est repérée, et doit être adaptée à l'état général et articulaire du patient. Cette technique est bien tolérée par les patients.

Activités aérobies : Il s'agit d'activités physiques globales (marche, course, natation, vélo, etc.) favorisant l'endurance cardio-respiratoire et la diminution des comorbidités, notamment cardio-vasculaires. Elles sont fortement recommandées chez tous les patients atteints de PR stable ou active. Leur intensité varie de modérée à forte, avec une charge à impact articulaire modérée ou faible ou en décharge (dans le cas de PR très active ou atteinte articulaire des membres importante). Ces activités peuvent être pratiquées avec ou sans encadrants, avec un suivi médical régulier.

Activités fonctionnelles : il s'agit de techniques globales permettant de maintenir les capacités fonctionnelles au déplacement, telles que les transferts (passage de la position assise à debout par exemple) et la marche, et en lien avec les mesures nécessaires de réadaptation fonctionnelle. Elles sont recommandées pour toute atteinte grave à l'origine de limitation des capacités dans la vie quotidienne. (2) (144) (145)

b) Balnéothérapie et thermalisme

- **Balnéothérapie** :

La balnéothérapie est conseillée **en complément de la kinésithérapie**, notamment lorsque les techniques doivent être pratiquées en **décharge**. Elle constitue un ensemble de **techniques de rééducation passives ou actives** réalisées dans une **eau chaude** aux alentours de 35°C. Ces techniques font appel aux propriétés physiques de l'eau. Le corps doit être complètement en immersion dans le bassin afin de permettre un travail en décharge.

La balnéothérapie procure un effet antalgique et décontracturant, améliore les amplitudes articulaires, participe au renforcement musculaire et favorise la reprise d'activité physique normale (par exemple la verticalisation et la marche) par le biais d'une activité aérobie sans risque d'exacerbation de l'activité de la maladie. Elle est bien supportée par les patients et possible même lorsque les membres inférieurs sont sévèrement atteints. Il n'y a pas de contre-indications à la balnéothérapie hormis sa réalisation durant les phases de poussées inflammatoires importantes. Des précautions particulières doivent être prises chez les immunodéprimés et les patients présentant des lésions cutanées notamment des pieds.

- **Thermalisme** :

Les cures thermales procurent des avantages antalgiques et fonctionnels chez les patients présentant une PR stable ou ancienne et non évolutive. Elles ne sont pas indiquées dans le cas de PR active. Le thermalisme fait intervenir la composition chimique particulière de l'eau et des interventions suivies de mise au repos.

Le thermalisme procure soulagement et bien-être. Les patients portent beaucoup d'intérêt aux cures thermales. Sur prescription médicale, les soins peuvent être remboursés par la sécurité sociale. Les cures sont déconseillées durant une phase de poussée inflammatoire. (2) (144) (145)

c) *Physiothérapie*

La physiothérapie consiste en l'utilisation d'**agents physiques délivrant de l'énergie dans un but thérapeutique** (électrothérapie), d'**ondes électromagnétiques et mécaniques** (ultrasons), et de **thermothérapie**. Elle est indiquée en **adjuvant des traitements physiques**, afin d'en faciliter l'application, ou **en adjuvant du traitement symptomatique antalgique médicamenteux**, en cas d'insuffisance, d'échec ou d'intolérance à ce dernier.

Il existe **différentes techniques** (Tableau 37) dont l'efficacité varie selon ces dernières : effets sur la force musculaire et effets antalgiques.

Effets attendus	Techniques
Effets sur la force musculaire	Electrostimulation ou electromyostimulation : maintien et restaure la force de certains groupes musculaires.
Effets antalgiques	Thermothérapie : L'application de chaleur, sur des articulations peu ou pas inflammatoires, procure un effet sédatif transitoire, antalgique et décontracturant. Elle peut être associée à des exercices physiques. L'application local de froid à des fins antalgiques n'est possible que dans des cas exceptionnels. Electrostimulation transcutanée analgésique : Cela consiste en l'application de courants de très basse fréquence et d'intensité importante procurant un effet antalgique de courte durée au niveau des mains. Laserthérapie : Cela consiste en l'envoi d'ondes électromagnétiques ayant des effets modérés et de courte durée sur la douleur et la raideur matinale des mains. Ultrasons : Ils procureraient un faible effet antalgique au niveau des mains

Tableau 37 : Techniques de physiothérapie et leurs effets

(2) (144) (145)

d) *Ergothérapie*

L'ergothérapie est **indispensable** dès les premiers stades. Elle consiste en **l'enseignement des règles de protection des articulations** (éducation gestuelle ou économie articulaire), au **choix ou la confection d'aides techniques** et à **l'aménagement de l'environnement**. Elle est recommandée chez tout patient atteint de PR en ayant besoin. L'ergothérapie est un élément important dans la rééducation de ce rhumatisme destructeur et handicapant.

Apprendre à effectuer d'une autre façon certains gestes de la vie quotidienne pour éviter le surmenage articulaire, notamment au niveau des mains : porter les charges à deux mains plutôt qu'avec un seul poignet (par exemple : tenir la casserole par la poignée et le fond), éviter de dévisser avec force un bouchon, utiliser des ciseaux

ergonomiques (utilisant tous les doigts, pas seulement le pouce et l'index, etc.). (146)

e) Appareillages

Les **orthèses** sont recommandées dans un **but antalgique, fonctionnel ou correctif**, à la suite d'une évaluation clinique. Leurs indications sont les suivantes :

- L'immobilisation temporaire des articulations très inflammatoires nécessitant le port d'orthèse en période de repos,
- La stabilisation des articulations détruites nécessitant le port d'orthèse lors d'activités
- La correction de certaines déformations réductibles.

(2)(144)(145)

f) Aides techniques et aménagements de l'environnement

Les aides techniques sont proposées afin de **simplifier la réalisation des activités quotidiennes douloureuses ou difficiles**.

Au niveau des membres supérieurs, les aides techniques sont conseillées afin de faciliter les activités quotidiennes : pendant les activités, elles permettent de diminuer les douleurs et les gênes articulaires. Dans le cas d'atteintes sévères, elles soulagent et améliorent l'autonomie. L'effet préventif sur les déformations n'est pas prouvé. Le choix se fait en fonction de la clinique et de l'environnement du patient.

Quand la marche est douloureuse et difficile, des aides techniques à la marche et au déplacement peuvent être proposées dans le but d'améliorer l'autonomie fonctionnelle, de simplifier les déplacements et de diminuer la sédentarité. Le choix se fait en fonction de la clinique, des lacunes des membres supérieures et de l'environnement du patient.

Les aménagements de l'environnement sont possibles en cas d'**incapacité fonctionnelle considérable et définitive**. Ils s'appliquent au logement, aux moyens de déplacement et au poste de travail. Ils s'établissent avec l'ergothérapeute, les masseurs-kinésithérapeutes et les médecins du patient. Des aides financières sont possibles et déterminées par l'assistant du service social.

g) Pédicurie-podologie

Des informations relatives aux règles d'hygiène des pieds, à l'intérêt des soins de pédicurie-podologie, et des conseils en termes de chaussage doivent être donnés au patient.

Afin de traiter les **altérations unguéales** et les **hyperkératoses des pieds**, des soins de pédicure-podologue sont conseillés. Les patients atteints de PR ont un **risque infectieux considérable** et des **difficultés de cicatrisation**, de ce fait les soins doivent être réalisés avec précautions et asepsie rigoureuse. (2) (144) (145)

2. Prises en charge psychologiques

De par le retentissement psychologique de la maladie sur le patient, le médecin traitant ou le rhumatologue peut orienter le patient vers un **psychologue** ou un **psychiatre**. Ces interventions apporteront un **soutien psychologique** au patient. Elles sont de 2 types :

- **Interventions psychodynamiques** : elles permettent au patient de prendre en compte l'impact affectif lié à la maladie organique, aux soins et aux modifications existentielles incidentes ;
- **Interventions suggestives** avec des thérapies cognitives et comportementales : elles permettent au patient d'améliorer la perception et la gestion de la maladie. (144) (145)

C. Aspects médico-sociaux

1. Demande d'ALD

Une fois que le rhumatologue ait justifié les **critères d'admission** en affection longue durée (ALD), le médecin traitant constitue une **demande d'exonération du ticket modérateur pour ALD** avec l'accord du patient. Un **protocole de soin** est établi par le médecin traitant et le rhumatologue.

2. Procédures d'aménagement professionnel

Lorsque la maladie se répercute de façon importante et prolongée dans la vie professionnelle du patient, un rendez-vous avec le **médecin du travail** est conseillé afin de promouvoir le **maintien de l'activité professionnelle du patient**. Cela a pour but de prévoir des **aménagements** si le travail ne peut plus être réalisé dans les conditions initiales. Après avoir échangé avec le patient et eu son accord, le médecin traitant et/ou le rhumatologue transmet au médecin du travail les **informations nécessaires** à l'appréciation de la sévérité et de l'évolutivité de la maladie.

Lorsque les capacités physiques du patient sont durablement altérées, l'empêchant donc de travailler dans les conditions habituelles ou de postuler à un poste sans aménagement, une demande de **reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé** est possible. Celle-ci est confidentielle et sa portée à la connaissance de l'employeur relève du choix du patient.

La commission des droits et de l'autonomie de personnes handicapées (CDAPH) au sein des **maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)** statue d'un avis favorable ou non à cette reconnaissance. Grâce à cette reconnaissance, des **aides pour le patient et l'entreprise** peuvent être données afin de maintenir ou de rechercher un emploi.

En cas de nécessité d'interruption totale ou partielle de l'activité professionnelle malgré l'état de santé stabilisé du patient, un **assistant du service social** peut être sollicité afin de lancer les procédures de mise en **invalidité, retraite anticipée ou retraite pour inaptitude**. Cette décision relève du **médecin conseil de la caisse de Sécurité sociale**. Une pension sera ainsi versée au patient dont le montant dépend de l'importance de l'incapacité du malade.

3. Procédures de protection sociale

Le patient peut prendre rendez-vous avec un assistant du service social dans les situations suivantes :

- Situation sociale précaire ou difficile,
- Dans le cas d'un arrêt de travail d'une durée supérieure à 3 mois,
- Dans le cas de demande de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé, mise en invalidité ou retraite anticipée,
- Si le patient possède une gêne durable pour réaliser les actes de la vie quotidienne au travail ou à la maison, pour estimer ses besoins, pour le rediriger vers la maison du handicap afin de constituer des dossiers indispensables pour l'accompagner dans l'instauration des aides humaines ou matérielles nécessaires.

4. Contact avec les associations de patients

Il est important de porter à la connaissance du patient l'existence d'associations de malades, et ce dès le diagnostic confirmé.

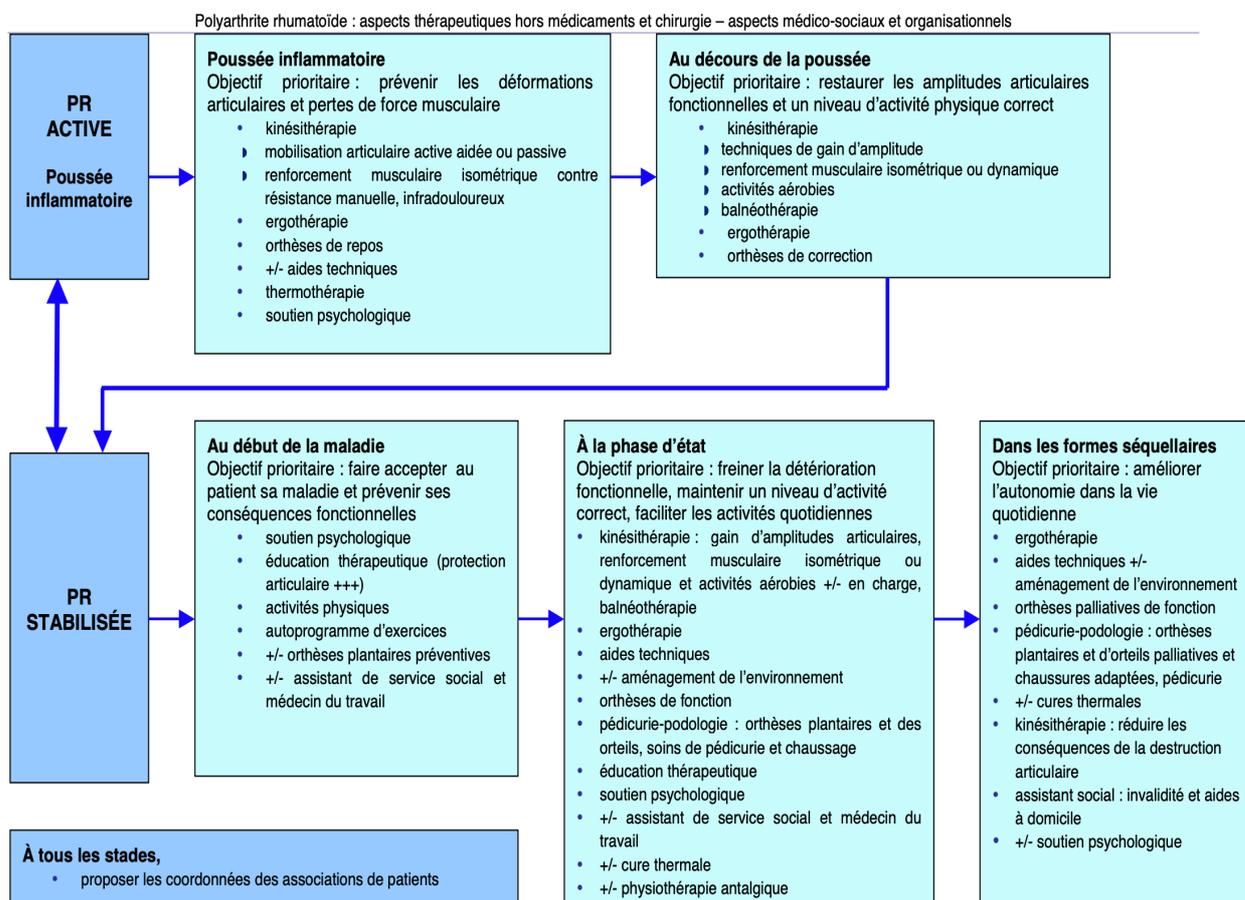


Figure 1. Place des différentes techniques selon l'activité et le stade d'évolution de la maladie

Figure 42 : Place des différentes interventions non médicamenteuses selon l'activité et le stade d'évolution de la maladie (144)

D'autres interventions sont possibles et seront assurés par le pharmacien d'officine : éducation thérapeutique du patient, conseils associés au traitement, orthopédie et appareillages, phytothérapie, homéopathie, nutrition, etc.

Partie 3 : Prise en charge de la PR à l'officine

I. Education thérapeutique du patient

A. Définition

Selon la définition de l'OMS (1998), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est

« **Un processus par étapes**, intégré aux soins et centré sur le patient, Il comprend des **activités organisées** de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées et les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider les patients et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, à coopérer avec les soignants, à vivre le plus sainement possible, et à maintenir ou améliorer la qualité de vie.

L'éducation thérapeutique devrait rendre le patient capable d'acquérir ou de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie ».

Ainsi, selon l'OMS, l'ETP :

Vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les **compétences** dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ;

Elle fait **partie intégrante de la prise en charge** du patient, et ce de façon permanente ;

Elle regroupe un ensemble de **pratiques organisées**, notamment un soutien psychosocial, établi pour rendre les patients conscients et informés de leur pathologie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie ;

Ceci a pour visée d'aider le patient (et son entourage) à **comprendre leur maladie et leur traitement**, collaborer avec les professionnels de santé et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur **qualité de vie**.

En 2007, la **HAS** donne à son tour sa définition en s'appuyant sur celle de l'OMS. Comme l'OMS, la HAS définit l'ETP comme une **pratique** participant à l'**amélioration de la santé** du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa **qualité de vie** et de celle de ses proches. L'ETP permet au patient d'acquérir et de maintenir une **compétence d'autosoins et d'adaptation** (Tableau 38) afin de gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, et de réaliser leur projet de vie.

Compétences d'autosoins	Compétences d'adaptation
<ul style="list-style-type: none">• Soulager les symptômes.• Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.• Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.	<ul style="list-style-type: none">• Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.• Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.• Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
--	--

Tableau 38 : Compétences d'autosoins et compétences d'adaptation

L'ETP concerne toute personne atteinte d'une **maladie chronique** (asthme, diabète, insuffisance cardiaque, cancer, obésité...), quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie.

Il est essentiel que l'ETP s'intègre dans la stratégie thérapeutique du patient. Elle est **complémentaire et indissociable des traitements et des soins**, et concerne aussi bien le soulagement des symptômes en particulier de la douleur, que la prévention des complications. Elle doit prendre en compte les besoins spécifiques du patient, ses comorbidités, ses vulnérabilités psychologiques et sociales, et les priorités définies avec le patient.

La HAS propose une **planification en quatre étapes** qui pose le cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée, et un schéma de mise en place plus détaillé (Figure 43 et 44). La coordination des interventions et des professionnels de santé ainsi qu'une transmission des informations sont essentiels au bon déroulement de l'ETP.

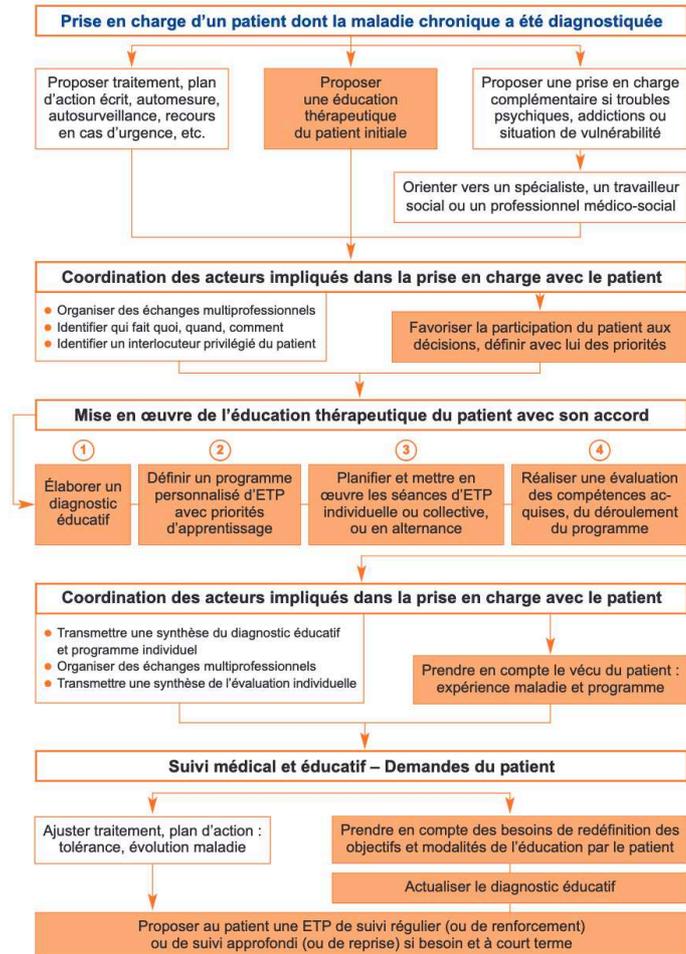


Figure 43 : Cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée (144)

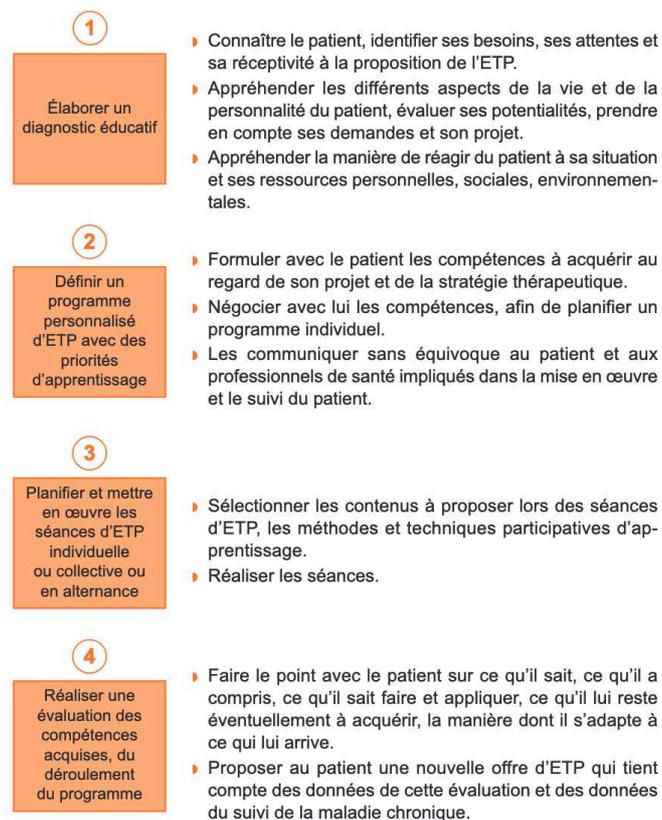


Figure 44 : Recommandations de la HAS sur la planification de l'ETP (144)

Une **ETP initiale** est proposée à un moment proche de l'annonce du diagnostic de la maladie chronique ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie si cela n'a pas été fait auparavant. Par la suite, une **éducation thérapeutique de suivi régulier** (ou de renforcement) et, si besoin, **de suivi approfondi** (ou de reprise) est aussi possible à tout moment, et ce à partir d'une évaluation individuelle et d'une actualisation du diagnostic éducatif. L'ETP concerne, implique et est centrée sur le patient mais peut aussi être proposée à son entourage afin de les impliquer dans l'aide à la gestion de la maladie. Le programme d'ETP doit être adapté aux particularités du patient (difficultés d'apprentissage, statut socio-économique, niveau culturel et d'éducation et lieu de vie).

L'ETP est **multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle**. Elle comprend différents niveaux d'intervention nécessitant une **coordination** et une transmission d'informations. Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge du patient peut informer le patient de la possibilité de bénéficier d'une éducation thérapeutique et la lui proposer. Après avoir obtenu l'**accord du patient, les buts et les modalités** de mise en œuvre de l'ETP sont négociés avec le patient, puis redéfinient au fur à mesure de la réalisation des séances d'ETP. L'ETP peut être réalisée par tout **professionnel de santé ayant été formé**. Il est essentiel que les professionnels de santé soient attentifs aux situations de vulnérabilité psychologique et sociale du patient, aux comorbidités présentes d'emblée ou survenant au fur et à mesure de la prise en charge, aux troubles psychiques et aux éventuelles addictions du patient. Cela nécessitera des **prises en charge spécifiques** pouvant être menées conjointement à l'ETP. L'ETP est donc un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient. (Figure 45)

Selon la HAS, un programme d'ETP de qualité :

- Est centré sur le patient ;
- Est scientifiquement fondé sur des recommandations professionnelles, littérature scientifique et consensus professionnel, et enrichie par des retours d'expérience ;
- Fait partie intégrante du traitement et de la prise en charge du patient ;
- Implique le patient et ses particularités (vie quotidienne, facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux) ;
- Est un processus permanent, s'adaptant à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ;
- Est réalisé par des professionnels de santé formés à la démarche d'ETP et investis dans un travail en équipe afin de coordonner les actions ;
- S'établit avec le patient, et fait participer au maximum les proches du patient ;
- S'adapte au profil éducatif et culturel du patient, et respecte ses préférences, son style et son rythme d'apprentissage ;
- Est multiprofessionnel, interdisciplinaire et intersectoriel, intègre le travail en équipe ;
- Est défini en termes d'activité et de contenu, organisé dans le temps, réalisé par divers moyens éducatifs (techniques de communication centrées sur le patient, séances collectives ou individuelles fondées sur les principes de l'apprentissage de l'adulte ou de l'enfant, adaptation à différents publics, techniques pédagogiques variées rendant le patient acteur dans son

apprentissage et dans la mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient). (147)

Les textes d'application de la loi HPST relatifs aux programmes d'ETP et publiés au Journal Officiel le 01 janvier 2021, le 2 juin 2013 et le 4 août 2010, définissent les compétences requises pour dispenser ou coordonner l'ETP (Décret n°2013-449 du 31 mai 2013 et arrêté du 2 août 2010 modifié), fixent les modalités de déclaration des programmes d'ETP auprès des Agences régionales de santé (Décret n° 2020-1832 du 31 décembre 2020) et précisent le contenu du cahier des charges ainsi que la composition du dossier de déclaration à respecter (Arrêté du 30 décembre 2020). (148)

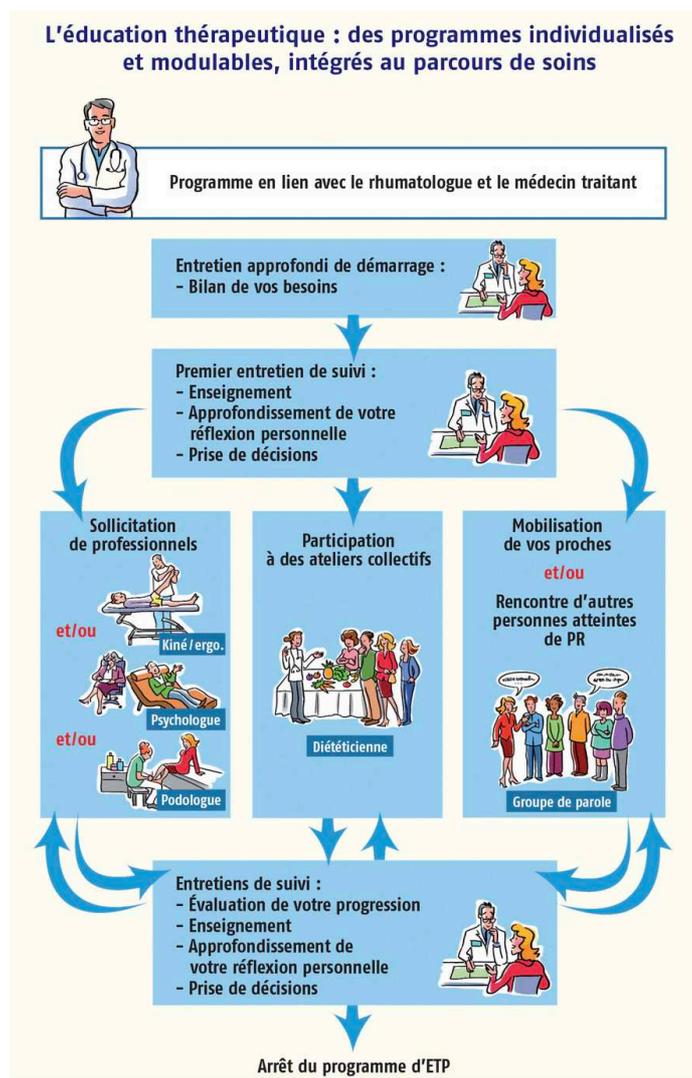


Figure 45 : Schéma du déroulement d'un programme d'ETP (149)

B. ETP et PR

La polyarthrite est une maladie chronique avec une évolution incertaine et des épisodes imprévisibles d'exacerbations et de rémissions.

Selon la HAS, le but des programmes éducatifs dans la PR est d'aider les patients à développer des compétences d'adaptation des activités de la vie quotidienne selon les

symptômes, et par ailleurs d'adapter les habitudes gestuelles et l'environnement (socio-professionnel), et de gérer le plan de traitement médicamenteux. Plus exactement, l'ETP facilite : la compréhension des mécanismes de la polyarthrite et des bénéfices des traitements médicamenteux et non-médicamenteux ; l'apprentissage de la gestion des symptômes au quotidien (douleur, enraidissement, fatigue) ; l'apprentissage des gestes de protection et d'économie des articulations ; l'apprentissage de l'usage des aides techniques ; l'adhésion et la prise régulière du traitement médicamenteux ; l'adhésion, la pratique régulière et le maintien dans le temps d'une activité physique ou d'exercices d'auto-rééducation ; le choix et l'adaptation des activités quotidiennes et des activités de loisirs en fonction des symptômes ; la recherche de la manière de faire face aux répercussions de la maladie sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et de loisirs.

Dans la PR, les expériences, les perceptions et les croyances des patients entraînent des effets positifs ou, à contrario, un retentissement négatif sur les symptômes, le statut fonctionnel et la qualité de vie. De ce fait, il est essentiel que les professionnels de soin mesurent ces composantes pour identifier les priorités du patient dans la prise en charge de sa pathologie qui diffèrent de celles des soignants, et pour promouvoir et renforcer les comportements d'autogestion de la maladie.

Une revue de littérature publiée en 2014 par la Cochrane Library a évalué les effets à long terme (12 mois) d'un programme de formation à l'autogestion chez des patients atteints de PR. Selon elle, ces programmes peuvent améliorer légèrement les connaissances, l'autogestion de la douleur, le statut fonctionnel et les symptômes, même si ces avantages ont peu d'incidence sur la clinique. (150)

C. Place du pharmacien dans l'ETP

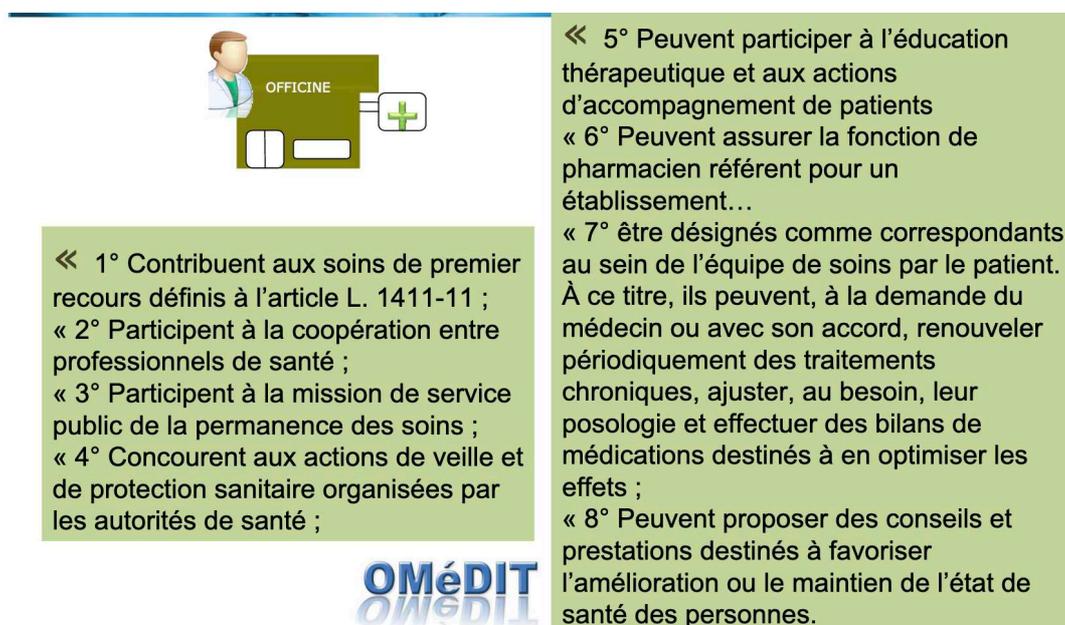


Figure 46 : Nouvelles missions du pharmacien selon la loi HPST (151)

La loi HPST de 2009 et la convention pharmaceutique de 2012 (Figure 54) ont fortement étendu le rôle du pharmacien d'officine de sorte qu'il devienne un **acteur de**

premier plan dans la coordination des soins auprès des patients. Au-delà de leur mission de conseil des médicaments, d'analyse de leurs interactions et de suivi des traitements, la loi HPST et la convention pharmaceutique donne le droit aux pharmaciens de réaliser de **nouvelles missions**, notamment dans les domaines de l'éducation thérapeutique (152). En effet, le pharmacien est désormais habilité à participer aux programmes d'ETP, en association avec les autres professionnels de santé. (153)

Le pharmacien est au carrefour de la chaîne de soins des patients lors de la dispensation de leurs traitements. De par ses connaissances et ses compétences, le pharmacien aide le patient et le motive dans la prise de son traitement au long cours. En cela, il possède divers rôles, notamment celui d'éducation thérapeutique du patient.

Après l'identification des besoins du patient, le pharmacien d'officine peut proposer au patient de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement thérapeutique. En tant que professionnel de santé de proximité régulièrement confronté aux patients atteints de pathologie chronique (suivis au long terme), il pourra :

- Améliorer l'**observance médicamenteuse** du patient
- Aider le patient à la **compréhension de la maladie et des traitements**,
- Aider le patient à la compréhension des **examens de biologie médicale**,
- Informer et le sensibiliser sur le **bon usage des médicaments**,
- Apprendre à utiliser les médicaments nécessitant une **technique d'administration** particulière (par exemple : l'injection de biothérapie),
- Aider dans l'**apprentissage de l'autosurveillance** de la maladie et des traitements,
- **Soutenir et accompagner** le patient durant toute sa maladie.

Par sa connaissance du territoire local, le pharmacien peut aussi diriger le patient vers une **structure locale d'éducation du patient** (réseau de santé, associations de patients atteints de PR, maison du diabète, école de l'asthme, etc). (154)

Au comptoir ou à la suite d'entretiens pharmaceutiques, le pharmacien pourra :

- Demander au patient s'il connaît l'ETP,
- Expliquer au patient les objectifs de l'ETP et les bénéfices qu'il en retirera,
- Présenter les éventuelles contraintes (disponibilité du patient),
- Exposer le déroulement d'un programme d'ETP avec des exemples,
- Informer le patient de l'existence de programmes près de chez lui ou l'inviter à participer aux séances animées par la pharmacie, si cette dernière le propose. (153)

Pour intégrer un programme d'ETP, une **formation validante** de 40h **d'enseignements théoriques et pratiques** est demandée aux pharmaciens afin d'acquérir les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques requises. L'**URPS pharmaciens** peut orienter sur les modalités pratiques d'inclusion à un programme. Différentes formations en ETP sont proposées selon le niveau de compétence que le pharmacien souhaite acquérir et mobiliser dans sa pratique telles que des formations universitaires (DU, DIU, masters) et des formations DPC (Développement Personnel Continu) en ETP consultable sur le site de l'Agence Nationale du Développement Professionnel Continu. Les ARS (Agences Régionales

de santé) peuvent informer les pharmaciens sur les formations validantes en ETP proposées dans leur région. (155)

II. Suivi de la PR à l'officine

A. Place du pharmacien dans le suivi du patient polyarthritique

Comme vu précédemment, le rôle du pharmacien ne se limite pas seulement à la dispensation des traitements. Le pharmacien doit participer à **l'information et à l'éducation** du public en matière sanitaire et sociale. Il s'agit d'une obligation déontologique.

Le pharmacien joue un rôle dans le conseil, la prévention et l'orientation médicale lors de la dispensation mais également au sein des réseaux de soins et des programmes d'éducation thérapeutique et, par élargissement, lors des entretiens pharmaceutiques. L'administration des biothérapies, l'observance des traitements et le respect du calendrier vaccinal relèvent de ses compétences.

Les pharmaciens disposent de **nombreux atouts** pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- Leur proximité géographique (plus de 22 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire) ;
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- Leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines ;
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, etc.) ;
- Une relation de confiance instaurée avec le patient ;
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé ;
- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

Le **code de santé publique et la loi HPST en 2009** définissent les missions du pharmacien d'officine qui ont bien évolué. Ils mentionnent notamment sa contribution aux **soins de premier recours** (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage), sa participation à **l'éducation thérapeutique** et aux actions **d'accompagnement de patients**, sa contribution à la mise en place d'**actions de prévention et de promotion de la santé** parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé, sa contribution à la réalisation d'**actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique**. (155)

Ainsi, dans le cas de la PR, le pharmacien aura plusieurs rôles importants. La prise en charge de la PR est complexe car elle associe des classes thérapeutiques majeures aux **effets secondaires** immédiats ou retardés et potentiellement sévères qui nécessitent une vigilance accrue de la part du pharmacien. De ce fait, il aura un **rôle de santé publique** : le pharmacien étant l'un des professionnels de santé que le patient voit le plus régulièrement, il devra être vigilant quant à **l'évolution des douleurs** articulaires, pourra rappeler au patient les **règles hygiéno-diététiques** et orienter le patient et son entourage vers des **structures et associations de patients**. Le pharmacien d'officine fera une mise au point au patient sur **les examens médicaux** à réaliser régulièrement et sur la nécessité de planifier avec le médecin traitant certains

événements de vie (vaccinations, voyages à l'étranger, grossesse, etc). Le pharmacien d'officine sera le garant du **bon usage des traitements**. Il vérifie la cohérence, la compréhension et l'observance du traitement par le patient. Il veillera aussi à la compréhension des modalités d'administration des traitements par le patient. Il est essentiel que le pharmacien d'officine fasse le point sur les effets secondaires et les interactions médicamenteuses possibles. (156)

Le pharmacien d'officine pourra réaliser ces différents rôles lors des **dispensations régulières du traitement**, lors des **séances d'ETP** et lors d'**entretiens pharmaceutiques**. Ces échanges informatifs avec le patient pourront avoir lieu dans des **espaces confidentiels** dans l'officine.

B. ETP

Comme de nombreuses maladies chroniques, la PR nécessite une prise en charge pluridisciplinaire dans le cadre de programmes d'ETP. Les programmes d'ETP se font sous la forme de **séances individuelles et/ou collectives** durant lesquelles les patients ont l'occasion d'échanger au sujet de leurs difficultés. L'objectif de ces séances est de stimuler l'entraide pour permettre une amélioration de la qualité de vie des patients. L'ETP complète la prise en charge médicale, et est mise en œuvre si possible par une équipe pluridisciplinaire en accord avec le rhumatologue et le médecin traitant.

L'élaboration d'un programme d'ETP nécessite la concertation de différents professionnels de santé (médecin, infirmière, diététicien, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue) dont le pharmacien.

1. Schéma du programme d'ETP (Figure 47)

Deux options sont possibles pour le pharmacien : soit **intégrer un programme existant**, soit **élaborer un programme complet** avec d'autres professionnels dont un médecin forcément, puis présenter ce projet à une des ARS pour obtenir une autorisation. Dans ce dernier cas, le pharmacien devra concevoir un schéma général du programme en se basant sur trois types de démarche :

- La **démarche éducative** : le but de cette démarche est d'informer de façon prépondérante et descendante (du professionnel de santé vers le patient) grâce à des brochures thématiques permettant au patient d'accroître ses connaissances et de conduire à une démarche de modification comportementale si besoin ;
- La **démarche psycho-éducative et cognitivo-comportementale** : cette démarche prend plus en compte les aspects psychologiques en réalisant, par exemple, des programmes de relaxation et de gestion du stress ;
- La **démarche multidisciplinaire** : elle rassemble plusieurs professionnels de santé et professionnels paramédicaux. Ce type de programme permet de cibler des grands thèmes utiles pour le patient tels que la gestion du traitement médicamenteux et l'observance. L'avènement des biothérapies amènent à considérer dans les programmes d'ETP l'utilisation de ces médicaments.

2. Thèmes et objectifs potentiels

Après avoir réalisé le diagnostic éducatif, le **planning des séances d'ETP** est établi. En général, un programme comprend **quatre à cinq séances**, individuelles ou collectives. Il est fondamental de prévoir **une séance spécifique aux médicaments de la PR et à l'environnement**.

Les thèmes pouvant être abordés durant ces séances sont :

- **Utilisation des thérapies ciblées :**

Le pharmacien peut prévoir un atelier sur la bonne utilisation des biothérapies au cours d'entretiens pharmaceutiques. Pour ce faire, il peut se servir de brochures d'informations destinées aux patients et disponibles sur le site de l'ANDAR (l'Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde). Cet entretien doit cibler la reconstitution des biothérapies, les conditions de l'injection, ainsi que les règles de recyclage des déchets médicaux. Avant chaque délivrance, le pharmacien doit contrôler le risque infectieux et au moindre doute contacter le médecin.

- **L'observance :**

Le patient atteint de PR prend un nombre important de médicaments. D'autre part, le fait que les médicaments soient prescrits par plusieurs prescripteurs et sur plusieurs ordonnances impliquent des redondances, confusions et oublis. L'efficacité du traitement s'explique notamment par le respect de la prescription. Le fait que ces traitements doivent être pris à vie implique parfois une inobservance. Les facteurs d'inobservance sont la polymédication, la complexité du plan de prise, les difficultés d'administration, la survenue d'effets indésirables, la mauvaise relation de communication avec les professionnels. L'un des rôles du pharmacien sera de détecter cette inobservance en comparant tout d'abord les dates de renouvellement des ordonnances, les quantités délivrées et les éventuels retours de médicaments ayant dépassé la date limite d'utilisation mais aussi en réalisant des tests d'observance lors des séances d'ETP. En cas de mauvaise observance, l'objectif précis du pharmacien sera d'envisager un changement comportemental adapté au patient. Pour ce faire, le pharmacien pourra se baser sur l'utilisation d'outils pratiques tels qu'un pilulier, des mémos sur smartphone, et sur l'écoute active du patient pour déceler les problèmes ou freins du patient afin que ce dernier élabore sa propre solution. Le pharmacien pourra renouveler ultérieurement cette étape notamment lors des dispensations pour renforcer l'efficacité de son intervention.

- **Prévention du risque infectieux :**

Apprendre à prévenir le risque infectieux est un point fondamental de la prise en charge de la PR, en particulier lorsque le patient est sous thérapie ciblée. Le statut vaccinal des patients est souvent mal connu et une insuffisance de couverture a été constatée. Le pharmacien veillera à la bonne réalisation des vaccins. (157)

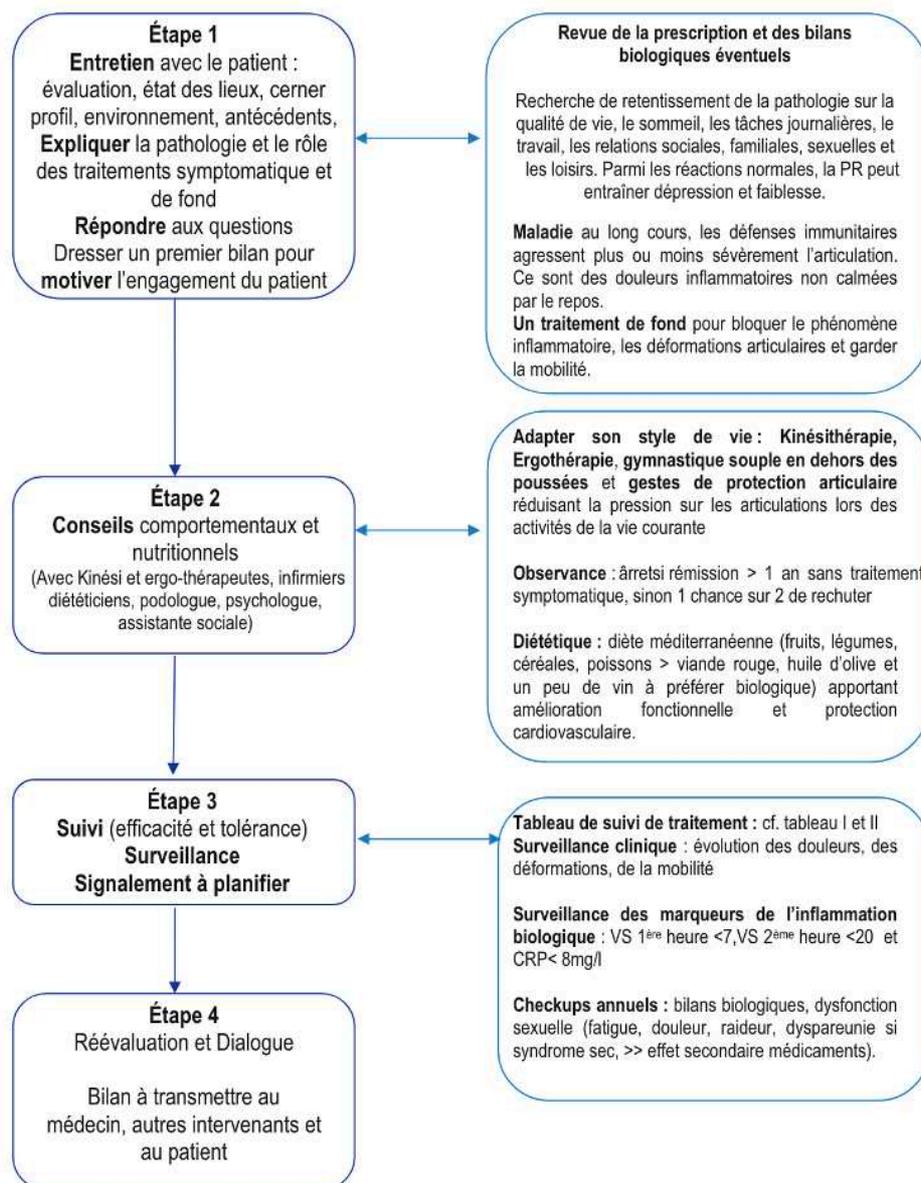


Figure 47 : Processus indicatif de l'entretien pharmaceutique et du suivi du patient souffrant de PR (158)

C. Entretiens pharmaceutiques

1. Présentation

Les traitements actuellement disponibles ont permis de contrôler de façon efficace la PR. Cependant, il a été montré qu'il existe un faible **niveau d'adhésion au traitement** chez les patients atteints de maladie chronique, notamment de PR. Ce défaut d'adhésion **diminue l'efficacité thérapeutique**. Dans la PR, les éléments influençant considérablement l'adhésion au traitement sont le stade de la maladie, l'absence de suivi médical régulier, le niveau de littératie des patients et le traitement médicamenteux (visions négatives, effets indésirables, impression d'inefficacité, défaut d'information et de connaissance).

Dans les autres pays, **l'influence positive du pharmacien d'officine** pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des personnes ayant des pathologies chroniques a été reconnue. Comme vu précédemment, la **loi HPST de 2009** ouvre de nouvelles perspectives de missions au pharmacien en France. En effet, ce nouveau cadre

législatif et réglementaire offre aux pharmaciens la possibilité de remplir de nouvelles missions de santé publique, avec notamment le suivi de certains patients atteints de pathologie chronique grâce aux entretiens d'accompagnement de suivis, à la participation à l'éducation thérapeutique, et à la coopération interprofessionnelle.

La **convention nationale de janvier 2012** marque une évolution profonde du métier de pharmacien d'officine. Elle renforce ce rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients chroniques et **définit l'entretien pharmaceutique** comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ». Actuellement, ces entretiens pharmaceutiques à l'officine concernent les patients sous anticoagulant oraux, sous anti-vitamine K et les patients asthmatiques. Depuis peu, le pharmacien d'officine peut également accompagner le patient sous anticancéreux par voie orale et aussi réaliser des bilans partagés de médication pour les personnes âgées polymédiquées (depuis janvier 2018). Ces interventions ont pour **but d'améliorer l'adhésion des patients à leur traitement** et pourraient s'étendre à d'autres maladies, comme la PR.

Les objectifs de cet accompagnement sont :

- **d'améliorer l'observance** des patients pour éviter les risques iatrogéniques,
- **d'améliorer la qualité de vie** des patients,
- **d'améliorer l'observance**, dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement au long cours, de réduire les risques iatrogéniques,
- d'évaluer la **connaissance du patient** concernant son traitement,
- de rechercher **l'adhésion thérapeutique** du patient et l'aider à **s'approprier son traitement**,
- d'évaluer à terme l'appropriation du patient à son traitement
- mais aussi de promouvoir la **qualité de la dispensation** et de **valoriser l'engagement du pharmacien d'officine dans les missions de santé publique** que sont le conseil et l'accompagnement des patients souffrant de pathologie chronique, de renforcer les **rôles de conseil, d'éducation et de prévention** du pharmacien auprès des patients et de valoriser son **expertise sur le médicament**. (159)

Pour réaliser ces entretiens, le pharmacien doit être **formé** et doit assurer la confidentialité de l'entretien dans un **espace isolé**. (160)

Dans la PR, les patients manifestent leur besoin d'informations, en particulier au stade précoce de leur maladie selon la littérature. Ils attendent d'avantages d'informations sur leurs traitements médicamenteux ou non médicamenteux (règles hygiéno-diététiques, phytothérapie, etc.) et désirent aussi pouvoir partager leurs expériences avec d'autres patients. (159)

2. Etude réalisée en 2018

a) *Sujet de l'étude*

Une étude qualitative a été réalisée en 2017 (161) dans la région Auvergne-Rhône-Alpes. Elle aborde **l'opinion des pharmaciens d'officine sur leurs expériences actuelles des entretiens AVK** et asthme dans le but d'élargir le dispositif d'entretiens

pharmaceutiques à la PR. Prendre en compte leurs attentes est primordial pour la mise en place de dispositif d'accompagnement des patients en pratique officinale. Pour ce faire, des entretiens individuels semi-dirigés avec analyse inductive des données recueillies ont été réalisés. Ces entretiens étaient menés à l'aide d'un guide d'entretien comportant des questions ouvertes sur : l'opinion sur les entretiens pharmaceutiques déjà mis en place à l'officine, l'expérience du lien ville-hôpital, le profil des patients atteints de PR suivis à l'officine, la faisabilité et la structuration d'entretiens ciblant la PR, les connaissances et formations sur la PR et ses traitements.

Expérience et ressentis sur les entretiens pharmaceutiques :

La majorité des pharmaciens interrogés ont une expérience des entretiens pharmaceutiques en officine. Ils en sont **satisfaits** et sont en accord avec le fait que ce soit une **mission essentielle du pharmacien**. Ils ont cependant des **doutes sur l'organisation actuelle** des entretiens pharmaceutiques. Selon eux, la **collaboration pluriprofessionnelle** est primordiale dans la mise en place et le développement des entretiens pharmaceutiques. Certains pensent que l'entretien doit faire l'objet d'une **prescription médicale** pour faciliter le recrutement des patients et gagner en légitimité. Ils ont constaté que **les patients appréciés beaucoup cette intervention**, notamment parce qu'on s'occupe d'eux. Cependant, ces entretiens sont **chronophages** sur leur activité quotidienne et constitue un **coût**. Ils considèrent aussi que pour être menés à bien, les entretiens pharmaceutiques nécessitent tout d'abord une **formation en rapport avec la pathologie**, mais aussi une mise à disposition de **contacts d'associations** pour orienter les patients vers des patients experts.

Visions des échanges entre la ville et l'hôpital :

Selon les pharmaciens interrogés, le lien ville-hôpital est **en développement et nécessite « encore du travail »**. Ils estiment que le développement de ce lien est **essentiel pour le recueil d'informations de l'hôpital** utiles pour la prise en charge des patients (informations cliniques, biologiques). Ils ont insisté sur l'importance d'avoir **une information claire en sortie d'hospitalisation** (par exemple : connaître les raisons des ajouts ou modifications de traitements en sortie d'hospitalisation).

Prise en charge des patients atteints de PR à l'officine :

Parmi leur patientèle, plusieurs personnes sont atteintes de PR et viennent régulièrement à la pharmacie pour la dispensation de leur traitement. **L'estimation de leur adhésion est difficile**. Pour les pharmaciens interrogés, il existe **plusieurs facteurs potentiels de non-adhésion** (complexité des traitements, effets indésirables ressentis, diminution des symptômes durant le traitement). Plusieurs pharmaciens trouvent que ces patients ont **besoin d'informations supplémentaires ou d'écoute devant les questions non posées au médecin**. Les pharmaciens disent être **très investis** dans la dispensation médicamenteuse et proposent même des **rappels sur l'essentiel des thérapeutiques**. Certains jugent que d'aller plus loin dans la prise en charge de ces patients, en matière de **coaching et de suivi de l'observance**, serait intéressant. Les **bilans médicamenteux pourraient être utiles** pour faire le **bilan et discuter des aspects non médicamenteux** (RHD, activité physique, etc).

Faisabilité pour le développement d'entretiens pharmaceutiques dans la PR :

L'ensemble des pharmaciens se révèle **motiver pour le développement des entretiens dans la PR** mais souhaite **une autre organisation** par rapport à ce qui est

actuellement proposer. Selon eux, ces entretiens devront être **programmés, durer 20 à 30 minutes** et se réaliser **2 à 3 fois par an** dans le cadre d'une collaboration médico-pharmaceutique. Pour ce faire, ils souhaiteraient avoir des **supports pédagogiques** et une **aide de financement adaptée**.

Connaissances et formations nécessaires :

La majorité estime avoir des **connaissances suffisantes** en termes de **physiopathologie de la maladie et de stratégies thérapeutiques** dans la PR mais quelques un exprime le besoin de **formation spécifique**, en particulier sur les **nouvelles thérapeutiques existantes**. Beaucoup juge être compétent en termes de **stratégies d'accompagnement thérapeutique et de communication** avec le patient. Quant au format de la formation, ils préféreraient un **e-learning** en reconnaissant cependant que le **présentiel avec des échanges** entre participants est important. Les pharmaciens interrogés **se sentent à l'aise dans l'accompagnement thérapeutique** des patients. Les rapports réguliers entre le pharmacien et le patient sont utiles à l'évaluation fréquente de l'observance.

Attentes et besoins des patients :

D'après les pharmaciens de cette étude, les patients paraissent **satisfaits** des entretiens pharmaceutiques actuellement mis en place. Les patients atteints de PR ont besoin que les **informations soient adaptées à leurs attentes**. Il est donc intéressant d'**approfondir les effets indésirables et les précautions d'emploi** afin de vérifier les connaissances des patients qui leur permettent d'agir en toute sécurité. Une étude française a montré que les patients étaient **satisfaits de leur pharmacien à 96%** même s'ils ressentaient **un besoin d'informations** sur leur traitements médicamenteux et non médicamenteux et un besoin d'avoir des **solutions complémentaires (diététique, phytothérapie)** à leur traitement. Les pharmaciens interrogés souhaitaient également pouvoir disposer de **contacts d'association** car les patients voudraient pouvoir échanger avec d'autres patients. (161)

b) Freins et leviers identifiés :

A partir de ces entretiens, des difficultés ont pu être identifiées et des solutions proposées (Tableau 39).

Freins actuellement identifiés	Leviers proposés par les pharmaciens
Défaut d'information sur les modifications de traitement à l'hôpital et sur les informations données au patient durant l'hospitalisation	Transmission des modifications de traitements pendant l'hospitalisation
Pas d'interprofessionnalité autour des entretiens pharmaceutiques	Partage/transmission des informations transmises aux patients pendant l'hospitalisation (avec connaissances acquises et non acquises par les patients)
Entretiens pharmaceutiques non développés dans la PR	Proposition/« Prescription » de l'entretien pharmaceutique par le médecin
Niveau de connaissances non suffisant	Programmation des entretiens pharmaceutiques, en lien avec la dispensation des traitements
Financement non adapté	Temps dédié (environ 20 à 30 minutes) et répétition dans le temps [2 à 3 fois/an] Préférentiellement à l'officine dans un lieu dédié (ou entretien téléphonique pour du simple suivi pharmaceutique)
	Supports pédagogiques adaptés et interactifs
	Formation des pharmaciens de ville
	Forfait par patient (propositions variables selon les pharmaciens)

Tableau 39 : Identification des freins et leviers par les pharmaciens d'officine

Freins et leviers dans la mise en place actuelle d'entretiens pharmaceutiques :

Les pharmaciens participant à cette étude ont signalé que le **recrutement des patients** était difficile, surtout pour les entretiens sur l'asthme à cause de critères d'éligibilité trop restrictifs. Ils soulignent aussi des difficultés en termes d'**organisation** (disponibilité, lieu dédié, etc). Des **interventions structurées** sont nécessaires pour permettre des échanges entre pharmaciens et patients de façon adaptée, et pour déceler et gérer d'éventuelles non-adhésions médicamenteuses. Les pharmaciens d'officine relèvent également l'intérêt d'une **collaboration interprofessionnelle efficace**.

La littérature a souligné à plusieurs reprises la nécessité des interactions entre professionnels de santé. D'après Lee et al. (162), un modèle de service de soins pharmaceutiques performant doit permettre un échange d'informations entre professionnel de santé efficace pour consolider la confiance interprofessionnelle et pour garantir une continuité des soins.

Selon certains pharmaciens de l'étude, des médecins traitants auraient des doutes concernant la qualité de l'information communiquée par le pharmacien de ville auprès du patient. Pourtant, la collaboration entre médecins et pharmaciens de ville est importante, la **vision partagée pharmaciens et médecins de ville vis-à-vis de la gestion thérapeutique et de l'observance** du patient est essentielle à la mise en œuvre de programmes d'amélioration de l'adhésion médicamenteuse des patients. De plus, les entretiens pharmaceutiques permettraient de **diminuer la charge de travail des médecins traitants**.

Le **peu d'interaction ville-hôpital** semble être un frein au déploiement d'entretiens pharmaceutiques efficaces. Des études ont exposé que le manque d'informations en sortie d'hospitalisation se répercutait sur la qualité des soins pharmaceutiques en ville. Pour pallier à ceci, plusieurs pharmaciens de l'étude trouvaient que la réalisation de **bilan médicamenteux partagé (BMP) à la sortie d'hospitalisation** (justifiant les modifications, arrêts ou instaurations de traitements) faciliterait la transmission d'informations aux patients et permettrait de développer des soins pharmaceutiques efficaces en ville. Une étude menée dans un service de rhumatologie a d'ailleurs montré l'intérêt de l'utilisation régulière de BMP pour assurer le relais ville-hôpital : elle améliore la compréhension du patient et permet une meilleure adhésion. (161)

c) Solutions à envisager :

Cette étude a donc mis en avant l'existence de freins dans les entretiens actuellement réalisés. Les pharmaciens ont ainsi suggéré des solutions : le **développement du lien ville-hôpital** plus important, la **collaboration avec les médecins**, la **formation à la conduite d'entretien** dans la PR, la **mise à jour des connaissances** (stratégie thérapeutique, thérapies innovantes, biosimilaires), la **structuration** et le **financement des entretiens**.

Les résultats de cette étude devront être pris en compte pour l'élaboration d'un modèle d'accompagnement des patients.

Il serait intéressant de déployer un **dispositif de soins pharmaceutiques plus complet**, s'inscrivant dans le parcours de soins du patient atteint de PR, qui permettrait une interaction bidirectionnelle entre la ville et l'hôpital (soins pharmaceutiques initiés

à l'hôpital et poursuivis en ville), puis de l'évaluer. Le **BMP** est un outil d'information partagé par plusieurs professionnels de santé, permettant de répondre aux difficultés de suivi des patients par les pharmaciens d'officine. (161)

3. Déroulement à l'officine

L'accompagnement pharmaceutique se décompose en en trois temps :

- **Un entretien d'évaluation** pour déterminer le niveau de connaissance du patient, ses points forts et ses points faibles. Cela permettra d'identifier le ou les orientations d'accompagnement à mettre en place ;
- **Un programme d'entretiens** appropriés aux besoins du patient ;
- **Un bilan** des entretiens effectués.

Voici un exemple de programme d'entretiens basé sur celui des AOD et sur une thèse traitant de la PR proposant aussi un exemple.

Prise de rendez-vous : Lors d'une dispensation du traitement au comptoir, le pharmacien peut proposer au patient de participer à des entretiens pharmaceutiques et de prendre rendez-vous. Le pharmacien peut alors expliquer le déroulement des entretiens : durée de 20 à 30 minutes dans un espace dédié, 3 à 4 séances par an, thématiques adaptées au besoin du patient. Si le patient le souhaite, un proche peut également participer à ces séances.

Préparation de l'entretien : Il est essentiel que le pharmacien réunisse toutes les informations nécessaires sur le patient. Pour ce faire, le pharmacien peut se baser sur l'historique médicamenteux, le dossier patient s'il est ouvert, contacter le médecin généraliste et/ou le rhumatologue. Grâce à toutes ces informations, le pharmacien pourra lister les traitements du patient.

Entretien d'évaluation : Il s'agit de la première étape de l'accompagnement pharmaceutique. Il a pour but d'obtenir les informations générales sur le patient, d'estimer l'appropriation du traitement par le patient, d'évaluer l'observance et d'établir le programme d'entretiens thématiques adapté au patient et lui expliquer le déroulement. Pour ce faire, le pharmacien peut s'appuyer sur un formulaire ou un questionnaire qu'il aura au préalable établi et qu'il remplira au fur et à mesure de l'entretien afin de guider la séance. Le pharmacien pourra utiliser différents outils tels que le test Moriski-Green pour évaluer l'observance du patient, le questionnaire HAQ pour évaluer son handicap et lui proposer des solutions adaptées.

Entretiens thématiques : Lors de chaque entretien, le patient sera reçu dans un espace isolé. Il est essentiel de le mettre à l'aise et de le rassurer. Le pharmacien doit commencer en plaçant le contexte. Il pourra expliquer avec des termes simples la physiopathologie de la maladie, ses causes et ses conséquences. Pour l'aider, le pharmacien peut s'appuyer sur des documents et des schémas. Chaque entretien ciblera une thématique selon les besoins du patient telle que l'observance, le bon usage du traitement (effets thérapeutiques, effets indésirables, précautions), la manipulation des traitements (notamment les injections), la vie quotidienne et l'alimentation, les examens biologiques, etc. Il est important que le pharmacien demande au patient s'il a des interrogations et de lui répondre au mieux. A la fin de chaque entretien, le pharmacien peut remettre au patient des documents en lien avec

la séance afin de mieux retenir les informations et de pouvoir les retrouver plus aisément.

Bilan et synthèse des entretiens : le bilan permet d'avoir une vision d'ensemble de la situation du patient vis-à-vis de l'accompagnement. Cette vision d'ensemble doit être actualisée tout le long du programme en fonction du niveau d'acquisition du patient sur chaque thématique. Le pharmacien peut prévoir un rendez-vous supplémentaire sur la même thématique si nécessaire. (2) (163) (164)

4. Associations de patient

Il est important que le patient puisse échanger avec des associations de patients sur son vécu avec sa maladie. Leur existence peut être mentionnée durant ces entretiens pharmaceutiques.

- ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde <http://www.polyarthrite-andar.com>
- AFPric : Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques <http://www.polyarthrite.org>
- AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale <http://www.aflar.org/>
- KOURIR : <http://www.kourir.org> (2)(165)

III. Conseils pharmaceutiques

Le pharmacien d'officine est le garant de la dispensation médicamenteuse, du bon usage des médicaments, du conseil pharmaceutique, et veille à l'observance et à la compréhension du patient. Il a une place importante dans la prise en charge globale du patient atteint de PR. Il participe au suivi et à l'éducation thérapeutique du patient notamment au travers de ses conseils. (2)

A. Conseils liés à la maladie

1. La douleur

La douleur est le symptôme le plus considérable et le plus compliqué à maîtriser. Elle est difficile à vivre et à accepter par le patient. Trouver les bons mots, se sentir écouté et compris est primordial pour le patient. Le pharmacien, de par sa disponibilité, est un allié sur qui le patient pourra compter.

La douleur apparaît au niveau des articulations touchées par l'inflammation et est donc présente à plusieurs endroits. Elle peut s'exprimer de manière continue, ou se réveiller lorsque l'articulation enflammée est touchée ou sollicitée. Elle est prépondérante la nuit et au repos. Elle peut aussi se présenter au lever quand l'articulation est encore engourdie (enraidie) et que la reprise du mouvement est douloureuse, lente et progressive. Même si la douleur s'estompe, il faut continuer de protéger l'articulation et la ménager. (166)

Différents types de douleur coexistent dans la PR : la douleur inflammatoire (réveils nocturnes, gonflements articulaires, dérouillage matinal), la douleur séquellaire (blocage articulaire, douleur à l'effort) et la douleur neuropathique (d'origine nerveuse).

Une stratégie de prise en charge doit être mise en place tout en considérant l'état général du patient (asthénie, état psychologique, etc). On peut conseiller au patient **l'application de chaud**, en dehors des poussées, sur une articulation douloureuse mais peu inflammatoire afin de soulager les douleurs articulaires chroniques persistante ou encore de prendre **un antalgique avant une activité** (réadaptation, déplacements, etc) afin de prévenir la douleur.

La stratégie de prise en charge de la douleur se base sur **trois orientations** :

- Prise en charge **médicamenteuse** : antalgique, anti-inflammatoires ;
- Prise en charge **physique** : activité physique, traitements physiques de réadaptation ;
- Prise en charge **psychologique**.

D'autres moyens tels que les **médecines alternatives** (hypnose, acupuncture, etc.) peuvent être proposés au patient afin de le soulager. (2)

2. Poussées inflammatoires

En général, les patients ont au minimum une poussée inflammatoire par mois qui est à l'origine de répercussions non négligeables sur la vie de tous les jours. La plupart d'entre eux, par défaut d'informations, ne sait pas reconnaître cette poussée et n'en parle donc pas aux médecins. Cette notion est pourtant importante pour le patient. La dispensation des médicaments à l'officine peut donc être l'opportunité d'en discuter avec le patient, notamment en faisant un point sur son traitement symptomatique. Le but est d'**adapter au mieux le traitement symptomatique** au patient. Pour ce faire, le pharmacien devra être attentif au ressenti du patient. Il pourra proposer au patient de tenir **un journal quotidien** durant 1 à 2 mois afin de noter les circonstances et caractéristiques de la douleur.

Diminuer l'inflammation des articulations permet de diminuer la douleur ressentie. Le traitement des poussées de PR repose sur l'administration d'**AINS en première intention** (piroxicam en deuxième intention), qui peut être pris le matin pour réduire les raideurs matinales et le soir pour limiter les douleurs nocturnes. Les formes à **libération prolongée** sont préférées. Une **corticothérapie orale** à faible dose peut aussi être prescrite. Les corticoïdes à **demi-vie courte** sont à privilégier (par exemple Prednisone). Elle devra être initiée à posologie minimale efficace de 0,2 mg/kg/jour (maximum 20 mg/jour), et pendant une durée minimale utile. En fonction du **protocole mis en place par le spécialiste**, le pharmacien devra expliquer l'augmentation de dose si le patient n'est pas soulagé ou au contraire la décroissance progressive si les douleurs disparaissent. Des antalgiques (paracétamol et/ou opioïdes) peuvent également être indiqués.

Il est conseillé de remettre au patient **un plan de posologie** afin de favoriser l'observance du traitement et prendre en charge de façon efficace ces poussées. Le traitement de fond devra être pris en parallèle bien évidemment.

Au cours des poussées inflammatoires de la maladie, il est conseillé de porter des **orthèses d'immobilisation** (poignet, doigts ou main entière) au moins la nuit, car elles réduisent la douleur par immobilisation de l'articulation. Dans la journée, il est

recommandé de mettre autant que possible les articulations concernées au repos. **L'application de froid** (poche de glace à l'intérieur d'un tissu ou d'une serviette) soulage généralement les articulations inflammatoires. Si les extrémités sont douloureuses notamment à cause du frottement contre les draps, le **port de gants ou de chaussettes** peut être bénéfique.

Il faudra expliquer au patient d'**éviter l'automédication sans avis médical**, de **respecter les doses maximales** à ne pas dépasser et de **ne pas attendre que la douleur revienne** pour prendre le médicament qui le soulage en période de crise.

Après la période de poussée, il est possible de **poser des compresses chaudes** pour réchauffer l'articulation. (2) (167)

3. Dépression

La polyarthrite rhumatoïde a un retentissement psychologique non négligeable, avec comme principales manifestations la dépression et l'anxiété. Ceci s'explique notamment par la douleur causée par la maladie qui est très difficile à vivre et à assumer. Il est compliqué pour le patient de mettre des mots pour parler de cette douleur. Cette douleur limite les possibilités de déplacements du patient et le paralyse. Il en découle une souffrance morale variable selon les personnes et selon les poussées inflammatoires : culpabilité, isolement, sentiment d'injustice, colère, angoisse, déception, dépression, etc.

Face à cela, le médecin peut prescrire en première intention, un **ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)** ou un **IRSNa (inhibiteur sélectif de la sérotonine et de la noradrénaline)**. Le délai d'action est compris entre deux et quatre semaines. La prescription en période d'attaque va de deux à trois mois. Une **psychothérapie est souhaitable en adjonction.**

Le pharmacien peut également conseiller au patient **quelques comportements simples à avoir au quotidien** pour mieux vivre avec sa maladie :

Se relaxer : apprendre à relâcher ses muscles est important pour arriver à se détendre et ne pas entrer dans la spirale douleur/fatigue/déprime. Il existe des techniques de relaxation par la respiration, ou des techniques de visualisation d'images positives.

Prendre du recul : la vie d'aujourd'hui contraint à être performant. Cependant, les personnes atteintes de PR peuvent passer à côté des choses essentielles à force de toujours vouloir faire comme les autres (voyager à tout prix, répondre à toutes les invitations, etc). Ceci peut provoquer douleur, fatigue et sentiment d'échec. Ainsi, la maison peut être un refuge utile et confortable qu'il convient d'aménager chaleureusement.

Se distraire : essayer de penser à autre chose que la douleur peut permettre de soulager. Pour créer une diversion efficace de l'esprit, il faut penser à la recherche de plaisir, d'évasion ou de quelque chose qui absorbe l'attention.

Orienter le patient vers des spécialistes : kinésithérapeute ou ergothérapeute pour apprendre les bons gestes et les bonnes positions pour mieux utiliser et protéger les

articulations, une association de patient pour échanger avec d'autres patients, psychologue, etc. (2) (167)

4. Asthénie

L'asthénie est un symptôme récurrent chez les personnes atteintes de PR et qui est aussi handicapant que la douleur. Elle entrave la qualité de vie du patient et nécessite **des aménagements dans ses activités quotidiennes**. Elle survient à tout moment indépendamment des activités et peut disparaître également soudainement. Cette asthénie est de deux types : la fatigue **liée à un problème psychologique** expliquant la fatigue dès le réveil au matin, et, la fatigue **d'origine somatique** qui explique l'aggravation de la fatigue avec les activités et en fin de journée. Repos et sommeil ne permettent pas de soulager le patient. Comme la douleur, ce symptôme est subjectif, difficile à décrire pour le patient et invisible dans le sens où la personne a l'air en forme. De plus, l'asthénie amplifie la douleur et favorise la dépression : le quotidien avec des articulations douloureuses requiert beaucoup d'énergie. Ainsi, la fatigue rend le patient plus vulnérable à la douleur. Fatigue et douleur perdurant, le patient s'épuise psychiquement. Ceci favorise donc le risque de développer une dépression. La fatigue a également un impact sur la vie sociale du patient : elle entraîne isolement, contraint son rôle au sein de leur famille et induit un sentiment de culpabilité vis-à-vis de leurs proches.

Cette fatigue a **plusieurs causes** : l'inflammation chronique (les cytokines agissent sur le cerveau et provoquent la fatigue), le stress (chronicité liée aux activités quotidiennes ou aux complications causées par la maladie, source de fatigue), la dépression (la fatigue est l'un des symptômes le plus courant de la dépression et les symptômes dépressifs sont récurrents dans les maladies chroniques), les troubles du sommeil (l'insomnie est provoquée par la douleur ou les raideurs musculaires, l'anxiété et la dépression, une literie inadaptée), les effets indésirables des traitements (les médicaments peuvent entraîner de la fatigue surtout au début mais en général ils diminuent l'inflammation et donc la fatigue), une éventuelle anémie (provoquée par une inflammation chronique), l'inactivité physique, une alimentation déséquilibrée.

Des solutions pour réduire cette asthénie et conserver une bonne qualité de vie peuvent être apportées par le pharmacien :

Insister sur la bonne observance du traitement : Il a été prouvé que le traitement diminuait la fatigue grâce à la réduction de l'inflammation au niveau des articulations.

Optimiser le sommeil : Le sommeil, certes, ne soulage pas totalement l'asthénie liée à la PR mais va tout même en son sens. Il est ainsi important de conseiller une bonne literie au patient, de faire une petite sieste si besoin dans la journée.

Garder une activité physique : Une activité physique adaptée aux capacités du patient permet de prévenir et soulager la fatigue mais aussi de maintenir une force musculaire. Il peut s'agir de simples étirements, de mouvements assis ou couchés ou de marche au rythme du patient.

Avoir une alimentation équilibrée : Privilégier les repas riches en protéines, les fruits et légumes remplis de vitamines. Limiter les aliments riches en sucres, en caféine (thé,

café) et les produits anti-fatigue (à base de taurine, ginseng, etc) qui luttent momentanément contre la fatigue mais la remettent à plus tard.

Ecouter son corps et ses limites : Il est important pour le patient de mesurer sa fatigue au quotidien afin de réduire ses activités dès les premiers signes de fatigue et de lui expliquer que la fatigue n'est pas un signe de faiblesse mais un des signes de la maladie afin qu'il ne culpabilise pas et ne le vive pas mal.

Organiser ses activités selon leur priorité : Le patient peut établir une liste de tâches en priorisant les plus importantes au moment de la journée où il se sent le mieux.

Adapter son rythme de vie : Afin de gérer la fatigue, des aménagements dans l'emploi du temps du patient sont nécessaires (par exemple : éviter les rendez-vous tôt le matin pour prendre le temps de préparer ses articulations en s'étirant et dormir plus longtemps afin de limiter la fatigue).

Demander de l'aide : Il faut inciter le patient à ne pas hésiter ou avoir honte de demander de l'aide. La personne aidante pourra alors mieux s'organiser si la demande est précise et le patient aura moins l'impression d'envahir son quotidien (nature, durée, périodicité).

Parler de son ressenti avec son entourage : La fatigue étant invisible et inattendue, les proches peuvent donc avoir du mal à l'intégrer. Ainsi, il ne faut pas que le patient attende d'être épuisé pour en parler mais qu'il essaye de détailler son ressenti. (168)

5. Ostéoporose

L'ostéoporose se définit comme une diminution de la masse osseuse et une dégradation de l'architecture microscopique des os, à l'origine d'une fragilité considérable du squelette et d'un risque de fracture important.

Les personnes atteintes de PR présentent un risque important de fractures dues à l'ostéoporose, surtout au niveau de la hanche et du poignet. Ceci est dû à **l'inflammation chronique** (certaines cytokines stimulent les ostéoclastes responsables de la destruction osseuse et renforcent le déséquilibre entre destruction et construction, ce qui entraîne une fragilisation progressive des os), à **certaines médicaments symptomatiques** (corticoïdes) et à la **sédentarité** plus importante chez ces patients. Il est important de porter à la connaissance du patient les **facteurs de risque généraux** de développement d'ostéoporose : l'âge de plus de 50 ans, les antécédents familiaux ou personnels de fractures, une densité osseuse anormalement faible, les troubles des règles ou une absence de règles, la ménopause, l'absence d'activité physique, une trop grande maigreur, une alimentation pauvre en calcium et en vitamine D, le tabac, l'excès de boissons alcoolisées (plus de 2 verres par jour). Les personnes atteintes de PR les plus à risque sont celles présentant des symptômes de PR les plus intenses, les personnes de plus de 50 ans et celles sous corticothérapie de manière prolongée.

Le pharmacien peut rappeler au patient quelques règles afin de prévenir l'ostéoporose : ici

Bien prendre son traitement de fond car ce dernier diminue l'inflammation chronique responsable de la stimulation des ostéoclastes détruisant les os. Ainsi, le traitement de fond contribue à la préservation des os et des muscles.

Avoir une alimentation équilibrée et suffisamment riche en **calcium, vitamine D et protéines**.

- L'apport conseillé en **calcium** pour les personnes de plus de 50 ans est de 1200 mg par jour, de préférence sous la forme d'aliments plutôt que sous la forme de comprimés. Les sources classiques de calcium sont les produits laitiers, les fromages, les eaux minérales (hépar, contrex, courmayeur, vittel, quézac, wattwiller, etc), les amandes et autres graines, ainsi que les fruits séchés. L'apport en calcium est aussi important dans les produits laitiers écrémés ou demi-écrémés que dans le lait entier mais sans les inconvénients des matières grasses. Il faut éviter les boissons alcoolisées ou les boissons riches en caféine, les sodas contenant de l'acide phosphorique qui favoriseraient l'élimination du calcium dans les urines.
- Les **protéines** sont essentielles au maintien des muscles toniques et à la conservation de la trame de protéines sur laquelle le calcium se lie pour la formation de l'os. De ce fait, une alimentation insuffisante en protéines est un facteur de risque de chute et de fracture. Au-delà de 50 ans, l'apport recommandé en protéine est d'un gramme par kg de poids et par jour. Les aliments les plus riches en protéines sont : la viande, le poisson, le fromage, les lentilles, le fromage blanc, les œufs et le yaourt.
- Il est important d'avoir un apport supplémentaire de vitamine D nécessaire à l'absorption de calcium et à la santé des os et des muscles (prescription médicale). L'alimentation étant peu riche en **vitamine D**, leur apport dans l'organisme se fait essentiellement par la synthèse au niveau de la peau sous l'effet des rayons ultraviolets du soleil. La vitamine D est essentielle pour l'organisme car elle favorise l'absorption du calcium par le tube digestif, favorise la construction des os et diminue leur destruction. La vitamine D intervient aussi au niveau musculaire, ce qui protège du risque de chute. L'exposition au soleil et une alimentation équilibrée ne suffisent pas pour un apport suffisant en vitamine D, surtout chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Ainsi, la prescription de supplémentation en vitamine D est recommandée (entre 800 et 1000 UI par jour), surtout chez les personnes de plus de 60 ans, sous forme de traitement quotidien oral (prise pendant les repas) ou à intervalle réguliers (ampoule buvable ou si besoin en injectable).

Maintenir un mode de vie actif avec la **pratique régulière d'activités physiques** : l'activité physique renforce la solidité des os, la force musculaire, le fonctionnement des articulations et la coordination des mouvements. Ces avantages participent à la réduction du risque d'ostéoporose et du risque de chute et ainsi du risque de fractures. Les activités physiques les plus efficaces sont celles qui induisent des **impacts à l'origine de pressions perçues par le squelette** (course à pied, tennis, randonnée, step, etc). Ce genre d'activité consolide la trame osseuse (pour prévenir les fractures)

et favorise l'entretien des articulations et des muscles (pour lutter contre les raideurs liées à la PR). Cependant, toutes ne sont pas possibles dans la PR. Elles doivent être adaptées à l'état des articulations et ne pas être agressive : les mouvements doivent être amples et ne pas entraîner de douleur. Dans le cas de la PR, les activités possibles sont la gym pilates, le tai chi, l'aquagym, le qi gong, qui par leur aspect généraliste, permettent de travailler avec douceur toutes les parties du corps. La marche est également possible et permet d'entretenir de manière simple les articulations et les muscles des membres inférieurs, d'améliorer la solidité des os en induisant un faible impact osseux à chaque pas. De simples exercices quotidiens à la maison sont aussi bénéfiques : petits sauts devant la télévision, monter les escaliers, privilégier les déplacements à pied pour les courtes distances, flexion des jambes, monter sur la pointe des pieds puis sur les talons, lever de genoux alternativement, faire des pompes debout contre un mur, etc.

Réduire les risques de chute.

Arrêter le tabac et l'alcool : le tabac accélère la perte osseuse et accélère ainsi l'élimination des œstrogènes, hormone protégeant de la fragilité osseuse. Des aides pour arrêter le tabac peuvent être conseillées par le pharmacien et prescrits par le médecin. (169)

B. Bon usage des médicaments

1. AINS

Les AINS sont indiqués dans la PR pour leur **action antalgique et anti-inflammatoire** (diminution de la douleur, du gonflement et de la raideur articulaire) **en complément de la corticothérapie et du traitement de fond** dans le but de procurer un **soulagement immédiat**. Ils contrôlent les symptômes tels que la douleur, la raideur et le gonflement articulaire. Ils agissent sur la phase aiguë de l'inflammation en inhibant la synthèse des prostaglandines et en bloquant la cyclo-oxygénase. Ils sont moins efficaces sur la phase chronique de l'inflammation. Cependant, leur administration **ne peut se faire au long cours**. Il faudra faire en sorte que le patient l'intègre et lui expliquer que leur utilisation ne se fait uniquement **en cas de nécessité**.

Les AINS doivent être prescrits à une **posologie minimale efficace** et pour une **courte durée**. Le rapport bénéfice/ risque devra être réévalué par le médecin en fonction du patient, surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans présentant des comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, HTA, tabagisme, diabète, dyslipidémie, antécédent d'ulcère gastroduodéal). La prescription concomitante d'un **inhibiteur de la pompe à proton** est recommandée afin de limiter les effets indésirables au niveau digestif.

Lors de la dispensation de ces médicaments, il est important que le pharmacien délivre des conseils de bon usage :

Prendre l'AINS **au cours d'un repas**. En cas de saut de repas, le patient devra sauter ou retarder la prise. En cas de prise le soir au coucher (meilleure efficacité sur les douleurs nocturnes et l'enraidissement matinal), avaler le médicament avec une collation et un verre d'eau ou de lait (pour éviter le risque d'ulcération œsophagienne).

Eviter l'automédication avec la prise d'AINS disponibles en accès libre. C'est le cas de l'ibuprofène disponible sans ordonnance sous différentes formes (Nurofen®, Spedifen®, Advilcaps®, Ibuprofène conseil, Voltarène®, etc.) et l'acide acétylsalicylique (Aspirine upsa®, Aspro®, etc.). De plus, l'association de plusieurs AINS peut majorer leurs effets indésirables notamment digestifs, sans synergie d'action.

Les AINS entraînant un **risque de photosensibilisation** : informer le patient de la nécessité d'utiliser un écran total et des vêtements couvrants (chapeau, lunettes, etc.) en cas d'exposition au soleil.

Ils peuvent être **associés aux antalgiques (voire un corticoïde)** en cas de douleur.

Les AINS étant délétères pour l'estomac, la prescription de **pansements gastriques** et/ou d'**inhibiteur de la pompe à protons** par le médecin sont possible et recommandée pour limiter les complications telles que les ulcères.

Ne pas dépasser les doses maximales quotidiennes. Si la douleur est mal contrôlée, en parler au médecin afin de switcher de molécules car un large choix d'AINS est disponible et leur efficacité varie selon les patients. Si des doses élevées sont nécessaires, le médecin pourra prescrire une forme injectable.

De nombreux AINS sont indiqués, sauf la phénylbutazone (toxicité potentielle). (170)

2. Corticoïdes

On a longtemps considéré que la corticothérapie avait un effet sur les symptômes mais pas sur la destruction articulaire. Un travail récent démontre qu'une corticothérapie prolongée à faible dose peut **freiner les lésions osseuses et cartilagineuses** et se comporter comme un traitement de fond. La corticothérapie *per os* s'administre à la dose quotidienne de **10 à 15 mg en prise unique le matin**, dans les formes très inflammatoires. **Progressivement, la posologie est réduite** (moins de 10 mg par jour) afin de limiter au maximum les effets indésirables. Ce traitement s'accompagne d'un **régime désodé et d'une supplémentation vitaminocalcique** si la prise est prolongée.

La prescription de corticoïdes est **indispensable** dans le cas de **forte poussée inflammatoire** pour ses **propriétés anti-inflammatoires et son action antalgique immédiate**, en attendant l'effet du traitement de fond instauré. Cependant, les effets indésirables sont considérables. Il est donc important que le patient soit informé sur leurs règles de bon usage.

Lors de la dispensation, le pharmacien peut rappeler au patient quelques règles hygiéno-diététiques afin d'éviter les complications métaboliques et osseuses et des règles de bon usage des corticoïdes :

Diminuer la consommation de sel pour limiter la rétention d'eau et éviter l'hypertension artérielle, en particulier si la dose de corticoïde est supérieure à 10 mg par jour. Ainsi, il faut réduire la consommation d'aliments riches en sel (charcuteries, conserves, fromages) et éviter la salière à table. Un régime sans sel n'est recommandé qu'en cas de forte dose (15 mg/j).

Limiter les apports de sucre et de graisse afin de limiter le risque de diabète, d'hypercholestérolémie et la prise de poids trop importante qui sont néfastes pour les fonctions cardiovasculaires et pour les articulations. Favoriser les graisses végétales riches en acides gras polyinsaturés (huile de noix, huile d'olive, etc.) et éviter les graisses animales.

Favoriser les **produits riches en protéines** pour limiter la fonte musculaire, **et en potassium**.

Avoir une **alimentation variée et équilibrée** en favorisant les fruits, légumes, poissons, et en évitant les produits industriels transformés riches en sel.

Pour éviter l'ostéoporose cortico-induite (se référer à la partie dédiée), il est conseillé de maintenir **une activité physique régulière et adaptée** au patient (afin de maintenir une bonne densité osseuse), d'**avoir une supplémentation en vitamine D** si besoin (pour éviter une éventuelle carence en vitamine D) et d'augmenter la **consommation de calcium** (produits laitiers, fruits secs, eaux minérales). Si nécessaire, le médecin pourra initier un traitement spécifique à base de biphosphonate, une supplémentation en vitamine D et réaliser une densitométrie osseuse si nécessaire.

Prendre le corticoïde **le matin en mangeant**, pour ne pas déréguler le rythme circadien (pic de cortisol vers huit heures du matin) et le sommeil, et également pour limiter les risques digestifs notamment ulcérogène. La prescription concomitante d'un **inhibiteur de pompe à protons** et/ou d'un **pansement gastrique** est recommandée.

Avec l'avis du médecin, il est possible de fractionner la prise le soir et le matin pour une meilleure action sur les douleurs la nuit et sur l'enraidissement matinal. En cas de troubles du sommeil, il est plutôt recommandé en prise unique le matin. S'il est pris en deux fois, il est conseillé de prendre une dose plus importante le matin que le soir (par ex : 2/3 le matin et 1/3 le soir).

Prednisone, prednisolone, méthyprednisolone, dexaméthasone et bétaméthasone sont indiqués dans la PR. Les deux médicaments les plus prescrits en rhumatologie sont le Cortancyl® (prednisone) et le Solupred® (prednisolone).

Ne jamais arrêter brutalement la corticothérapie même si la douleur disparaît. Une interruption brutale du corticoïde peut avoir de graves répercussions sur l'organisme car ce dernier est devenu dépendant de cet apport extérieur en stéroïde. En effet, un arrêt brutal peut provoquer une poussée importante voire plus forte que celle de départ. L'organisme ne produisant la cortisone que très progressivement à cause de cette dépendance, il n'y aurait plus de cortisone dans l'organisme en cas d'arrêt brutal, ce qui serait responsable d'importants désagréments tels que la fatigue et l'insuffisance surrénalienne. Il est donc recommandé de **réduire les doses par palier en concertation avec le médecin**.

Toute infection pouvant rapidement s'aggraver sous cortisone, il est recommandé de **respecter des soins d'hygiène stricts** (brossage des dents) et de **consulter en cas de signes d'infection** (fièvre, brûlure urinaire, toux, etc.).

Le traitement peut parfois commencer à des doses importantes (supérieures à 20 mg/jour). Dans tous les cas, après quelques semaines, on cherche à diminuer progressivement la dose quotidienne pour arrêter le traitement ou pour atteindre la

dose la plus basse possible et efficace (le plus souvent moins de 8 mg/jour ou 0,1mg/kg).

Des **prises de sang régulières** sont également prescrites afin de vérifier l'absence de toxicité du médicament (par exemple, en fonction de la dose reçue : glycémie, bilan lipidique dans le sang, taux de calcium et de potassium). Il est aussi important de **surveiller le poids et la tension régulièrement** (tous les 3 mois par exemple).

En cas d'oubli le jour même, prendre immédiatement le médicament puis le poursuivre selon les horaires habituels. Si le patient se rend compte de l'oubli le lendemain, ne pas doubler la dose. (2) (170) (171)

3. Antalgiques

Les antalgiques ont une **place importante** dans le traitement de la douleur de la PR. Tous les antalgiques peuvent être utilisés, mais le **paracétamol** est systématiquement proposé en première intention (2 à 3 g/j). Un **antalgique de palier II** est prescrit en cas d'efficacité insuffisante du paracétamol à dose maximale (4 g/j). Si les dérivés morphiniques peuvent être en théorie utilisés, ils le sont très rarement en pratique.

La prise de paracétamol s'effectue **à la demande**, selon les périodes douloureuses, sans dépasser la dose de 4 g de paracétamol par jour, soit 1g à renouveler toutes les 4 à 6 heures. Il **complète l'action antalgique des anti-inflammatoires**.

L'inscription systématique de l'automédication dans **l'historique médicamenteux** est importante, notamment pour les antalgiques-antipyrétiques mais aussi pour les sirops contre la toux, les topiques gastro-intestinaux. (2) (170)

4. cDMARDs

L'observance des traitements de fond est primordiale pour parvenir à la rémission ciblée.

a) Méthotrexate

En général, le méthotrexate est le **traitement de fond de référence**. Lors de la délivrance du traitement, il est essentiel que le pharmacien vérifie que le patient ait bien intégré les **règles de bon usage** du méthotrexate :

Prise hebdomadaire

La **prise d'acide folique (vitamine B9)** doit se faire 24 à 48h de distance avec le méthotrexate pour ne pas compromettre son efficacité et permettre la réduction des effets indésirables du méthotrexate

S'assurer que le patient sache **reconnaître les effets indésirables** du méthotrexate, notamment les effets délétères au niveau digestif. Ceci est nécessaire pour que le médecin puisse évaluer la tolérance du patient au traitement.

Contactez immédiatement le médecin en cas d'effets indésirables inhabituels ou de signes d'infection (toux, essoufflement, fièvre, etc).

Rappeler que **le suivi biologique régulier est important** : dosage des transaminases pour vérifier le bon fonctionnement du foie, bilan urinaire pour s'assurer du bon fonctionnement des reins et numération formule sanguine.

L'injection de méthotrexate peut être réalisée par le patient. Cela nécessite une désinfection de la peau au niveau de la zone d'injection et un apprentissage du geste qui peut être rappelé par le pharmacien. Rappeler les modalités de conservation du médicament.

Rappeler au patient que **toutes les formes ne sont pas équivalentes** en ce qui concerne le dosage. Il existe plusieurs dosages pour une même forme, le patient doit donc rester vigilant par rapport à ceci.

Les soins dentaires simples (détartrage, traitement habituel d'une carie) sont possibles durant le traitement. Pour les opérations dentaires plus conséquentes et à risque infectieux (pose implant, extraction, abcès), la prescription d'un antibiotique par le dentiste pourrait être nécessaire.

Rappeler que le patient doit être **à jour dans ses vaccinations**. Les vaccins contre la grippe (tous les ans), contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans) et contre la COVID19 sont recommandés. Les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (fièvre jaune, BCG pour la tuberculose, ROR, varicelle, polyomyélite).

Eviter les contacts rapprochés (embrassades) sans pour autant s'exclure socialement. Si le patient n'a jamais contracté de varicelle ou de rougeole et qu'il n'est pas vacciné contre ces maladies, éviter tout contact avec un enfant qui en serait atteint.

En cas d'exposition solaire : utiliser une crème solaire avec un indice de protection élevé et porter des vêtements couvrants. A cause du risque carcinogène cutané, rappeler au patient de consulter régulièrement un dermatologue.

Expliquer au patient que les **effets du médicament surviennent plusieurs semaines après l'initiation** et qu'en attendant les traitements anti-douleurs adaptés permettront de le soulager.

En cas d'oubli, prendre le médicament dès que possible en espaçant la prise suivante d'une semaine.

Expliquer au patient qu'il s'agit d'un traitement qui doit être **poursuivi sans arrêt** même si les signes de la maladie disparaissent.

En cas de **désir de grossesse**, rappeler au patient qu'il est nécessaire d'en parler au médecin. En effet, il est absolument contre-indiqué aussi bien pour les hommes que pour les femmes de concevoir un enfant à cause du risque malformatif fœtal. Une **contraception efficace** doit être employée durant toute la durée du traitement et également après l'arrêt (durant 1 mois pour les femmes et 3 mois pour les hommes). **L'allaitement** est également déconseillé par prudence.

Prévenir le patient qu'une **perte modérée de cheveux** ainsi que l'apparition d'**aphtes** sont possibles. En cas de gêne, le patient pourra en discuter avec le médecin afin de trouver une solution adaptée (par exemple : prescription d'acide folique) ou le pharmacien pour trouver une solution (hyalugel buccal).

En cas de voyage : se munir des ordonnances, prévoir une quantité suffisante de médicament et une trousse de secours avec le nécessaire pour désinfecter une

éventuelle blessure. En cas de départ à l'étranger nécessitant une vaccination spécifique, se renseigner au minimum 3 mois à l'avance auprès de son médecin afin de programmer le vaccin. Le vaccin contre la fièvre jaune étant contre-indiqué, les destinations peuvent être restreintes. En cas de voyage en avion et de prise de méthotrexate en injectable, demander l'autorisation pour le conserver en cabine sur soi. Renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés afin de réduire les risques d'infection (ne pas consommer d'aliments crus, se laver les mains, boire de l'eau embouteillée, etc.).

La **consommation d'alcool** est fortement déconseillée notamment à cause de sa toxicité hépatique.

Attention aux **pénicillines** qui sont déconseillés en association avec le méthotrexate (majoration de la toxicité gastro-intestinale et hématologique du méthotrexate).

Le patient doit toujours se munir de **sa carte de traitement** afin de la montrer aux différents professionnels de santé qu'il consulte (Figure 48).

Proposer au patient la réalisation d'un **tableau de prise** afin d'éviter les erreurs et les oublis de prise (Figure 49). (172) (173)

C A R T E D E T R A I T E M E N T

A M O N T R E R A U X P R O F E S S I O N N E L S D E S A N T É

Nom / name : I am currently receiving a chronic treatment
 Prénom / surname : (Méthotrexate) that lowers immune
 Date : defenses.

Je signale recevoir un traitement chronique
 qui diminue les défenses immunitaires : Signature :

Imeth® Novatrex® Méthotrexate Bellon® Imeth®_{injectable} Métoject® Nordimet®

Figure 48 : Carte de traitement (172)

	Matin	Après-midi
Lundi		
Mardi		
Mercredi		
Jeudi		
Vendredi		
Samedi		
Dimanche		

Cochez le jour qui vous convient le mieux : par exemple le méthotrexate le mardi et l'acide folique le jeudi.

M : Méthotrexate
B9 : Acide folique

Indiquez la dose par semaine en mg :

Figure 49 : Tableau de prise(173)

b) Sulfasalazine

Si le patient est sous la Salazopyrine ou sulfasalazine, les règles de bon usage que le pharmacien devra délivrer sont similaires à celles du méthotrexate à l'exception des

posologies, de la supplémentation en acide folique (uniquement pour le MTX), et des particularités suivantes :

Prise quotidienne de 4 à 6 comprimés de 500 mg : en 2 prises de 2 comprimés (matin et soir) si le patient prend 4 comprimés quotidiennement ou en trois prises de 2 comprimés (matin, midi et soir) si le patient prend 6 comprimés quotidiennement. L'initiation du traitement est progressive, sur plusieurs semaines, jusqu'à atteindre 4 à 6 comprimés par jour. Un plan de prise peut être proposé au patient pour éviter les erreurs (Figure 50).

Avaler les comprimés avec un verre d'eau après une collation ou un repas. Ne pas les couper ou les croquer afin d'éviter d'endommager l'estomac.

Respecter les examens de suivi programmés par le médecin afin de vérifier que le traitement soit bien toléré par l'organisme (foie, reins, cellules du sang).

Son efficacité est progressive et peut mettre 3 à 4 mois avant d'être ressentie. En attendant cela, le traitement anti-douleur prescrit au patient permettra de le soulager.

En général, la salazopyrine entraîne **peu ou pas d'effets indésirables**. Cependant, le patient doit savoir **reconnaitre certains signes de toxicité** du médicament nécessitant une baisse du dosage quotidien, tels que des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs au ventre, etc.). D'autres effets indésirables pouvant engendrer des complications et n'induisant pas de symptômes sont **décelables uniquement par des examens biologiques** (foie, reins, cellules du sang) d'où l'intérêt de leur réalisation régulière.

En cas d'oubli, il faut prendre le traitement immédiatement ou doubler la dose de la prise suivante à l'horaire habituelle. En cas de doute, le patient peut demander conseil au médecin ou pharmacien. En cas d'oubli fréquent, proposer des solutions au patient pour éviter que cela ne se reproduise (mettre une alarme, utiliser un pilulier, tableau de prise, etc.).

La **conception d'un enfant au cours de ce traitement** est possible car il n'entraîne pas de risque malformatif du fœtus. **L'allaitement** est également possible durant ce traitement. Cependant, la prise de ce médicament doit être signalée au médecin (pédiatre notamment).

Une coloration brune des urines et des larmes est possible.

La salazopyrine rend la **peau plus sensible au soleil**. Ainsi, une crème avec un indice de protection élevé et le port de vêtements couvrant sont fortement recommandés en cas d'exposition au soleil. Une surveillance régulière chez le dermatologue est recommandée.

En cas d'allergie à l'aspirine, aux médicaments de la famille des sulfamides ou en cas de **déficit en enzyme G6PD**, la salazopyrine ne peut être prise. (174)

semaine 1	semaine 2	semaine 3	semaine 4	semaine 5
1 comprimé le matin	2 comprimés le matin	2 comprimés le matin + 1 comprimé le soir	2 comprimés le matin + 2 comprimés le soir	2 comprimés le matin + 2 comprimés le soir
Avec un grand verre d'eau, après repas				

Figure 50 : Exemple de plan de prise d'initiation progressive (174)

c) Léfllunomide

Si le patient est sous Léfllunomide, les règles de bon usage que le pharmacien devra délivrer au patient sont similaires à celles du méthotrexate à l'exception des posologies, de la supplémentation en acide folique (uniquement pour le MTX), et des quelques particularités suivantes :

Ce médicament se présente sous forme de **comprimés à avaler** : le patient doit prendre 1 comprimé de 20 mg ou 10 mg par jour, avec de l'eau, pendant ou en dehors du repas. Les comprimés ne doivent ni être coupés, ni être croqués afin de ne pas engendrer de dommages gastriques.

Respecter les **examens de suivi** programmés par le médecin, pour vérifier la bonne tolérance de l'organisme au traitement (foie, reins, cellules de sang).

Son **efficacité est progressive** : les premiers effets apparaîtront au bout de quelques semaines et seront à leur maximum au bout de 2 à 3 mois après l'initiation du traitement. En attendant cela, le traitement symptomatique prescrit par le médecin permettra de le soulager.

Il est nécessaire de mesurer la **tension artérielle** au minimum une fois par mois ou en cas de maux de tête persistants.

Le léfllunomide est **en général bien toléré**. Certains effets indésirables peuvent cependant survenir tels que des **troubles digestifs, des maux de tête, des aphtes ou des difficultés respiratoires** qu'il faudra signaler au plus vite au médecin. Des **effets indésirables n'induisant pas de symptômes** sont possibles (foie, cellules du sang), d'où la nécessité de bien suivre les contrôles biologiques réguliers et de mesurer la tension artérielle fréquemment, pour éviter toutes complications.

En cas d'oubli dans les 6 heures suivant l'horaire habituel, il est conseillé de prendre le comprimé oublié immédiatement puis le suivant à l'heure habituel. Si l'oubli a eu lieu plus de six heures après l'horaire habituel, il faudra attendre la prise suivante à l'heure habituelle sans doubler la dose. En cas d'oubli fréquent, proposer des solutions au patient pour éviter que cela ne se reproduise (mettre une alarme, utiliser un pilulier, tableau de prise, etc.).

En cas de désir de grossesse, le patient devra en parler au médecin. La conception d'un enfant durant le traitement, aussi bien chez la femme que chez l'homme, est contre-indiquée à cause du risque malformatif du fœtus. En cas de projet d'enfant aussi bien chez l'homme que chez la femme, le léfllunomide devra être arrêté et un wash-out devra être réalisé afin d'éliminer tout résidu du médicament, et ce avant tout début de grossesse. Des prises de sang seront réalisées afin de vérifier l'absence de risque. **L'allaitement** est également contre-indiqué durant le traitement. Une

contraception efficace pour l'homme et la femme est nécessaire durant tout le traitement mais aussi après son arrêt pendant une certaine durée pour éviter tout risque de grossesse.

Une perte de poids, une sécheresse cutanée et une perte de cheveux modérée sont possibles. (175)

5. bDMARDs

Lors de la délivrance du traitement, surtout si le patient réalise lui-même ses injections, le pharmacien devra rappeler au patient les **règles générales de bon usage** du traitement.

Même si les symptômes disparaissent, il ne faudra **jamais arrêter brutalement la corticothérapie** et ne jamais diminuer ou arrêter sans avis médical **les traitements de fond de référence associés** (en général méthotrexate) et **la thérapie ciblée** (bDAMRD ou tsDMARD). Si le patient doit augmenter son traitement symptomatique, il devra en faire part à son rhumatologue qui pourra réadapter la biothérapie. Une amélioration des symptômes de la maladie peut amener le médecin à stopper progressivement les traitements anti-inflammatoire ou antalgique.

La survenue d'une **fièvre ou de tout autre signe d'infection** (fièvre, frissons, toux, infection dentaire, etc.) au cours du traitement nécessite de prendre contact immédiatement avec le médecin traitant ou le rhumatologue. L'injection ne devra pas être réalisée sans l'accord du médecin qui pourra décider de la repousser.

Le patient doit **savoir identifier les effets indésirables** et **les signaler au spécialiste** afin que ce dernier évalue la tolérance au traitement.

La surveillance médicale et les examens biologiques réguliers sont indispensables notamment pour vérifier la bonne tolérance au traitement et éviter d'éventuelles complications.

Rappeler **la posologie et le moment de l'injection** : réaliser l'injection à une date précise peu importe le moment de la journée. **En cas d'oubli**, réaliser l'injection de la dose omise dès que l'oubli est constaté puis continuer les injections aux jours habituels. Si la prochaine injection devait avoir lieu le lendemain, ne pas faire l'injection et attendre le lendemain. Mentionner l'oubli au prescripteur.

Rappeler, si besoin, **le protocole d'injection** : se référer à la notice du produit. Les premières injections peuvent être réalisées par une infirmière. Afin d'éviter des douleurs lors de l'injection, il est recommandé de **sortir le dispositif d'injection du réfrigérateur 20 à 30 min avant l'injection** ou de le réchauffer quelques instants dans la main. Avant chaque injection, le patient doit vérifier que le liquide contenu dans le stylo soit limpide et incolore, sinon le produit devra être rendu à la pharmacie. Le patient doit se laver les mains, désinfecter la zone de la peau où l'injection doit être réalisée (abdomen, cuisse, bras, etc.) avec un coton imbibé d'alcool, puis positionner l'aiguille à 45°C (injection en sous-cutanée) par rapport à la peau. La peau doit être saine, sans lésion ou épaissement. Le patient doit changer de site à chaque injection. Pour limiter les effets indésirables au niveau du site d'injection, il est recommandé d'appliquer une poche de glace auparavant pour désensibiliser la peau.

Il est également recommandé d'espacer les points d'injection d'au moins trois centimètres. Ne pas masser, ni frotter la zone après l'injection.

Rappeler au patient le procédé d'élimination des **DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux)** et remettre au patient un collecteur : le patient doit jeter les stylos (ou seringues) usagés dans le collecteur. Après chaque injection, le patient ne doit pas recapuchonner la seringue pour éviter tout risque de blessure mais doit jeter directement le stylo usagé dans le collecteur DASRI. Une fois le collecteur rempli, le patient doit refermer la boîte et la déposer à la pharmacie. Un nouveau collecteur lui sera remis.

Rappeler **les modalités de conservation** : au réfrigérateur entre +2 et +8°C, hors portée des enfants. Venir à la pharmacie avec une trousse isotherme pour le transport du médicament. Sortir le stylo ou la seringue du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection et laisser les autres au réfrigérateur.

Une carte de surveillance du traitement sera remise au patient

Un plan de posologie pourra être remis au patient afin d'assurer l'observance et le bon usage des médicaments, surtout s'il prend plusieurs traitements.

Signaler au médecin tout signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids, toux, diarrhée, etc.), surtout en présence de fièvre supérieure à 38°C, afin d'éviter toute complication. En cas de fièvre et d'auto-injection par le patient, **l'injection ne doit être réalisée sans l'accord du médecin** qui pourra décider de la repousser.

En cas d'intervention chirurgicale ou dentaire, prévenir le médecin de la prise de la thérapie ciblée pour éviter les complications infectieuses. Avec l'accord du médecin, arrêter le traitement quelques semaines avant l'intervention et ne le reprendre qu'après cicatrisation complète. En cas d'opération urgente ou indispensable, le médecin mettra en place des mesures adéquates pour que cela se passe dans les meilleures conditions.

- Golimumab Simponi® : arrêter le traitement 4 à 10 semaines avant l'intervention et le reprendre minimum 2 semaines après l'intervention en fonction de la cicatrisation ;
- Certolizumab Cimzia® : arrêter le traitement 4 à 10 semaines avant l'intervention ;
- Tocilizumab Roactemra® : arrêter le traitement 1 mois avant l'intervention ;
- Rituximab Mabthera® : envisager l'intervention 6 mois après la dernière perfusion et reprendre le traitement après cicatrisation complète de la plaie ;
- Abatacept Orenzia® : envisager l'intervention 2 mois après la dernière perfusion et reprendre le traitement qu'après cicatrisation complète de la plaie.

Informez le médecin ou le pharmacien de la prise de la thérapie ciblée avant l'initiation de tout nouveau médicament ou complément alimentaire afin de vérifier leur compatibilité.

Le traitement se fait par perfusions à l'hôpital pour infliximab Remicade®, tocilizumab Roactemra®, rituximab Mabthera® et abatacept Orenzia®.

Respecter les examens de suivi programmés par le médecin et les examens biologiques, afin de vérifier que le traitement soit bien toléré par l'organisme (foie, reins, cellules du sang).

Les soins dentaires habituels (traitement d'une carie, détartrage) sont possibles et ne nécessitent pas de précautions particulières. Cependant, en cas d'opérations dentaires à risques infectieux (pose d'implant, extraction, abcès, etc.), un traitement préventif pourra être prescrit par le médecin (golimumab Simponi®) (certolizumab Cimzia®) (tocilizumab Roactemra®) (rituximab Mabthera®)

Rappeler que le patient doit être **à jour dans ses vaccinations**. Les vaccins contre la grippe (tous les ans), contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans) ou contre la COVID-19 sont recommandés.

Les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (fièvre jaune, BCG contre la tuberculose, ROR, varicelle, polyomyélite, gastroentérite).

Les effets du traitement ne sont pas immédiats et peuvent prendre plusieurs semaines avant de se manifester. L'efficacité maximale se manifeste :

- Vers la 12^e semaine de traitement : golimumab Simponi®, certolizumab Cimzia® ;
- Plutôt au bout de 3 à 6 mois : tocilizumab Roactemra® ;
- A partir du 4^e mois : rituximab Mabthera®, abatacept Oencia®.

En attendant cela, un traitement anti-douleur pourra être prescrit pour soulager immédiatement.

Une contraception efficace est obligatoire durant toute la durée du traitement. En effet, il est déconseillé de concevoir durant toute la durée du traitement. Cela concerne aussi bien les hommes que les femmes. En cas de projet de grossesse, en parler au médecin. Il est déconseillé d'allaiter durant toute la durée du traitement. Les autres traitements prescrits en complément de la thérapie ciblée peuvent aussi être incompatibles avec une grossesse, y compris chez l'homme.

En cas de voyage : Si le médecin ne s'y oppose pas, les voyages à l'étranger sont possibles. Il faut se munir des ordonnances (si possible traduites en anglais), prévoir une quantité suffisante de médicament et une trousse de secours avec le nécessaire pour désinfecter une éventuelle blessure. En cas de départ à l'étranger nécessitant une vaccination spécifique, se renseigner au minimum 3 à 7 mois à l'avance auprès de son médecin afin de programmer les vaccins. Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué, ce qui peut restreindre les destinations. En cas de voyage en avion, garder les médicaments dans le bagage à mains au cas où les valises seraient égarées ou retardées à l'arrivée. Renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés afin de réduire les risques d'infections (ne pas consommer d'aliments crus, se laver les mains, boire de l'eau embouteillée, etc.). Conserver le médicament dans un sac isotherme pour maintenir une température de 2°C à 8°C lors du déplacement (golimumab Simponi® et certolizumab Cimzia®). Organiser le séjour en dehors des jours où sont programmées les perfusions (tocilizumab Roactemra®, infliximab Remicade®).

La consommation d'alcool doit être évitée.

L'exposition au soleil est possible mais en respectant les règles préventives habituelles (crème solaire à indice UV forte, vêtements couvrants, etc.).

Une surveillance dermatologique régulière est recommandée (infiximab Remicade®).

Le patient peut mener une vie « normale » tout en gardant une vie sociale. Du fait de la diminution des défenses immunitaire, **respecter les règles d'hygiène courantes et éviter les contacts rapprochés (embrassades)** sans pour autant s'exclure socialement. Si le patient n'a jamais contracté de varicelle ou de rougeole et qu'il n'est pas vacciné contre ces maladies, éviter tout contact avec un enfant qui en serait atteint.

Le patient doit avoir sur soi **sa carte de traitement** qu'il devra montrer aux professionnels de santé qu'il consulte.

Pour les auto-injections, prévenir immédiatement le médecin en cas d'effets indésirables inhabituels inflammatoires ou allergiques dans les heures ou jours suivant l'injection (gêne respiratoire, gonflement du visage, des mains et des pieds, signes d'allergies étendus sur la peau tels que boutons ou urticaires, etc.) (golimumab Simponi®, certolizumab Cimzia®). En cas d'oubli, ne pas paniquer et réaliser l'injection dès l'oubli constaté. Contacter le médecin ou le pharmacien en cas de doute.

Alerter le patient du **surrisque d'apparition d'un lymphome avec les anti-TNF α** : tout signe évocateur (ganglion enflé) doit être signalé au médecin.

Rituximab Mabthera® : Les anti-allergiques associés à la perfusion peuvent provoquer une somnolence. Ainsi, il est recommandé de ne pas prendre le volant tout de suite après la perfusion. (170) (176) (177) (178) (179) (180) (181)

6. tsDMARD

Lors de la délivrance au comptoir, le pharmacien devra rappeler au patient les règles de bon usage de cette classe médicamenteuse :

Respecter les examens biologiques prescrits par le médecin afin de vérifier la bonne tolérance au traitement (foie, cholestérol, cellules du sang).

Rappeler que le patient doit être **à jour dans ses vaccinations**. Les vaccins contre la grippe (tous les ans), contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans) et contre la COVID-19 sont recommandés. Les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (fièvre jaune, BCG contre la tuberculose, ROR, varicelle, polyomyélite, gastroentérite).

Même si les symptômes disparaissent, **ne jamais arrêter brutalement la corticothérapie et ne jamais diminuer sans avis médical les traitements de fond associés** tels que méthotrexate. Ne jamais arrêter le traitement par **inhibiteur de janus kinase**.

Le rhumatologue hospitalier est responsable de la prescription initiale. Le patient devra se rendre tous les 12 mois chez ce spécialiste hospitalier pour le renouvellement annuelle de l'ordonnance. L'ordonnance peut être renouvelée par le rhumatologue de ville dans un intervalle de 12 mois suivant la prescription du médecin hospitalier.

Signaler au médecin tout signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids, toux, diarrhée, fièvre, frissons, plaies sur la peau, peau chaude, rouge ou douloureuse, sensation anormale de fatigue, maux de tête persistants, problèmes dentaires, etc.), surtout en présence de fièvre supérieure à

38°C, afin d'éviter toute complication. En cas de fièvre et d'auto-injection par le patient, l'injection ne doit pas être réalisée sans l'avis du médecin.

Alerter le patient du risque accru d'affections thromboemboliques veineuses. Rappeler au patient les signes évocateurs d'une **thrombose veineuse profonde** (symptômes unilatéraux avec douleur sourde, sensation de pression et rougeur, douleur, œdème des membres inférieurs) et d'une **embolie pulmonaire** (difficulté à respirer, essoufflements, oppression thoracique, peau bleuâtre, etc.) qu'il doit connaître. En cas de survenue de ces signes ou de doutes, contacter immédiatement le médecin ou les urgences.

Une contraception efficace est obligatoire durant toute la durée du traitement et également après son arrêt durant une durée déterminée. Les inhibiteurs de janus kinase sont contre-indiqués durant une grossesse. En cas de projet de grossesse, en parler au médecin. L'allaitement est contre-indiqué. D'autres thérapeutiques prescrits en complément des inhibiteurs de JAK peuvent aussi être incompatibles avec une grossesse, y compris chez l'homme.

En cas d'intervention chirurgicale ou dentaire, prévenir le médecin de la prise de ce traitement pour éviter toutes complications infectieuses.

Informez le médecin ou le pharmacien de la prise de ce traitement avant l'initiation de tout nouveau médicament ou complément alimentaire afin de vérifier leur compatibilité.

En cas de voyage : Si le médecin ne s'y oppose pas, les voyages à l'étranger sont possibles. Se munir des ordonnances (si possible traduites en anglais) et prévoir une quantité suffisante de médicament et une trousse de secours avec le nécessaire pour désinfecter une éventuelle blessure. En cas de départ à l'étranger nécessitant une vaccination spécifique, se renseigner au minimum 3 à 7 mois à l'avance auprès de son médecin afin de programmer les vaccins. Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué, ce qui peut restreindre les destinations. En cas de voyage en avion, garder les médicaments dans le bagage à main au cas où les valises seraient égarées ou retardées à l'arrivée. Renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés afin de réduire les risques d'infection. En cas de fièvre ou de signes d'infection, consulter immédiatement ou aller aux urgences.

C. Conseils hygiéno-diététiques

1. Alimentation (Tableau 40)

Aucun régime alimentaire particulier n'est préconisé (se méfier des régimes excluant certains aliments comme les laitages, etc.). L'enrichissement de l'alimentation **en poissons gras ou en huiles végétales riches en oméga-3** (colza, etc.) est parfois conseillé (rôle anti-inflammatoire) mais sans preuve d'efficacité.

Outre la prise en charge thérapeutique, des études exposent que la **nutrition aurait un rôle notable dans l'amélioration du quotidien** des personnes atteintes de rhumatisme inflammatoire chronique tel que la PR.

L'alimentation est un élément plus ou moins facile à modifier. Le lien entre l'alimentation, la maladie inflammatoire et l'inflammation est intéressant à comprendre, tout comme le lien entre l'inflammation de la graisse et la maladie chronique :

l'inflammation du tissu adipeux présent partout dans le corps peut avoir des **conséquences néfastes sur les articulations, le tube digestif, etc.**

L'inflammation chronique et certains traitements, tels que la cortisone ou les AINS, augmentent le risque cardiovasculaire. Les **facteurs de risque cardiovasculaires**, tels que l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie, peuvent être contrôlés par des **mesures diététiques adéquats**.

Des études ont également montré que les **aliments transformés ont un impact défavorable sur la santé**. En effet, ils renferment des quantités importantes de lipides saturés, sucres et sels ajoutés, mais une faible densité en fibres et vitamines. Ces aliments ont une qualité nutritionnelle modeste et participent à la prise de poids et l'obésité.

Certains régimes auraient des effets bénéfiques sur l'inflammation. C'est le cas de **l'alimentation riche en oméga-3**. Le pharmacien peut alors conseiller au patient de consommer des poissons gras (maquereau, saumon, thon, hareng, etc.) et certaines huiles (colza notamment). Un régime alimentaire riche en **agents anti-oxydants** (vitamine C, vitamine E), avec **certains acides aminés** (histidine) ou avec **certains oligoéléments** (sélénium, cuivre, zinc, gelée royale, etc.) peut également être conseillé.

Des études ont affirmé que la consommation de **protéines animales, de sucres**, en particulier les boissons sucrées, et de fast-food en quantité excessive **exacerbe les symptômes de PR**.

Même si **les régimes d'exclusion** sont en vogue actuellement, aucune preuve scientifique n'existe aujourd'hui pour prouver leur efficacité dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques. Si le patient suit un régime particulier, il est important de **vérifier qu'il ne soit ni en carence, ni en dénutrition**. Si ce dernier souhaite débiter un régime spécial, il est important qu'il **en parle au pharmacien, à un médecin ou une diététicienne** pour suivre son impact sur la maladie.

Le microbiote interviendrait dans de nombreuses maladies, notamment les maladies auto-immunes et inflammatoires. **L'association entre perturbation du microbiote et la survenue de rhumatisme inflammatoire chronique** a été établie, mais la relation de causalité reste encore non élucidée. Cette dysbiose se traduit par une augmentation ou une diminution de certains types de bactéries selon les pathologies. Les traitements ne suffisent pas à rétablir ce microbiote déséquilibré. L'Homme héberge plusieurs microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, de l'intestin, des organes génitaux, etc. Il diffère selon les zones du corps et leur prolifération dépend de leur lieu d'hébergement.

Le microbiote est **fortement influencé par le type d'alimentation**. Un régime riche en **protéines végétales** contribue à la prolifération des bactéries bénéfiques, à l'opposé d'une alimentation riche en sucre, en graisse, en sel et en protéine animale qui favorise la production de bactéries néfastes au détriment des bactéries bénéfiques et diminue la diversité du microbiote.

D'après l'OMS, **les probiotiques** sont des micro-organismes vivants (bactérie, virus, levure) qui, ingérés en quantité suffisante, peuvent **améliorer l'équilibre de la flore intestinale**. Néanmoins, leur rôle clinique reste encore mal élucidé. Leurs effets peuvent différer selon l'âge, l'état de santé et la dose administrée. Les **prébiotiques**

sont des composés alimentaires (par exemple des fibres solubles) non digérés dans l'intestin grêle qui augmentent les populations de micro-organismes prétendus bénéfiques et qui vont donc modifier le microbiote. Le pharmacien aura un rôle important pour le conseil de ces produits.

Augmenter	Favoriser	Réduire
Les fruits et légumes Les légumes secs : lentilles, haricots, pois chiches, etc. Les fruits à coque : noix, noisettes, amandes non salées, etc. Le fait maison L'activité physique	Le pain complet ou aux céréales, les pâtes, la semoule et le riz complets Les poissons gras et maigres en alternance L'huile de colza, de noix et d'olive Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée Les aliments de saison et les aliments produits localement Les aliments bio	L'alcool Les produits et les boissons sucrés Les produits salés La charcuterie La viande rouge : porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats Les produits avec un nutri-score D et E La sédentarité

Tableau 40 : Régime alimentaire idéal pour un mode de vie équilibré

(168) (182)

2. [Activité sportive](#)

La PR est une maladie **handicapante, douloureuse**, dont l'évolution peut amener à des **raideurs articulaires et/ou des déformations**. Cet état peut conduire à une **inactivité physique** à l'origine d'un déconditionnement des tissus osseux, des muscles et du système cardio-respiratoire.

Il existe des **facteurs limitant à la pratique d'une activité physique** qui sont l'évolution de la maladie et/ou l'intensité de la douleur, la gravité de l'atteinte articulaire et la fatigue. Ils diffèrent selon les individus et varient chez une même personne au fur et à mesure du temps et selon la réponse au traitement.

L'activité physique ou sportive doit être **adaptée au stade de la maladie, planifiée et évaluée avec le rhumatologue, suivie et encadrée par un médecin et un kinésithérapeute**. La pratique est orchestrée par le patient.

Différents types d'activités (physiques et/ou sportives) sont possibles (natation, tonte du gazon, etc.). Il faudra cependant éviter de continuer l'activité physique en cas de douleurs notamment lors des poussées, de pratiquer des exercices physiques violents, de courir ou de marcher sur des surfaces dures lorsque les genoux ou chevilles sont douloureux, de soulever des charges trop importantes sans aide et de faire des travaux de force.

Contrairement aux idées reçues, **l'activité physique et/ou sportive n'exacerbe pas la maladie**. Elle procure **beaucoup de bénéfices** :

- Augmentation de la fonction cardio-respiratoire, de la force et de la souplesse musculaire et articulaire,
- Amélioration du niveau d'activité physique et du niveau d'activité sociale,
- Diminution de la douleur, de la dépression, de l'anxiété et de la fatigue.

Pour reprendre une activité physique, **4 grands principes sont à respecter** afin que cela se passe dans de bonnes conditions : la nécessité d'un avis médical, la progressivité/régularité, le principe de non douleur, le partage/le plaisir.

Pour débiter, il faut **privilégier les activités sans contraintes** telles que :

- Les exercices aquatiques permettant au patient de supprimer son appréhension ou son anxiété et de simplifier le mouvement,
- Et de façon plus globale, les activités physiques « classiques » praticables par tous.

Tous les sports sont possibles (Tableau 41 et 42). Le choix doit se faire en fonction des atteintes et des séquelles articulaires du patient. **Les sports contre-indiqués sont ceux pouvant amplifier les atteintes.**

Des **fiches de programmes d'activités physiques** peuvent être établies avec le médecin ou le kinésithérapeute avec des objectifs adaptés à la maladie.

Le patient peut aussi **pratiquer ses activités seul**. Dans ce cas, le pharmacien pourra conseiller au patient quelques recommandations :

- une activité physique à **faible incidence articulaire** (vélo, natation, aquagym, marche sur terrain plat, etc.),
- une **durée modérée** pour chaque séance d'environ 30 minutes,
- une fréquence de **2 à 3 fois par semaine**,
- une **intensité d'exercice raisonnable**,
- **une séance d'étirement musculaire** au début et à la fin des exercices.

Une évaluation médicale et kinésithérapeutique est essentielle au moins une fois par an afin de réajuster les pratiques et les habitudes à l'état du patient. L'intégration de l'activité dans le quotidien est importante. L'entraînement et l'adaptation de l'activité selon les douleurs permettront au patient de progresser. Tout sport nécessite un **certificat d'aptitude à la pratique du sport** établi par le médecin.

L'Activité Physique et ses effets	
Type d'exercice	Effets
La marche	Effet positif sur l'anxiété et l'humeur (convivialité notamment en pratique de groupe) Amélioration : <ul style="list-style-type: none"> • de la capacité cardio-respiratoire • de la qualité osseuse
Le vélo	Activité conseillée. Recommandée notamment pour le travail de la hanche, des genoux (peu de contraintes) Amélioration significative : <ul style="list-style-type: none"> • de la capacité cardio-respiratoire • de la tolérance à l'exercice • de l'activité de la maladie • de la force musculaire.
Les exercices aquatiques	Activité conseillée Amélioration : <ul style="list-style-type: none"> • de la capacité cardio-respiratoire • de l'endurance • de la tolérance à l'exercice • de la force de préhension, de la stabilité posturale, de la souplesse et de la force musculaire.
L'aérobic à faible impact La danse La gym douce (Ex. Tai Chi Chuan)	Activité avec un rôle positif sur : <ul style="list-style-type: none"> • la capacité fonctionnelle à l'exercice, • la douleur • la dépression • l'anxiété

Tableau 41 : Activités physiques praticables durant la PR et leurs effets (182)

Tableau activités physiques et sportives		
Bouger au quotidien	Sports recommandés	Activités à éviter
La marche	Yoga, Tai chi chuan	Sports en résistance (haltérophilie, squash, tennis, sprint, musculation)
Faire le ménage	Gym, aquagym	Sports de combat « contact »
Bricoler	Randonnées pédestres	Sports en solitaire extrêmes (parapente, plongée, parachutisme, canyoning)
Se déplacer à vélo	Cyclisme	
Monter le plus souvent les escaliers	Golf	
Danser	Natation	
	Vélo d'intérieur	
	Équitation	

Tableau 42 : Liste non exhaustive des activités physiques possibles selon les goûts, possibilités et douleurs du patient (182)

D. Conseils associés

1. Phytothérapie et homéopathie

Les **douleurs articulaires** font souvent l'objet de conseils à l'officine. En effet, les patients atteints de PR souhaitent être conseillés sur les **médecines alternatives** telles que la phytothérapie et l'homéopathie. De par ses connaissances dans ces domaines, le pharmacien est le professionnel de santé qui pourra conseiller au mieux le patient dans ces domaines.

a) *Phytothérapie*

Depuis quelques années, la phytothérapie connaît un véritable engouement. De nombreuses drogues végétales sont « **traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses mineures** », par voie orale ou en usage local. Cependant, aucune étude ne prouve à ce jour leurs réels bénéfices dans la PR. La phytothérapie peut être considérée comme une aide utilisée en adjuvant des traitements chimiques pour la prise en charge de la douleur dans la PR.

Certains principes actifs contenus dans les plantes étant **contre-indiqués dans des cas particuliers** (grossesse, avec d'autres traitements, etc.), toute automédication par phytothérapie est à éviter. La prise de produits de phytothérapie doit se faire avec **l'avis d'un professionnel de santé**. Le pharmacien devra mettre en garde le patient sur les produits achetés sur internet car leur composition peut être de mauvaise qualité.

Harpagophytum procubens ou la Griffe du diable : En Europe, il s'agit d'une plante traditionnellement utilisée pour soulager les douleurs articulaires mineures et les troubles digestifs et pour stimuler l'appétit. La partie utilisée est la **racine secondaire tubérisée**. Les principaux constituants responsables de l'activité sont les **iridoïdes** plus particulièrement l'**harpagoside**. Les peuples du sud de l'Afrique emploient cette plante pour soulager les douleurs rhumatismales, pour calmer les fièvres et également pour le traitement des troubles digestifs. Des études « in vivo » et « in vitro » semblent prouver l'**activité anti-inflammatoire et antalgique** de plusieurs extraits et de l'harpagoside : ils interviendraient au niveau de la biosynthèse des leucotriènes et du thromboxane A₂ pro-inflammatoires. L'harpagoside entraîne une diminution de la production de NO (monoxyde d'azote) en bloquant l'activation de NF-κB. Ils auraient aussi des **effets sur la matrice des cartilages** en inhibant la production de métalloprotéinases et la libération d'élastase humaine tout deux intervenant dans la dégradation du cartilage. Aucune étude clinique n'a démontré l'effet spécifique de cette plante dans la PR. Des effets indésirables tels que **troubles digestifs, maux de tête, vertiges et manifestations allergiques cutanées** sont possibles. Cette plante est **déconseillée dans le cas d'ulcère gastro-duodéal et en cas de pathologies cardiovasculaires**.

Filipendula ulmaria ou La Reine des près aussi appelée Spirée : Cette plante est utilisée depuis des siècles. Des études scientifiques ont prouvé la présence de **dérivés salicylés**, des précurseurs de l'acide salicylique dans la plante. Ceci a donné le nom de la molécule de synthèse aux propriétés anti-inflammatoire qu'est l'aspirine en 1989

par Bayer (« A » fait référence au groupe acétyle et « *spirine* » à la spirée dont elle est originaire). Cette plante est utilisée traditionnellement pour ses **propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, anti-rhumatismales, analgésiques et diurétiques** dans le traitement de plusieurs affections, comme les rhumatismes (traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures par voie locale et orale), les troubles gastro-intestinaux, les maux de tête, les infections urinaires, la cicatrisation des plaies, la pneumonie et la grippe. La partie de la plante utilisée en phytothérapie est la **sommité fleurie**. De études in vitro et in vivo ont montré que cette plante agirait par inhibition des COX-1 et COX-2, et en réduisant la synthèse de biomarqueurs pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α). A ce jour, aucun essai clinique véritable n'a été réalisé et aucune donnée clinique de qualité n'est disponible sur son efficacité dans les indications pour lesquelles la plante est recommandée, notamment pour son usage traditionnel dans les affections articulaires douloureuses. L'emploi de la plante est **contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux salicylates, d'ulcères gastriques, d'insuffisance rénale et de grossesse**. Elle est **déconseillée en cas de prise concomitante de médicaments à base de salicylates tels que l'aspirine et les AINS** (majoration des effets secondaires et notamment du risque de saignement), **d'allaitement, chez les moins de 18 ans, chez les patients sous anticoagulants notamment warfarine et héparines** (augmentation du risque de saignement), **chez les asthmatiques** (activité bronchospastique).

Salix spp ou Saule : Cette plante est également composée de **dérivés salicylés**. Elle est utilisée dans **traitement de la PR**. Elle est connue depuis longtemps pour ses **propriétés anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et diurétique**. La partie de la plante utilisée est l'**écorce**. Les effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi sont les mêmes que ceux de la Reine des près.

Zingiber officinale Roscoe ou Gingembre : Il s'agit d'une plante traditionnellement utilisée en **cuisine**. La partie de la plante utilisée en phytothérapie est le **rhizome**. Le gingembre renferme divers composants ayant un **pouvoir anti-inflammatoire**, tels que les **polyphénols** avec notamment **les gingérols et les shoagols**. Selon des études in vivo et in vitro, ils inhiberaient la synthèse de prostaglandines notamment PGE2 et de leucotriènes produits par les neutrophiles et également COX-1 et COX-2. Un essai clinique gingembre vs placebo a montré que le gingembre semble avoir un effet sur la **régulation des fonctions des lymphocytes T** en favorisant une réponse Treg et en diminuant les réponses Th1 et Th17 essentielles au développement de la maladie. Une prise fréquente d'extrait de gingembre permettrait la **diminution des douleurs et des raideurs articulaires** et également **une baisse de la consommation d'analgésiques**.

Curcuma Longa ou Curcuma ou Safran des Indes : Originaire des pays asiatiques (Inde et Chine notamment), cette plante est traditionnellement utilisée à des fins **culinaires** comme épice. La partie utilisée à des fins thérapeutiques est le **rhizome**. Elle est utilisée depuis l'Antiquité en médecine chinoise et ayurvédique pour ses **propriétés anti-oxydante, anti-inflammatoire et anti-arthritiques** dans le traitement de nombreuses pathologies notamment les affections inflammatoires telles que l'arthrite. Composés de différents principes actifs, les **curcuminoïdes, notamment la curcumine**, sont principalement responsables de l'ensemble des propriétés de la plante. Des études précliniques in vitro ont prouvé les effets antioxydants, anti-inflammatoires et **anticancéreux** de la curcumine. Cependant, des études cliniques

de qualité et de grande envergure chez l'Homme ne sont à ce jour pas encore disponibles et sont nécessaires pour que leur potentielle utilisation soit reconnue dans la prévention et le traitement d'un large éventail de maladie, telles que le cancer, le diabète, les maladies auto-immunes, cardiovasculaires et neurologiques. La curcumine modulerait un nombre important de médiateurs impliqués dans l'inflammation tels que COX-2, les prostaglandines, et inhiberait aussi la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , IL-1, etc. L'emploi de curcuma est **déconseillé durant la grossesse et l'allaitement, en cas de maladies biliaires** (obstruction des voies biliaires, cholangite, calcul biliaire) et **chez les personnes de moins de 18 ans**. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés : **irritation gastrique, flatulences, bouche sèche**.

Tripterygium wilfordii Hook F ou Vigne du tonnerre divin ou Thunder God Vine : Il s'agit d'une **plante médicinale chinoise**. La partie de cet arbuste utilisée en thérapeutique est la **racine**. Cette plante est composée de nombreuses substances actives, notamment **des diterpènes et un triterpène**. Elle est dotée de propriétés **anti-inflammatoire, immunosuppressive et antirhumatismale**, en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. Une toxicité importante est rencontrée avec cette plante : **perte de densité osseuse, perte de cheveux, toxicité hépatique** (élévation des enzymes hépatiques), **toxicité rénale** (néphrotoxicité), **reprotoxicité** (dysrégulation des cycles menstruels voire aménorrhée), **toxicité cardiaque, toxicité de la rate, effets gastro-intestinaux** (nausées, vomissements) et **hématologiques** (leucopénie). De ce fait, cette plante n'est **pas disponible en Europe**.

Ribes nigrum L. ou Cassis : Dans **l'alimentation**, les baies de cassis sont consommées depuis toujours sous diverses formes (fruits de table, confiture, gelée, kir, etc.) et les feuilles en infusion. En phytothérapie, le cassis est utilisé depuis des siècles. Les baies sont employées contre les diarrhées, maux de gorge, infections respiratoires, pour le renforcement des vaisseaux sanguins et la baisse de la pression artérielle. **Les feuilles et racines** sont traditionnellement utiliser pour **soulager les inflammations d'origines articulaires** (arthrites, rhumatismes, goutte) par voie orale et voie locale. Dans le cas de la PR en France, ce sont donc les feuilles qui sont utilisées et qui renferment de **nombreux flavonoïdes** (hypéroside, dérivés du kaempférol et du quercétol, sakuranétine, proanthocyanide, etc.) responsables de **l'activité anti-inflammatoire, analgésique, et l'huile de pépins** riche en **acides gras essentiels (AGE)** tels que les **oméga-6** (acide linoléique) et les **oméga-3** (acide α -linoléique et l'acide stéaridonique). Aucune étude clinique n'est disponible à ce jour et l'usage traditionnel du cassis se base sur des données pharmacologiques obtenues in vitro et in vivo chez l'animal et des informations issues de monographies et pharmacopée. L'usage des feuilles de cassis est **déconseillé chez les personnes de moins de 18 ans** ainsi que chez les **femmes enceintes et allaitantes**. Elle est **contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et rénale grave** (avec un œdème) avec une consommation réduite en liquide.

Les huiles riches en acide gamma-linolénique (AGL) : Ces huiles peuvent être conseillées au patient **en phytothérapie ou en nutrition**. **L'acide α -linoléique** est un acide gras essentiel de la famille des oméga-3. Cet acide gras essentiel a une **action anti-inflammatoire** grâce à un métabolite inhibant de façon compétitive les prostaglandines et les leucotriènes de la cascade inflammatoire. Les **huiles d'onagre**,

de bourrache et de pépins de cassis sont riches en AGL. Les huiles d'onagres ou de bourraches, moins onéreuses, sont préférées et sont beaucoup plus utilisées.

D'après la HAS, il n'existe pas de données dans littérature permettant de recommander l'utilisation de la phytothérapie dans le but d'améliorer les symptômes de la PR. Pour pouvoir estimer le rapport bénéfice/risque de la phytothérapie dans la PR, des études avec une bonne méthodologie et comparant les produits de phytothérapie aux antalgiques sont nécessaires. De plus, il est recommandé de ne pas employer de produits de phytothérapie vendus sur internet. En effet, n'étant ni évalués ni contrôlés, leur consommation ne respecte pas les exigences de la sécurité sanitaire des médicaments. (2) (183) (184) (185) (186)

2. Homéopathie

L'homéopathie, du grec « *homois* » **semblable** et « *pathos* » **souffrance**, signifie donc **traitement par les semblables**. Elle a été fondée en Allemagne à la fin du XVIIIe siècle par le Docteur Samuel Hahnemann. Cette médecine s'oppose à la médecine allopathique correspondant à la médecine conventionnelle.

L'homéopathie se base sur **3 principes fondamentaux** :

- **La similitude** : toute substance capable d'induire des symptômes pathologiques à dose pondérale chez un sujet sain, est susceptible, de faire disparaître des symptômes semblables chez un malade à une dose spécialement préparée.
- **L'infinésimalité** : les thérapeutiques homéopathiques sont préparées à partir de dilutions successives d'une substance active appelée souche. Les souches homéopathiques sont issues de 3 règnes naturels : végétal, animal, et minéral. Ils peuvent également être d'origine biotérapeutique (produits non chimiquement définis tels que des sécrétions, des excréments pathologiques ou non, certains produits d'origine microbienne).
- **L'individualisation ou la globalité** : l'homéopathie prend en compte la personne dans sa globalité et par uniquement les symptômes liés à la maladie.

L'homéopathie est une thérapeutique **controversée**. En effet, les études sur son efficacité dans la prise en charge de la PR se montrent divergentes. Son emploi dans le traitement de la PR est possible en tant que **thérapeutique adjuvant** au traitement allopathique chez les patients en faisant la demande. Compte tenu de l'absence d'effets indésirables et de contre-indications, l'usage d'homéopathie s'avère intéressante aussi bien pour les symptômes de la maladie (douleurs articulaires) que pour les troubles psychologiques fréquents chez les personnes atteintes par cette maladie (dépression, anxiété). Cependant, l'homéopathie ne devra jamais se substituer au traitement conventionnel et au suivi rhumatologique fréquent.

En 2019, la commission de la HAS a rendu un avis défavorable au maintien de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments homéopathiques compte tenu :

- De l'absence de gravité de certaines affections ou de la présence de symptômes bénins spontanément résolutifs pour lesquels il n'existe pas de besoin médical identifié et dont le recours aux médicaments (dont l'homéopathie) n'est pas nécessaire ;

- De l'**absence de démonstration d'efficacité de ces médicaments** en termes de morbidité et/ou de qualité de vie dans les affections/symptômes pour lesquels des données ont été retrouvées dans la littérature ;
- De l'absence de place définie des médicaments homéopathiques dans la stratégie thérapeutique des affections/symptômes pour lesquels des données ont été retrouvées dans la littérature (données non significatives et/ou faiblesses méthodologiques ne permettant pas de conclure à la supériorité par rapport au placebo ou à un comparateur actif ou absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents) ;
- De l'absence de données dans les autres affections/symptômes (non retrouvés dans la littérature) pour lesquels l'homéopathie est utilisée en pratique courante et donc de l'absence de place dans ces situations,

Et ce, malgré la gravité et/ou l'impact potentiel sur la qualité de vie des patients avec certains symptômes/affections étudiés pour lesquels il existe un certain bénéfice à disposer d'alternatives thérapeutiques ou de médecines complémentaires et la très bonne tolérance et le profil de sécurité des médicaments homéopathiques.

Ainsi, **depuis janvier 2021**, tous les médicaments homéopathiques **ne sont plus pris en charge par la sécurité sociale**. (187)

A l'officine, le conseil d'homéopathie chez des personnes atteintes de pathologies chroniques telles que la PR peut être **délicat du fait de la gravité de la maladie**. Du fait de l'absence de données publiées probantes, la HAS ne recommande pas l'homéopathie dans le cadre de la PR. Il est préférable que le patient **en discute avec son médecin généraliste et son rhumatologue, et de l'orienter vers un médecin homéopathe**. Ce dernier pourra, au cours d'une consultation, évaluer le patient dans sa globalité (antécédents du patient depuis son enfance, tendances comportementales, examen clinique complet, etc.) et repérer d'éventuels troubles psychologiques afin de trouver les thérapeutiques les plus adaptés et de délivrer un traitement homéopathique sur mesure (Tableau 43). (188)

Les patients séduits par cette médecine, le sont notamment du fait qu'elle soit **personnalisée** : les symptômes variant d'une personne à l'autre pour une même maladie, diverses souches peuvent être prescrites selon les symptômes. De plus, cette médecine peut également être intéressante pour prendre en charge les effets indésirables induits par les traitements conventionnels.

Souches homéopathiques	Modalités	Posologie
Arnica montana 9CH	Douleurs avec raideurs et courbatures générales Aggravation par le mouvement et le froid Amélioration par le repos	5 granules, 2 fois par jour
Bryonia alba 7CH	Aggravation par le mouvement Amélioration par le repos	5 granules, 4 fois par jour
Dulcamara 9CH	Aggravation par le froid et l'humidité Amélioration par le temps sec et le mouvement	5 granules, 4 fois par jour
Rhus toxicodendron	Aggravation par le repos Amélioration par le mouvement lent et progressif	5 granules, 4 fois par jour

Radium bromatum 9CH	Aggravation la nuit Amélioration par des douches très chaudes	5 granules, 3 fois par jour
--------------------------------	---	-----------------------------------

Tableau 43 : Souches utilisables dans la PR en cas de douleurs rhumatismales (185)

Une association de souches peut être retrouvée dans des spécialités homéopathiques (Tableau 44).

Médicament	Composition	Posologies
Urrarhone®	Pour 100 g de solution : Betula TM 2 g, Rubia TM 2 g, Viscum album TM 1,5 g, Dulcamara TM 0,8 g, Bryonia TM 0,5 g, Colchicum 1 DH 0,5 g, Aqua silicata 2 DH 5 g, Kalium iodatum 2 DH 0,5 g, Natrum salicylicum 3 DH 5 g, Sulfur 4 DH 2 g, Mercurius corrosivus 4 DH 0,5 g, Aurum muriaticum natronatum 8 DH 0,25 g	1 cuillère à soupe, 2 fois par jour dans de l'eau chaude
Arthrodrainol® sol. buv.	Arnica montana 3 CH, Pulsatilla pratensis 3 CH, Benzoicum acidum 6 CH, Bryonia 6 CH, Rhus toxicodendron 6 CH, Solanum dulcamara 6 CH, Kalium iodatum 12 CH, Matricaria chamomilla 12 CH, Rhododendron ferrugineum 12 CH	20 gouttes, 3 fois par jour
Rheumadoron® sol. buv.	Pour 100 g de solution : Arnica montana TM 25 g, Betula alba 1 DH 12 g, Aconitum napellus 3 DH 10 g, Mandragora 1 DH 3 g	5 à 10 gouttes, 3 à 4 fois par jour

Tableau 44 : Spécialités indiquées dans la prise en charge des douleurs rhumatismales (185)

3. Aromathérapie

L'aromathérapie est une **thérapeutique naturelle** utilisant les **huiles essentielles** pour traiter des affections. Il s'agit d'une branche de la phytothérapie car elle fait appel aux extraits de plantes et aux molécules aromatiques issues des végétaux.

L'aromathérapie est de plus en plus employée pour le **soulagement des douleurs ostéo-articulaires**. Plusieurs huiles essentielles peuvent être conseillées en cas de douleurs rhumatismales, en usage externe et parfois même selon l'huile essentielle en

usage orale (Tableau 45). Des **précautions** doivent néanmoins être respectées et rappelées au patient par le pharmacien.

Plantes (partie utilisée)	Spécificité biochimique	Posologie	Précautions d'emploi
Basilic tropical (parties aériennes)	Méthylchavicol (90%) → sédatif	<u>Voie cutanée</u> : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour. Pure ou en dilution dans une huile végétale.	Pas d'utilisation prolongée. Ne pas diffuser. Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant de moins de 7ans, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien : en cas d'épilepsie, d'asthme et insuffisance hépatique.
Cèdre de Virginie (bois)	Alpha-cédrène, cédrol, thuyopsène, bêta-cédrène, widdrol → anti-inflammatoire	<u>Voie orale</u> : 1 goutte sur un comprimé neutre, 3 fois par jour. <u>Voie cutanée</u> : 2 gouttes, 3 fois par jour, en dilution dans une huile végétale.	Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien : chez l'enfant de moins 7ans, en cas d'épilepsie, en cas d'asthme.
Eucalyptus citronné (feuilles)	Citronellal → anti-inflammatoire et antalgique	<u>Voie cutanée</u> : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour. En dilution dans une huile végétale.	A diluer. Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien : chez l'enfant de moins de 7ans, en cas d'épilepsie, en cas d'asthme.
Gaulthérie (feuilles)	Salicylate de méthyle → anti-inflammatoire et antalgique → propriétés chauffantes	<u>Voie cutanée</u> : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour, pure ou en dilution dans	Ne pas diffuser. Ne pas avaler. Irritante : à diluer impérativement. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien :

	Retrouvé dans de nombreux baumes et pommades allopathiques.	une huile végétale.	en cas d'épilepsie, en cas d'asthme. Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE.
Gingembre (rhizomes)	Alpha-zingibérène, bêta-sesquiphellandrène, alpha-farnésène, camphène, bêta-bisabolène → anti-inflammatoire	<u>Voie orale</u> : 2 gouttes, sur un comprimé neutre, 3 fois par jour, 10 jours. <u>Voie cutanée</u> : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour, en dilution dans une huile végétale.	A diluer. Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien : chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'épilepsie, en cas d'asthme.
Menthe poivrée (parties aériennes)	Menthol, menthone → anti-inflammatoire et anesthésiant → HE efficace et puissante	<u>Voie cutanée</u> : 2 gouttes, 3 fois par jour, pure ou en dilution dans une huile végétale, pendant une courte durée de 5 à 7 jours.	Ne pas appliquer sur une zone étendue. Ne pas diffuser. Pas d'utilisation prolongée. Utiliser uniquement sur avis du pharmacien : chez l'enfant de 7 à 12 ans, en cas d'asthme. Ne pas utiliser : chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'épilepsie, en cas d'allergie à l'un des composants de l'HE.

Tableau 45 : Huiles essentielles utilisables dans la PR

Toutefois, aucun essai clinique n'a pu démontrer leur efficacité. Il a cependant été mis en évidence que l'huile de gaulthérie renfermait bien du salicylate de méthyle anti-inflammatoire. (189)

4. Orthopédie

Dans la PR, le pronostic fonctionnel spontané est vite mis en jeu avec limitation, destruction et déformation articulaire dont les conséquences sont la perte de l'amplitude articulaire, de la force musculaire, de l'endurance et de la capacité aérobie, conduisant au bout de quelques années à un handicap parfois majeur.

Face à cela, le patient doit apprendre à **économiser ses articulations** grâce à une éducation gestuelle personnalisée, l'utilisation d'aides techniques et le port d'orthèses adéquates.

Le pharmacien intervient dans ce domaine en collaboration avec le rhumatologue, le médecin généraliste et également l'ergothérapeute et le kinésithérapeute.

Le matériel médical (orthèse, canne, fauteuil, etc.) est pris en charge, totalement ou partiellement, par la sécurité sociale. Le dépassement peut être pris en charge par les mutuelles. (190)

Les **orthèses** sont recommandées dans un **but antalgique, fonctionnel ou correctif**, à la suite d'une évaluation clinique. Leurs indications sont les suivantes :

- L'immobilisation temporaire des articulations très inflammatoires nécessitant le port d'orthèse en période de repos,
- La stabilisation des articulations détruites nécessitant le port d'orthèse lors d'activités,
- La correction de certaines déformations réductibles.

Une évaluation médicale fréquente est nécessaire.

Employés très tôt, les orthèses permettent de prévenir les déformations articulaires et de diminuer la douleur. Il existe plusieurs catégories : **orthèses de repos** (pour les mains), **orthèses de correction** (orthèses plantaires et chaussures orthopédiques), et **éventuellement de fonction**. Les orthèses peuvent être élaborés **en série** ou **sur mesure** (par les kinésithérapeutes, ergothérapeutes ou pharmaciens qualifiés) et selon des normes techniques précises.

5. Mains

Les **articulations de la main et du poignet** sont fréquemment affectées dans cette pathologie avec des **déformations caractéristiques et invalidantes** en raison de leurs conséquences fonctionnelles. Les orthèses de la main sont donc des outils essentiels dans la vie quotidienne du patient.

Les orthèses sont des attelles placés sur certaines parties du corps (orteil, doigt, main, poignet, etc.) pour **immobiliser l'articulation enflammée** et la **maintenir dans une bonne position**, dans le but d'**éviter les douleurs** et de **prévenir les déformations**.

Plusieurs types d'orthèses pour les mains sont disponibles en fonction du but recherché, de l'ampleur et du siège des déformations :

- Les orthèses **de repos** pour reposer l'articulation. La plus prescrite est l'orthèse statique globale de repos poignet-main-doigt. Elle permet d'immobiliser les articulations enflammées la nuit ou quelques heures durant la journée, de préférence en position de fonction. Leur effet préventif en dehors des poussées n'est pas prouvé.
- Les orthèses de **correction** pour corriger des déformations. Leur port est préconisé durant les phases de repos et éventuellement durant les activités si la fonction est améliorée,
- Les orthèses **de fonction** pour aider à accomplir certains types de mouvements et la réalisation des activités quotidiennes.

Ces orthèses sont indiquées dans un **objectif préventif, curatif** (si les déformations sont réductibles) **ou palliatif**.

Dans la PR, les mécanismes d'action des orthèses découlent de l'objectif fixé. En fonction de leurs caractéristiques techniques et de la qualité de leur réalisation, les orthèses peuvent :

- Assurer un **rôle de stabilisation** : l'articulation est fixée dans une position donnée. Les objectifs sont donc la prévention des déformations articulaires, l'assistance de fonctions déficientes, la lutte contre la douleur ou la diminution de l'inflammation.
- Assurer un **rôle de posture** : en maintenant, voire en contraignant une articulation dans une position déterminée. Les objectifs sont la prévention de l'aggravation ou la correction d'une déformation, ou également la récupération d'un déficit d'amplitude articulaire.
- Assurer **une limitation d'amplitude** : en fixant une angulation d'amplitude articulaire déterminée. Peu utilisé en rhumatologie, ce type d'orthèse est principalement indiqué juste après une opération.

Une même orthèse peut combiner plusieurs effets mécaniques (stabilisation, posture statique ou dynamique), limitation d'amplitude, compression rigide ou élastique et posture en capacité cutanée maximale. Les orthèses sont **indispensables**, surtout durant les **périodes douloureuses et inflammatoires**.

Pour être efficace, une **surveillance régulière** est nécessaire et le patient doit être **observant**. L'orthèse doit être adaptée au patient afin de lui apporter confort et efficacité. Elles peuvent être réalisées **sur mesure**, avec des matériaux thermoformables ou en cuir, ajustées selon le galbe physiologique du patient, tout en respectant la meilleure position articulaire souhaitée pour une immobilisation (orthèse de repos) ou une correction adaptée (orthèse corrective), soit être **de série**. Leur réalisation doit être rigoureuse. Elles sont indiquées durant la **nuite** et, éventuellement, durant quelques heures **dans la journée**, en particulier durant les phases de poussées. En général, les orthèses sur mesure sont plus appropriées que les orthèses de série. L'orthèse doit être ajustée et ajustable selon l'état inflammatoire local et facile à utiliser et à entretenir. Les orthèses doivent être confortables et légères. Elles doivent aussi être discrètes et esthétiques pour être plus facilement acceptées par le patient et par conséquent portées régulièrement.

La surveillance des orthèses est essentielle en raison de la fragilité cutanée, des poussées inflammatoires et de l'évolution des déformations. Elle doit être régulière (2 fois par an) pour les corriger ou les remplacer si besoin.

Le pharmacien aura un rôle d'information et d'éducation indispensable pour assurer une bonne observance. (191) (192)

- **Orthèse de repos :**

Statiques et non déformables, elles **stabilisent les articulations**, et évitent donc l'enraidissement en mauvaise position. Elles permettent un relâchement musculaire qui limite les contraintes et réduit donc les douleurs et l'inflammation à court terme. Les orthèses de repos seront portées plutôt la nuit ou en journée lors de période d'inactivités.

Il existe :

- **Des orthèses préventives globales** s'étendant de la moitié inférieure de l'avant-bras jusqu'à l'extrémité distale des doigts. Elles sont portées principalement la nuit, quelques heures par jour lors des périodes d'inactivités diurnes, et surtout lors des poussées inflammatoires (port quasi permanent).
- **Et des orthèses partielles** qui tiennent compte que d'un segment isolé (poignet, pouce, poignée avec pouce, etc.) qui sont moins souvent utilisées car la main rhumatoïde est souvent le siège d'une atteinte polyarticulaire.

Orthèse statique de repos poignet-main-doigts longs-pouce, à port nocturne (Figure 51) : Longue et statique, elle est propice au repos antalgique des articulations du poignet, de la main, des doigts longs et du pouce, lors des périodes inflammatoires aiguës. Elle immobilise temporairement la main et le poignet en position de protection articulaire corrigée. Elle permet un relâchement musculaire limitant les contraintes articulaires, qui réduit la douleur et l'inflammation à court terme. En période de poussée inflammatoire, son port est systématique durant la nuit (alternativement de chaque côté ou simultanément), et éventuellement quelques heures par jour lors des moments de repos.



Figure 51 : Orthèses globale de repos (193)

Orthèse partielle de repos poignet-pouce (Figure 52) : Il s'agit d'une orthèse longue, statique, antalgique, spécifique du poignet et de la colonne du pouce. Elle apporte stabilisation au poignet, à l'articulation trapézo-métacarpienne et à la MCP. Elle a une action préventive sur les déformations ultérieures propres du pouce comme « le pouce adductus ». La mise au repos nocturne améliore la fonction diurne, ce qui permet au patient de retrouver une meilleure utilisation de la pince pouce-index.

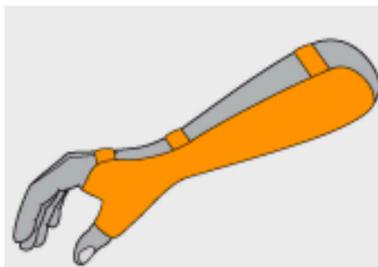


Figure 52 : Orthèse partielle de repos (194)

Orthèse de la première colonne digitale (Figure 53) : indiquée dans la déformation en adduction ou en Z, cette orthèse maintient le pouce en position de fonction.



Figure 53 : Orthèse de la première colonne digitale (194)

Collier métacarpien (Figure 54) : indiqué dans la prévention du coup de vent cubital.



Figure 54 : Collier métacarpien (195)

Orthèse statique thermoplastique de Stack (Figure 55) : indiqué pour l'immobilisation des IPD.

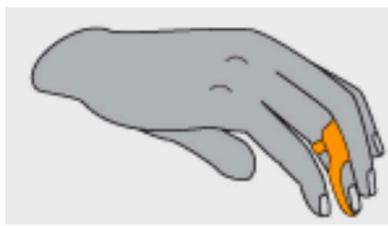


Figure 55 : Orthèse statique de Stack (194)

Atelle d'Elliot (Figure 56) : appliquée à la face dorsale de P2 à P3, elle est indiquée pour l'immobilisation des IPD.



Figure 56 : Atelle d'Elliot(191)

Orthèse statique en huit (Figure 57) : maintient l'IPP en légère flexion (environ 20°), par le biais de deux anneaux appliquant respectivement un appui dorsal sur P1 et P2, et se réunissant à la face palmaire de P1 afin de libérer l'IPP. (191) (192)



Figure 57 : Orthèse statique en huit (2)

- Orthèse de fonction :

Partielles et statiques, leur port est indiqué la journée **lors des activités**. Ces orthèses ont pour objectif de diminuer la douleur, de stabiliser l'articulation, de suppléer et d'améliorer la gestuelle et de protéger l'articulation des mouvements nocifs.

Elles restreignent les contraintes articulaires en force et en amplitude lors des préhensions.

Orthèse de stabilisation de la colonne du pouce (Figure 58) : elle est indiquée en cas d'inflammation et de douleur de la colonne du pouce, et en cas de pouce adductus. Elle s'étend du pli de flexion du poignet à la moitié de P1 du pouce.



Figure 58 : Orthèse de stabilisation de la colonne du pouce (2)

Orthèse statique de stabilisation du poignet, à port diurne (Figure 59) : La PR provoque systématiquement initialement une atteinte du poignet qui est vectrice de déformations secondaires des chaînes digitales. Ainsi, le port précoce d'appareillage au poignet et à la main est important. Il s'agit d'un appareillage rigide palmaire, s'étendant des deux tiers de l'avant-bras jusqu'à la paume de la main, dégageant les doigts. Le matériau est léger ou en cuir. Porté le jour, elle apporte un effet antalgique de protection articulaire contre la désaxation du poignet, elle aide à une meilleure fonction de la main et du membre supérieure. Elle est associée à une orthèse de repos globale à port nocturne. Elle stabilise l'articulation radiocubitale inférieure. Moins encombrante que l'orthèse de stabilisation classique, elle libère partiellement la paume de la main mais a une action préventive sur les déformations du poignet qui est moindre. (191) (192)



Figure 59 : Atelle de stabilisation du poignet de série (196)

- Orthèse de correction :

Elles permettent la prévention et la correction d'une déformation articulaire ou d'une raideur. Leur port se fait essentiellement en journée lors d'activités de la vie quotidienne. Le plus souvent statiques, elles sont mieux tolérées que celles dynamiques. Elles sont portées pendant les phases de repos et parfois pendant les activités si elles améliorent la fonction.

Parmi les plus répandues :

Orthèse de Malick ou orthèse de correction du coup de vent cubital (Figure 60) : elle s'oppose à la déformation de rayons. Elle comporte un bracelet métacarpien thermoformable, associé à un retour rigide sur le bord radial de P1 de l'index. Légère et fonctionnelle, les flexions des doigts sont possibles.



Figure 60 : Orthèse de Malick (2)(197)

Orthèse de correction du col de cygne ou anneau de Beasley (Figure 61) : Afin de limiter l'aggravation de cette déformation et la gêne fonctionnel importante lors des prises digitales et de la fermeture des mains, elle doit être portée en journée lors des activités journalières. Les variantes commercialisées sont plus esthétiques et réalisées avec des métaux précieux comme une bague. Elle entraîne une hyperflexion de l'IPP.



Figure 61 : Orthèse de correction du col de cygne (191)

Orthèse de correction du doigt en maillet ou tuile de Michon (Figure 62) : Il s'agit d'une tuile moulée à la face dorsale de P2 et P3 qui vient immobiliser l'IPD en extension maximale. Portée six à huit semaines en continu, elle permet d'éviter la déformation secondaire en col de cygne.



Figure 62 : Orthèse de correction du doigt en maillet (191)

Orthèse dynamique de correction d'une boutonnière (Figure 63) : L'intérêt de cette orthèse est de prévenir l'aggravation de la déformation en corrigeant la raideur articulaire, qui doit être partiellement réductible. Cette déformation en boutonnière correspond à une flexion IPP associée à une hyperextension IPD. Elle n'empêche pas la fermeture des doigts et les prises digitales. Cette orthèse se compose d'un gantelet métacarpien remontant en palmaire et en dorsal jusqu'à l'IPP du doigt atteint. Elle est portée plutôt la nuit et nécessite une surveillance régulière. Elle entraîne une hyperextension de l'IPP. (191) (192)



Figure 63 : Orthèse dynamique de correction d'une boutonnière (191)

6. Pied

Les chevilles et les pieds sont également souvent affectés par la maladie, ce qui conduit à terme à un handicap fonctionnel restreignant la marche et le déplacement.

Face à cela, des **orthèses de chaussage** ainsi que des **orthèses plantaires** peuvent être proposées au patient.

Les orthèses plantaires, ou **semelles orthopédiques thermoformées**, sont recommandées en cas de douleurs du pied en charge ou de troubles statiques du pied afin de décharger les zones d'appui atteintes ou douloureuses. Elles sont recommandées à visée antalgique et corrective quand les déformations sont réductibles en charge, et à visée palliative pour décharger les zones d'appui pathologique et douloureux. Elles sont conçues sur mesure, éventuellement thermoformées ou thermomoulées, en matériau non agressif par le podologue en fonction des zones d'hyper-appuis et de douleur. Elles se placeront donc au niveau de

ces endroits dans la chaussure. Une surveillance adaptée et régulière du pied et des orthèses est essentielle en raison de la grande fragilité du pied rhumatoïde.

Si l'observance du patient est bonne et qu'il existe un avantage concret, le prescripteur peut renouveler l'orthèse du pied.

Les orthèses d'orteils (orthoplasties) sur mesure peuvent être préventives, correctrices ou palliatives dans le but de rendre le chaussage possible.

Les orthèses de chaussage, tels que les chaussures thérapeutiques prolongées de série (CHUP) (Figure 64), sont essentielles en cas de déformations pour faciliter le déplacement des patients, pour prévenir les chutes et pour assurer un bon maintien du pied sans compression. Quand l'atteinte des pieds est majeure, ces chaussures thérapeutiques sur mesure peuvent être prescrites. Leur prise en charge par la sécurité sociale est soumise à une prescription médicale par un spécialiste. L'Assurance maladie prend en charge deux paires de CHUP ou de chaussures orthopédiques sur mesure lors de la première année. Par la suite, le renouvellement est possible une fois par an, à compter de la date d'achat. (2) (197)



Figure 64 : CHUP (199)

7. Maintien à domicile

Il s'agit d'un **domaine en pleine essor en pharmacie d'officine**. L'intérêt du maintien à domicile est grand : il permet au patient de rester le plus longtemps possible chez lui et à la société de réaliser des économies non négligeables (diminution des séjours à l'hôpital ou des placements en EHPAD).

a) Aides techniques

Les aides techniques sont des **dispositifs de suppléance ou d'assistance** permettant de faciliter les activités de la vie quotidienne du patient présentant des incapacités fonctionnelles.

Le but des aides techniques est de permettre au patient de retrouver une autonomie dans la réalisation des gestes du quotidien devenus difficiles et de gagner en confort sans aggraver la pathologie.

Différentes aides techniques sont disponibles :

- Pour l'habillement : enfile-bas, chausse-pied
- Pour la salle de bain : barre de maintien, siège pour la douche
- Pour le déplacement : canne, déambulateur
- Pour le repas : couverts adaptés, ouvre-boîte, ouvre-bouteille
- Etc.

Les conseils d'un ergothérapeute ou d'un kinésithérapeute peuvent être intéressants pour rendre le patient le plus autonome possible. En cas de difficultés dans les tâches du quotidien, **une aide à domicile** peut être proposée.

Le pharmacien peut orienter le patient vers une assistante sociale afin d'obtenir une **aide sociale** pour la mise en œuvre de toutes ces améliorations. (2) (197) (190)

b) Aides à la marche

Afin d'éviter l'installation d'une sédentarité, de réduire le risque de chute et de limiter l'aggravation de l'état du patient, les aides à la marche sont fortement recommandées. En fonction de l'intensité du handicap, plusieurs solutions sont possibles, notamment :

- L'utilisation de **canne, canne anglaise ou de bâtons de marche** pour apporter un soutien,
- **Un déambulateur** pour domicile ou déambulateur avec roues (rollator) pour l'extérieur,
- **Un fauteuil roulant** peut être nécessaire ponctuellement après une opération des membres inférieurs. Un fauteuil électrique permet d'éviter de solliciter les poignets. (2) (197) (190)

Conclusion

La PR affecte environ 200 000 personnes en France. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire provoquant douleurs et déformations et pouvant être très handicapant.

La PR évolue par phase de poussées inflammatoires suivie d'une phase de rémission. Il est essentiel que le patient sache s'adapter aux différentes situations engendrées par sa maladie.

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie a permis le développement d'un nouvel arsenal thérapeutique et d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Les formes compliquées de la PR sont de ce fait rares de nos jours. La rémission est devenue un objectif envisageable pour quasiment tous les patients.

Le rôle et les missions du pharmacien ont énormément évolué ces dernières années. Outre ses connaissances sur les médicaments, il est devenu un acteur majeur de santé publique notamment dans le suivi des pathologies chroniques comme la PR. Le pharmacien possède toutes les compétences et qualités pour accompagner le patient dans l'apprentissage de sa maladie et de ses traitements. Les conseils pharmaceutiques sur les médecines alternatives (phytothérapie, homéopathie, phytothérapie, etc.), les aides techniques et l'orthopédie restent essentielles.

Il est important que le pharmacien s'investisse dans ces nouvelles missions de santé publique, telles que l'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques, qui lui sont aujourd'hui permises. Elles sont bénéfiques pour le patient et pour la valorisation du métier.

Bibliographie

1. Le Moniteur des Pharmacies. La polyarthrite rhumatoïde. 20 mars 2021;(n°3361).
2. Renard P. Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge du patient par le pharmacien d'officine [Internet]. Université Lille 2 Droit et Santé; 2015 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://pepите.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-6105>
3. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 1 nov 2019;86:A19-24.
4. En quoi se distingue la polyarthrite que l'on appelle rhumatoïde des autres arthrites ? - La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1404
5. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=6d010a3e0c2eb7dc76a1d3acaff2e19c>
6. Qu'est ce qu'une articulations saine non touchées par l'arthrose? [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/maladie/comprendre/les-articulations>
7. Articulation normale | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/articulation-normale-0>
8. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>
9. Qu'est-ce qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR) ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>
10. B la Polyarthrite Rhumatoïde c généralités [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://m.20-bal.com/doc/9505/index.html>
11. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2013;52(531):1-2.
12. Malbos D. La polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. févr 2022;61(613):39-42.
13. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXIe siècle. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2017;84(4):303-10.
14. Biver E, Beague V, Verloop D, Mollet D, Lajugie D, Baudens G, et al. Une prévalence faible et stable de la polyarthrite rhumatoïde dans le Nord-Pas-de-Calais, une singularité régionale en France et en Europe ? *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2009;76(9):869-72.
15. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte :

épidémiologie, clinique et diagnostic. //www.em-premium.com/data/traites/ap/14-66657/ [Internet]. 10 juill 2015 [cité 29 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/988833/resultatrecherche/42>

16. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2012;2012(446):65-72.
17. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*. 1 mai 2004;1(3):218-30.
18. Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet ME. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2017;84(4):311-7.
19. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. mai 1998;41(5):817-22.
20. Pikwer M, Nilsson JÅ, Bergström U, Jacobsson LT, Turesson C. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R190.
21. Toussirot É, Roudier J. Relations physiopathologiques polyarthrite rhumatoïde et virus d'Epstein-Barr: état des lieux. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2007;74(9):814-23.
22. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. sept 2003;62(9):835-41.
23. Masson E. Tabac et maladies systémiques [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/65872/tabac-et-maladies-systemiques>
24. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext; 2003. 316 p.
25. Carmi G, Amital H. The geoepidemiology of autoimmunity: capsules from the 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia, May 2010. *Isr Med Assoc J*. févr 2011;13(2):121-7.
26. Choi HK. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2005;17(2):141-6.
27. Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext; 2003. 302 p.
28. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 8 déc 2011;365(23):2205-19.
29. Collège Français des enseignants en rhumatologie. *Rhumatologie*. 7e édition. Elsevier Masson; 624 p.
30. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes

Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=6d010a3e0c2eb7dc76a1d3acaff2e19c>

31. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: Conception actuelle. John Libbey Eurotext. 2003. 298 pages.
32. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatologie-Orthopédie. 1 mai 2004;1(3):218-30.
33. Olivier Brocq. Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3966696/>
34. 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. Revue du Rhumatisme. 1 janv 2019;86(1):8-24.
35. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 1 juill 2014;81(4):303-12.
36. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts : les déformations élémentaires ; coup de vent cubital [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1052/category/5-mains?mobile=false>
37. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts : déformation des doigts en col de cygne [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1049/category/5-mains>
38. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts, déformation d'un doigt en boutonnière [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1050/category/5-mains>
39. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts : les déformations élémentaires ; déformation d'un doigt en maillet [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1051/category/5-mains>
40. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts : pouce en Z [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1053/category/5-mains>
41. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR ; atteinte des doigts : pouce adductus [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1054/category/5-mains>
42. COFER. Avant-pied triangulaire [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1267/categories?mobile=false>
43. COFER. Polyarthrite rhumatoïde, PR, nodules rhumatoïdes [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.diapotheque.lecofer.org/picture.php/423>
44. 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. *Revue du Rhumatisme*. 1 janv 2019;86(1):8-24.

45. Collège français des enseignants en rhumatologie. *Rhumatologie*. 7e éd. Elsevier Masson; 2020. 624 p.

46. Gaujoux-Viala C. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2017;84(4):343-6.

47. Brazier M, Fardellone P. Chapitre 19 - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018 [cité 18 nov 2021]. p. 283-302.e1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750779000190>

48. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJSM, Nielen MMJ, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(1):65-9.

49. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. juin 2012;71(6):845-50.

50. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LMA, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 13 déc 2013;14:350.

51. Gastaldi R, Baillet A, Gaudin P. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2017;84(4):377-81.

52. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis*. nov 2016;75(11):1902-8.

53. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(6):1043-50.

54. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 16 août 2016;354:i4205.

55. gm_polyarthrite_web.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf

56. Sigaux J, Bailly F, Hajage D, Mariette X, Morel J, Gandjbakhch F, et al. Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000474.

57. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJSM, Nielen MMJ, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):65-9.
58. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* juill 2014;81(4):287-97.
59. Bouaddi I. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde Evaluation criteria in rheumatoid arthritis. 2012 [cité 12 nov 2021]; Disponible sur: <http://rmr.smr.ma/122-les-criteres-d-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
60. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine.* mars 2012;79(2):149-55.
61. Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge
62. rhumato.info. HAQ [Internet]. 2012 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1684-haq>
63. Mack ME, Hsia E, Aletaha D. Comparative Assessment of the Different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Remission Definitions for Rheumatoid Arthritis for Their Use as Clinical Trial End Points. *Arthritis Rheumatol.* mars 2017;69(3):518-28.
64. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol.* avr 2017;69(4):728-34.
65. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* déc 2011;63(12):3702-11.
66. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* janv 2013;72(1):64-71.
67. Iking-Konert C, Aringer M, Wollenhaupt J, Mosch T, Tuerk S, Feist E, et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis.* nov 2011;70(11):1986-90.
68. Elsevier, R M. ECNi : Item 192 Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Elsevier Connect. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/item-192-polyarthrite-rhumatoide>

69. David C, Boinet T. Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2018;57(575):14-7.
70. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 19 nov 2012;14(6):R249.
71. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. juill 2017;76(7):1253-62.
72. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. oct 2016;75(10):1843-7.
73. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):1113-36.
74. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. août 2012;71(8):1303-8.
75. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 22 mai 2015;17:134.
76. Lillegraven S, Prince FHM, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis*. mai 2012;71(5):681-6.
77. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):3-15.
78. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. juin 2012;71(6):845-50.
79. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, van Riel PLCM, Hulscher MEJL, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. nov 2010;49(11):2154-64.
80. Recommandations AINS (traitement par) [Internet]. VIDAL. [cité 16 janv 2022].

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html>

81. Polyarthrite rhumatoïde. :19.
82. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Ostéoporose cortico-induite : données physiopathologiques et thérapeutiques récentes. *Revue du Rhumatisme*. 1 mars 2003;70(3):217-27.
83. Combe B, Flipo RM. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. 2008.
84. Ardigo S, Genvay S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/quand-et-comment-arreter-une-corticotherapie-au-long-cours-chez-la-personne-agee>
85. D. Vital Durand, C. Le Jeune. *Dorosz Guide pratique des médicaments*. 40e éd. Maloine; 2020.
86. Quéré L. La prednisolone per os. 26 sept 2020;(Cahier 1 n°3336):32.
87. ARAVA 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/arava_10_mg_cp_pellic-1249-posologie_et_mode_d_administration.html
88. Renard P. Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge du patient par le pharmacien d'officine [Internet]. *Université Lille 2 Droit et Santé*; 2015 [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-6105>
89. Testas K, Slimani S, Djeghader L. Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde. *Batna J Med Sci*; 2014.
90. Anne-Gaëlle Harlaut, Alexandra Blanc. Les immunosuppresseurs. 20 févr 2021;(n°3357-Cahier 2).
91. Maïtena Teknetzian. Les anti-TNF-alpha en rhumatologie. *Le MONITEUR des pharmacies*. 10 juill 2021;(Cahier 1-N°3378):16-8.
92. Etanercept (ENBREL®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Etanercept__ENBRELJ_.html
93. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab__HUMIRA.html
94. Infliximab (REMICADE®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab__REMICADEJ_.html
95. Golimumab (SIMPONI®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur:

https://acthera.univ-lille.fr/co/Golimumab__SIMPONIJ_.html

96. Certolizumab pegol (CIMZIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Certolizumab_pegol__CIMZIAJ_.html

97. BENEPAI 25 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/benepali-25-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-182019.html>

98. ERELZI 25 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/erelzi-25-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-182582.html>

99. NEPEXTO 25 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nepexto-25-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-213622.html>

100. HUMIRA 20 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-187161.html>

101. AMGEVITA 20 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/amgevita-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-180068.html>

102. HULIO 40 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/hulio-40-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-194992.html>

103. HYRIMOZ 40 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/hyrimoz-40-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-194073.html>

104. IMRALDI 40 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imraldi-40-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-183882.html>

105. IDACIO 40 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/idacio-40-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-201012.html>

106. YUFLYMA 40 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/yuflyma-40-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-222695.html>

107. REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remicade-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-14286.html>

108. INFLECTRA 100 mg pdre p sol diluer p sol p perf [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/inflectra-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-sol-p-perf-134453.html>

109. FLIXABI 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/flixabi-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-134453.html>

perf-171729.html

110. ZESSLY 100 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zessly-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-192495.html>

111. REMSIMA 120 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remsimas-120-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-208077.html>

112. SIMPONI 50 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simoni-50-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-95940.html>

113. CIMZIA 200 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cimzia-200-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-95904.html>

114. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 3 juill 2014;12:102.

115. Cantagrel A, Degboé Y, Constantin A, Davignon JL. Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2017;84(4):325-30.

116. Sarilumab (KEVZARA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Sarilumab__KEVZARAJ_.html

117. Laura Quéré. RoActemra, médicament d'exception. *Le MONITEUR des pharmacies*. 16 mai 2020;(Cahier 1-N° 3322):27.

118. KEVZARA 150 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kevzara-150-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-182586.html>

119. KEVZARA 150 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kevzara-150-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-182587.html>

120. ROACTEMRA 162 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/roactemra-162-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-142220.html>

121. ROACTEMRA 162 mg sol inj stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/roactemra-162-mg-sol-inj-stylo-prerempli-191438.html>

122. ROACTEMRA 20 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/roactemra-20-mg-ml-sol-diluer-p-perf-91393.html>

123. pharmacies.fr LM des. Orenzia Abatacept - Le Moniteur des Pharmacies n° 3046 du 13/09/2014 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3046/orencia-abatacept.html>
124. Abatacept (ORENCIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept__ORENCIAJ_.html
125. Rituximab (MABTHERA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__MABTHERAJ_.html
126. ORENCIA 125 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orencia-125-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-123104.html>
127. RIXATHON 100 mg sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rixathon-100-mg-sol-diluer-p-perf-182368.html>
128. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Dorosz Guide pratique des Médicaments. 41e édition 2022. Maloine; 2021.
129. Abatacept (ORENCIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept__ORENCIAJ_.html
130. Rituximab (MABTHERA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__MABTHERAJ_.html
131. abbvie. Polyarthrite rhumatoïde. Mon traitement par inhibiteur de JAK au quotidien. 2021.
132. pharmacies.fr LM des. Dans la polyarthrite rhumatoïde - Le Moniteur des Pharmacies n° 3204 du 16/12/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3204/dans-la-polyarthrite-rhumatoide.html>
133. Yolande Gauthier. Jyseleca, dans la polyarthrite rhumatoïde féminine. Le MONITEUR des pharmacies. 11 sept 2021;(Cahier 1-N°3382):28-30.
134. Marianne Maugez. Rinvoq, médicament d'exception. Le MONITEUR des pharmacies. 5 mars 2022;(Cahier 1-N°3407):27.
135. pharmacies.fr LM des. Olumiant - Le Moniteur des Pharmacies n° 3207 du 11/01/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3207/olumiant.html>
136. pharmacies.fr LM des. Dans la polyarthrite rhumatoïde - Le Moniteur des

- Pharmacies n° 3192 du 30/09/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3192/dans-la-polyarthrite-rhumatoide.html>
137. pharmacies.fr LM des. Xeljanz - Le Moniteur des Pharmacies n° 3215 du 10/03/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3215/xeljanz.html>
138. pharmacies.fr LM des. Xeljanz - Le Moniteur des Pharmacies n° 3298 du 10/12/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3298/xeljanz.html>
139. ENV_REMISSION_Traitementmedicamenteux_BAG.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.chugai.fr/application/files/4214/7100/8787/ENV_REMISSION_Traitement_smedicamenteux_BAG.pdf
140. Les différents gestes locaux (ponctions et infiltrations) sur une articulation douloureuse | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/les-differents-gestes-locaux-ponctions-et-infiltrations-sur-une-articulation-douloureuse>
141. Traitements locaux [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Traitements-locaux>
142. Pauline Renard. Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge du patient par le pharmacien d'officine [Internet]. 2015 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2015/2015LIL2E039.pdf
143. Comment soigne-t-on la polyarthrite rhumatoïde ? - VIDAL [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/soigner.html>
144. HAS / Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico- économique et santé publique. Recommandations professionnelles. Polyarthrite rhumatoïde: aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels [Internet]. 2007 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_533480/fr/polyarthrite-rhumatoide-aspects-therapeutiques-hors-medicaments-et-chirurgie-aspects-medico-sociaux-et-organisationnels
145. VIDAL. Les traitements non médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitements-autres.html>
146. pharmacies.fr LM des. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE - Le Moniteur des Pharmacies n° 2893 du 23/07/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur:

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2893/la-polyarthrite-rhumatoide.html>

147. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques

148. Cespharm - Quels concepts ? [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Quels-concepts>

149. Qu'est-ce que l'ETP ? [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Qu-est-ce-que-l-ETP>

150. HAS. Éducation thérapeutique du patient (ETP) : évaluation de l'efficacité et de l'efficience dans les maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2884714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp-evaluation-de-l-efficacite-et-de-l-efficience-dans-les-maladies-chroniques

151. Augé-Caumon MJ. Loi HPST, Missions du pharmacien, coopération, Relations ville-hôpital, HAD, EHPAD, etc. Nouvelle donnée ? Omedit Centre;

152. Campus Astera, Le Moniteur des pharmacies. Les nouvelles missions du pharmacien.

153. URPS Pharmaciens Pays de Loire. Pharmacien acteur de santé publique: Education thérapeutique du patient.

154. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>

155. Cespharm. Rôle du pharmacien [Internet]. 2022 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>

156. David C, Boinet T. Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2018;57(575):14-7.

157. Michiels Y, Pillon F. L'accompagnement du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2013;52(531, Supplement):14-7.

158. Lagrange F. Conseil et éducation pour un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 juin 2011;46(2):123-33.

159. Mouda F. Les entretiens pharmaceutiques : une révolution des pratiques qui s'accompagne. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 oct 2013;61:S311.

160. Lichy L. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? [Internet]. Pharmagest. 2017 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/>

161. Yailian AL, Estublier C, Rozaire O, Piperno M, Confavreux C, Vignot E, et al. Entretien pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2019;77(2):146-58.
162. Lee IH, Rhie SJ, Je NK, Rhew KY, Ji E, Oh JM, et al. Perceived needs of pharmaceutical care services among healthcare professionals in South Korea: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. oct 2016;38(5):1219-29.
163. L'assurance maladie. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/aod>
164. L'assurance maladie. Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques : principes et démarche [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/demarche>
165. Associations de patients | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/associations-de-patients>
166. La Douleur dans la Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/La-douleur>
167. Andar. Douleur et polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/articule_2.pdf
168. Andar, Roche, CHUGAI. Du tonus en plus ! Vivre avec la fatigue lorsqu'on souffre de PR [Internet]. *EmPatient*; 2012. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/du_tonus_en_plus.pdf
169. Andar, AFLAR, Roche, CHUGAI. Ensemble, évitons la première fracture ! [Internet]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/ensemble_evitons_la_premiere_fracture.pdf
170. Andar. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Pour comprendre ce dont je souffre et apprendre à mieux vivre avec ! [Internet]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/articule_4.pdf
171. Andar. Bien connaître mon traitement par corticoïdes. Les points clés à retenir [Internet]. *EmPatient*; 2014. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/corticoides_ok_280x400mm.pdf
172. Tropé S, Bertin P, Andar. Les vrais et faux sur le méthotrexate [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/les_vrais_faux_sur_le_methotrexate.pdf
173. Andar. Bien connaître le Méthotrexate en comprimé (Imeth®, Novatrex®, Méthotrexate Bellon®) ou injectable (Imeth®, Metoject®, Nordimet®) [Internet]. *EmPatient*; 2017. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/bi62_a4_notice_methotrexate03052017.pdf
174. Andar. Bien connaître la SALAZOPYRINE ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. *EmPatient*; 2014. Disponible sur: <http://www.polyarthrite->

andar.com/IMG/pdf/a4_notice_salazopyrine_2014.pdf

175. Andar. Bien connaître LÉFLUNOMIDE (ARAVA®) pour mieux vivre son traitement [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_leflunomide_2014.pdf

176. Andar. Bien connaître SIMPONI ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2014. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_simponi_2014.pdf

177. Andar. Bien connaître ROACTEMRA ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2011. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_roactemra-2.pdf

178. Andar. Bien connaître REMICADE ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2011. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_remicade_15.09.11-2-2.pdf

179. Andar. Bien connaître CIMZIA ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2011. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_cimzia_ok-2.pdf

180. Andar. Bien connaître ORENC IA ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2011. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_orencia-2.pdf

181. Andar. Bien connaître MABTHERA ® pour mieux vivre son traitement [Internet]. EmPatient; 2011. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_mabthera_3_04_2011-2.pdf

182. Andar. A table ! Plaisirs gourmands des polyarthritiques.

183. Philips E. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET LES THERAPIES NON CONVENTIONNELLES : LA PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE. 2019.

184. Vannson M. Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés: mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire: étude pratique en office chez 40 patients souffrant de douleurs articulaires. 2021.

185. Derbré S, Leclerc MV. Prise en charge alternative des douleurs articulaires. Actualités Pharmaceutiques. déc 2012;51(521):38-41.

186. HAS. Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf

187. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES SOUMIS À LA PROCÉDURE D'ENREGISTREMENT PRÉVUE À L'ARTICLE L.5121-13 DU CSP [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/homeopathie_pic_avis3_cteval415.pdf

188. Boiron. Qu'est ce qu'un médecin homéopathe? [Internet]. Boiron. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/ma-sante-au-quotidien/quest-ce-quun->

189. Goeb P, Pesoni D. Huiles essentielles. Guide d'utilisation. 4e édition. Editions Ravintsara; 2014. (Collection le médicament végétal).
190. Andar. La polyarthrite rhumatoïde et les aides techniques [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/articule_6.pdf
191. Khalfaoui S, Arabi H, Benabbou M, Jemmouj A, Alaoui SI, Tricha M, et al. Orthèses de la main rhumatoïde au stade médical. :6.
192. Aissa MB, Mardini A, Lambert F. Les orthèses de la main rhumatoïde (en dehors de la chirurgie). MISE AU POINT. 2002;8.
193. Anonymous. Polyarthrite Rhumatoïde : orthèse globale de repos [Internet]. 2012 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.orthese-main-poignet.com/2012/08/polyarthrite-rhumatoide-orthese-globale.html>
194. Comité international de la Croix-Rouge. Guide de fabrication: LES ORTHÈSES DU MEMBRE SUPÉRIEUR Programme de réadaptation physique [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.icrc.org/fr/doc/assets/files/other/icrc-001-0868-04.pdf>
195. MTM Médical Tronik. Orthèse anti-coup de vent cubital [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://mtm.sednove.com/fr/Ulnar-drift-splint1>
196. Thuasne. Manuaction : Attelle de stabilisation du poignet [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.thuasne.com/fr/manuaction>
197. Orthopédie générale Saumur. Orthèse cubitale de Malick [Internet]. Ortho.confort. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: http://orthoconfort.fr/detail_materiel.php?produit=48&cat=1
198. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie aspects médico-sociaux et organisationnels [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
199. Podowell. CHUP VELINA [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.podowell.fr/chup-velina-d-noir.html>

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

Nom : DACI

Prénom : Myriam

Titre de la thèse : Prise en charge de la Polyarthrite rhumatoïde à l'officine.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, traitements, Pharmacie d'officine, éducation thérapeutique, entretien pharmaceutique, conseils pharmaceutiques.

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Elle affecte plus les femmes que les hommes et se déclare essentiellement entre 40 et 60 ans. Elle évolue par phases de poussées inflammatoires suivies par des phases de rémission. La nouvelle stratégie thérapeutique et l'avènement d'un nouvel arsenal thérapeutique ont permis un meilleur contrôle de la maladie. Les formes compliquées de la maladie sont donc plus rares de nos jours. La prise en charge de la PR est globale et pluridisciplinaire : médecins, pharmacien, kinésithérapeute, ergothérapeute, assistante sociale etc. travaillent en collaboration pour une prise en charge la plus adaptée possible au patient. Le prise en charge thérapeutique de la PR correspond à l'association d'un traitement de fond (DMARD) et d'un traitement symptomatique (anti-inflammatoires, antalgiques) adaptés au patient. Le rôle et les missions du pharmacien ont énormément évolué ces dernières années. Outre ses connaissances sur les médicaments, il est devenu un acteur majeur de santé publique notamment dans l'éducation thérapeutique du patient et dans le suivi des pathologies chroniques comme la PR. Le pharmacien pourra ainsi former le patient à la gestion de son traitement et lui apporter des conseils utiles à l'amélioration de sa qualité de vie au quotidien.

Membres du jury :

Président : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame STANDAERT Annie, Maître des Conférences en parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membres extérieurs:

Madame PREVOT Eugénie, Pharmacienne et directrice médicale régionale, MSD.

Madame ANGRISANO Karine, Pharmacienne adjointe d'officine, Roubaix.