



HAL
open science

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine

Marc Baclé

► To cite this version:

Marc Baclé. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00745849

HAL Id: dumas-00745849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745849>

Submitted on 26 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année

N°

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

BACLÉ Marc

Né le 23 Mars 1987 A Mont-Saint-Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2012

TITRE DE LA THESE

**La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du
pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la
délivrance des biothérapies à l'officine**

Président du jury : Monsieur le Docteur Gilles GARGALA

Membres du jury : Madame le Docteur Nathalie DONNADIEU

Monsieur le Docteur Rémi VARIN

Madame le Docteur Anne DE SAINTE OPPORTUNE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 - 2010
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre **FREGER**

ASSESEURS : Professeur Michel **GUERBET**

Professeur Benoit **VEBER**

Professeur Pascal **JOLY**

Professeur Bernard **PROUST**

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. **BORDE** - L. **COLONNA** - Ph. **LAURET** - H. **PIGUET**

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-J.BORDE - J. BOURREILLE - Ph. BRASSEUR - R. CHANEL - R. COLIN - L.COLONNA - E. COMOY - J. DALION -P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. CARNIER - J. HEMET - C. HELLOUIN DE MENIBUS -B. HILLEMAND - G. HUMBERT - P. JOUANNEAU - J.M. JOUANY - J.LANGLOIS - R. LAUMONIER - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - J.LEROY - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - P. MORERE - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Norman BIGA (Surnombre)	HCN	Orthopédie traumatologie
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François GAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme. Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne – Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro – Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologie

M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie – Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	UFR	Anatomie/Neurochirurgie
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Philippe HECKETSWEILLER (surnombre)	HCN	Hépatologie – Gastro/Policlinique
Mme Claudine JANVRESSE (surnombre)	HCN	Virologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato – vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick LE DOSSEUR	HCN	Radiopédiatrie
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Jean-François LEMELAND (surnombre)	HCN	Bactériologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie – Gastro – Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie – Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M ; Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Jacques THIEBOT	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Philippe COURVILLE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au travail
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie – Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique

Mme Chantal MICHOT	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES :

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines – Techniques d'expression

II – PHARMACIE

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Dominique ANDRE	Chimie analytique
Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON (délégation)	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE :

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE :

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital CHARLES NICOLLE

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

UFR – Unité de Formation et de Recherche

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elizabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

Remerciements

Je remercie très sincèrement Monsieur Gilles GARGALA pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Ses conseils et son soutien m'ont été très précieux.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Madame Nathalie DONNADIEU pour sa participation au sein de mon jury de thèse mais aussi pour avoir initié ce travail et pour m'avoir permis de mener ce projet à terme.

Je tiens à remercier Monsieur Rémi VARIN pour l'intérêt qu'il porte à ce sujet et pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Un merci particulier à Madame Anne DE SAINTE OPPORTUNE pour sa participation au jury et pour me permettre d'exercer au quotidien en officine dans les meilleures conditions qui soient.

Je remercie Monsieur Jean-Christophe LARANT pour son enthousiasme concernant mon travail et pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté.

Merci à Monsieur Xavier LE LOËT pour son expertise et le temps précieux qu'il m'a consacré.

Je remercie mes collègues pour ce qu'ils m'apportent au quotidien dans mon travail.

A ma famille et à mes amis pour leur soutien sans faille.

Table des matières

ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	21
PARTIE 1 : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE	22
1/ Définition, épidémiologie et étiologie de la polyarthrite rhumatoïde	23
1/ 1/ Définition	23
1/ 2/ Données épidémiologiques	26
1/ 3/ Facteurs étiologiques	27
1/ 3/ 1/ Facteurs génétiques	27
1/ 3/ 2/ Facteurs immunologiques	30
1/ 3/ 3/ Facteurs hormonaux	30
1/ 3/ 4/ Facteurs environnementaux	32
1/ 3/ 5/ Facteurs psychologiques	33
2/ Aspect clinique de la polyarthrite rhumatoïde	34
2/ 1/ La polyarthrite rhumatoïde débutante	34
2/ 2/ La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	36
2/ 2/ 1/ Manifestations articulaires	37
2/ 2/ 1/ 1/ Atteintes des mains	38
2/ 2/ 1/ 2/ Atteintes des poignets	41
2/ 2/ 1/ 3/ Atteintes des pieds	42
2/ 2/ 1/ 4/ Autres atteintes articulaires	44
2/ 2/ 2/ Manifestations tendineuses	46

2/ 2/ 3/ Manifestations extra-articulaires	48
3/ Du diagnostic au pronostic de la polyarthrite rhumatoïde	50
3/ 1/ Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde	50
3/ 1/ 1/ Signes cliniques	51
3/ 1/ 2/ Signes biologiques	52
3/ 1/ 2/ 1/ Bilan sanguin	52
3/ 1/ 2/ 2/ Analyses immunologiques	53
3/ 1/ 2/ 3/ Examen du liquide synovial et typage génétique	56
3/ 1/ 3/ Signes radiologiques	57
3/ 1/ 4/ Classification de la polyarthrite rhumatoïde	58
3/ 1/ 5/ Problèmes diagnostiques	60
3/ 2/ Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde	62
3/ 2/ 1/ Facteurs pronostics	62
3/ 2/ 2/ Evaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde	63
3/ 2/ 2/ 1/ Evaluations clinique et biologique	64
3/ 2/ 2/ 2/ Scores composites	66
3/ 2/ 2/ 3/ Evaluation radiographique	68
3/ 2/ 2/ 4/ Evaluation de la qualité de vie	70
3/ 2/ 3/ Interprétation de l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde	72
3/ 3/ Evolution de la polyarthrite rhumatoïde	75
4/ Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	77
4/ 1/ Physiopathologie des lésions articulaires	78
4/ 1/ 1/ Phase d'initiation	79
4/ 1/ 2/ Phase de recrutement et d'inflammation	81

4/ 1/ 2/ 1/ Migration cellulaire	81
4/ 1/ 2/ 2/ Infiltration cellulaire de la synovite rhumatoïde	82
4/ 1/ 2/ 3/ Dysrégulation des cytokines	88
4/ 1/ 3/ Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo- cartilagineuses	94
4/ 1/ 4/ Phase de réparation articulaire	96
4/ 2/ Physiopathologie des lésions extra-articulaires	97
Partie 2 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	98
1/ Principes généraux et stratégie thérapeutique	99
1/ 1/ Principes généraux de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	99
1/ 2/ Critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement	100
1/ 3/ Stratégie thérapeutique	102
1/ 3/ 1/ Traitement de première intention et suivi d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	104
1/ 3/ 2/ Suivi et traitement de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	105
1/ 3/ 3/ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde en rémission	106
2/ Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde	107
2/ 1/ Traitements symptomatiques	107
2/ 1/ 1/ Les antalgiques	107
2/ 1/ 2/ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS	108
2/ 1/ 3/ Les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens	111
2/ 2/ Traitements de fond hors biothérapies	114
2/ 2/ 1/ Traitements de fond de première ligne	115
2/ 2/ 1/ 1/ Le méthotrexate ou MTX	115

2/ 2/ 1/ 2/ La sulfasalazine	119
2/ 2/ 1/ 3/ Le léflunomide	121
2/ 2/ 2/ Autres traitements de fond	124
2/ 2/ 2/ 1/ Les antipaludéens de synthèse ou APS	124
2/ 2/ 2/ 2/ Les sels d'or	126
2/ 2/ 2/ 3/ Les dérivés sulfhydrylés	128
2/ 2/ 2/ 4/ Autres médicaments immunodépresseurs	129
2/ 3/ Traitements de fond par les biothérapies	133
2/ 3/ 1/ Les anti-TNF α	133
2/ 3/ 2/ L'anakinra (Kineret [®])	142
2/ 3/ 3/ Autres biothérapies réservées au milieu hospitalier	143
2/ 3/ 3/ 1/ Le tocilizumab (Roactemra [®])	144
2/ 3/ 3/ 2/ L'abatacept (Orencia [®])	145
2/ 3/ 3/ 3/ le rituximab (Mabthera [®])	147
2/ 3/ 4/ Futures biothérapies	150
2/ 4/ Traitements médicamenteux par voie locale	151
2/ 4/ 1/ Ponctions et infiltrations de corticoïdes	152
2/ 4/ 2/ Les synoviorthèses	152
2/ 4/ 3/ Le lavage articulaire	153
3/ Traitement chirurgical	153
4/ Traitements physiques, rééducation et réadaptation	154
4/ 1/ La masso-kinésithérapie	155
4/ 2/ L'ergothérapie	156
4/ 3/ Les orthèses	156

Partie 3 : PLACE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	158
1/ Les grandes missions du pharmacien d'officine envers les patients polyarthritiques	159
1/ 1/ Etre à l'écoute des patients	160
1/ 2/ Informer et éduquer les patients	161
1/ 3/ Conseiller les patients	163
1/ 3/ 1/ Conseils liés aux traitements allopathiques	163
1/ 3/ 2/ Conseils thérapeutiques complémentaires	166
1/ 3/ 3/ Conseils nutritionnels	174
1/ 3/ 3/ 1/ Règles et principes nutritionnels généraux	175
1/ 3/ 3/ 2/ Conseils nutritionnels liés à la symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde	177
1/ 3/ 3/ 3/ Conseils alimentaires liés aux traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde	179
1/ 3/ 3/ 4/ Régimes particuliers ou manipulations diététiques	181
1/ 3/ 4/ Conseils de vie quotidienne	187
2/ Délivrance à l'officine des biothérapies et du méthotrexate	191
2/ 1/ Etude des attentes des patients traités par biothérapies et de leurs rapports aux officinaux	192
2/ 2/ Etude menée auprès des officinaux de Haute-Normandie	194
2/ 3/ Les fiches conseils pour les biothérapies, un premier pas pour améliorer et sécuriser leurs dispensations à l'officine	197
2/ 4/ La délivrance du méthotrexate à l'officine	206
CONCLUSION	208
BIBLIOGRAPHIE	210
ANNEXES	224

Abréviations

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

TNF: Tumor Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumorale

ACR: American College of Rheumatology

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

HLA: Human Leucocyte Antigen

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

LT: Lymphocyte T

TCR: T-Cell Receptor (ou récepteur des lymphocytes T)

Anticorps anti-CCP: Anticorps anti-peptides Cycliques Citrullinés

LB: Lymphocyte B

EBV: Virus d'Epstein-Barr

Ig : Immunoglobuline

MCP : métacarpo-phalangienne

IPP : inter-phalangienne proximale

MTP : métatarso-phalangienne

HAS : Haute Autorité de Santé

VS : vitesse de sédimentation

CRP : Protéine C-Réactive

NFS : Numération Formule Sanguine

FR : Facteurs Rhumatoïdes

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées

DAS: Disease Activity Score

EULAR: European League Against Rheumatism

SDAI: Simplified Disease Activity Index

CDAI: Clinical Disease Activity Index

HAQ: Health Assessment Questionnaire

EMIR : Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite rhumatoïde

IFN: Interféron

IL: Interleukine

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

NK: cellule Natural Killer

LTh: Lymphocyte T « helper »

BCR: B-Cell Receptor (ou récepteur des lymphocytes B)

PN : Polynucléaire Neutrophile

PG : Prostaglandine

MTX : Méthotrexate

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

SMARD: Symptom Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DCART: Disease Controlling Anti-Rheumatic Therapy

APS: Antipaludéen de Synthèse

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PRS : Prescription Réservée à certains Spécialistes

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

LTB : Leucotriène B

TX : Thromboxane

EPA : acide eicosapentaénoïque

DHA : acide docosahéxaénoïque

RCP : Résumé Caractéristiques Produits

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique très hétérogène à composante auto-immune. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle fût décrite pour la première fois en 1800 par Augustin Jacob Landré-Beauvais dans sa thèse de doctorat en médecine. Dès lors, les progrès de la science n'ont pas cessé d'améliorer notre connaissance de la pathologie.

Contrairement à certaines idées reçues, ce n'est pas une maladie bénigne due à l'usure ostéo-articulaire liée à l'âge. L'étiologie multifactorielle et la physiopathologie de la maladie sont très complexes si bien que nous ne disposons pas encore de toutes les clés pour en comprendre les multiples aspects.

La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Fréquemment responsable de déformations et de dégradations ostéo-articulaires, cette pathologie peut être à l'origine d'un handicap parfois important. Diverses manifestations extra-articulaires peuvent également étayer le tableau clinique. Les multiples conséquences socio-professionnelles pour le patient et son entourage, ainsi que les coûts engendrés pour la société, font de cette maladie un enjeu majeur de santé publique.

Heureusement, nous avons aujourd'hui à notre disposition de multiples moyens permettant de ralentir voire même parfois d'enrayer l'évolution de la maladie. L'arsenal thérapeutique s'est notamment enrichi depuis une dizaine d'année de nouvelles thérapeutiques ciblées, dont les anti-TNF α , qui ont considérablement amélioré la prise en charge de la pathologie.

Le pharmacien d'officine, en France, joue un rôle prépondérant dans cette prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Au-delà de la délivrance des traitements et de son rôle traditionnel de spécialiste du médicament, le pharmacien doit également écouter, accompagner et conseiller le patient dans divers domaines comme celui des thérapeutiques dites complémentaires, en orthopédie ou encore en appareillage et matériel médical.

L'élargissement des compétences du pharmacien et les récentes avancées thérapeutiques réalisées dans la prise en charge des patients polyarthritiques impliquent une évolution de la profession et l'actualisation des connaissances de l'officinal notamment en ce qui concerne les anti-TNF α .

PARTIE 1 :

**La polyarthrite rhumatoïde
de l'adulte.**

1/ Définition, épidémiologie et étiologie de la polyarthrite rhumatoïde

1/ 1/ Définition

Autrefois appelé polyarthrite chronique évolutive, la polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique. Cela signifie que c'est une pathologie articulaire qui s'accompagne d'une inflammation de la membrane synoviale et qui va se chroniciser.

Une articulation est la jonction entre deux os. Lorsqu'elle est saine, elle est composée de deux os recouverts de cartilage et délimitée par la capsule articulaire elle-même tapissée par la membrane synoviale qui sécrète le liquide synovial lubrifiant l'articulation. Autour de l'articulation, pour la maintenir et la rendre mobile, se trouvent les ligaments et les muscles amarrés aux os par les tendons.

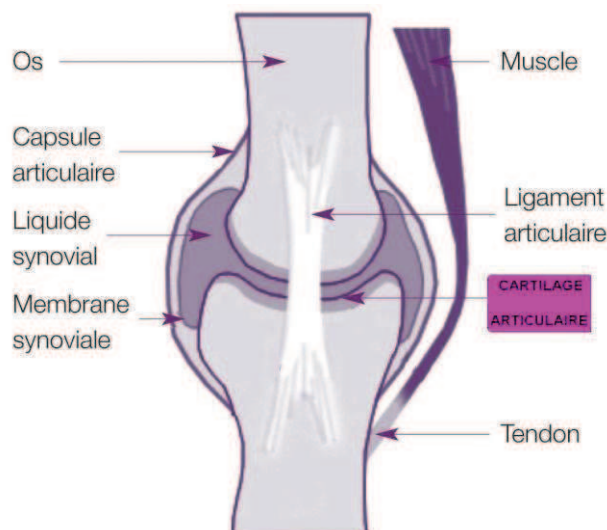


Figure 1 : schéma simplifié d'une articulation saine (1).

Un rhumatisme est une maladie touchant l'appareil locomoteur, c'est-à-dire les os, les articulations, les tendons ou encore les muscles. Quand le rhumatisme touche plus

particulièrement le cartilage ou la membrane synoviale, on parle de maladie articulaire ou arthropathie.

On appelle arthrite (figure 2) une atteinte inflammatoire de la membrane synoviale, à ne pas confondre avec l'arthrose qui est une dégénérescence du cartilage sans composante inflammatoire. En cas d'arthrite, la membrane synoviale va sécréter anormalement du liquide synovial qui va s'accumuler dans l'articulation, c'est la synovite, créant alors un épanchement de synovie. Celle-ci gonfle et devient douloureuse.

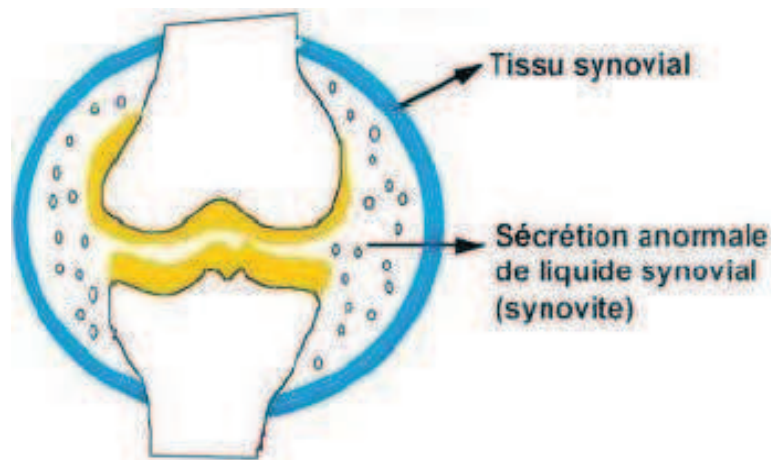


Figure 2 : schéma d'une arthrite avec synovite (2).

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations touchées présentent un épanchement de synovie mais en plus, les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement, créant un épaississement de cette membrane appelé pannus synovial (figure 3). Le pannus synovial est caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde (3). Si l'inflammation de la synoviale persiste, par exemple en l'absence de prise en charge, tous les éléments de l'articulation et ceux l'entourant (tendons, ligaments) vont subir des lésions dues au pannus synovial et surtout aux enzymes contenues dans le liquide synovial. Ces lésions amènent à l'érosion des articulations et tendons entraînant les déformations articulaires bien connues de la polyarthrite rhumatoïde.

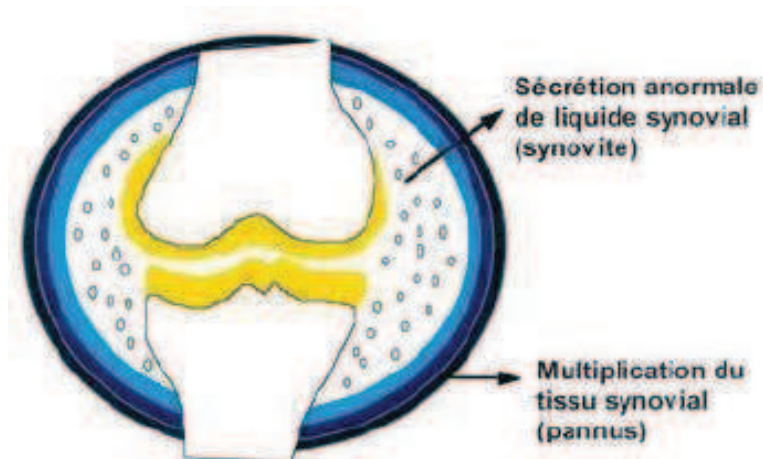


Figure 3 : schéma d'une arthrite rhumatoïde avec synovite et pannus synovial (2).

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs articulations sont touchées par ces phénomènes, c'est pourquoi nous parlons de polyarthrite.

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela signifie qu'un dérèglement du système immunitaire du patient avec formation d'auto-anticorps, intervient dans l'étiologie et la physiopathologie de la maladie. Le système immunitaire permet normalement de reconnaître les agents étrangers comme étant extérieurs à soi afin de les éliminer et à l'inverse de reconnaître ses propres organes et éléments constitutifs comme étant les siens afin de les tolérer. Dans le cas de la PR, un dérèglement du système immunitaire fait que les articulations du malade ne sont pas toujours reconnues comme étant les siennes par son système immunitaire. Ce dernier réagit alors contre elles comme s'ils s'agissaient d'agents étrangers.

La PR est aussi classée dans la littérature parmi les connectivites qui sont des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire et chronique d'un tissu conjonctif. Les tissus conjonctifs, par opposition aux épithéliums, sont des tissus dont les cellules sont séparées les unes des autres par de la matrice extra-cellulaire. Comme tissu conjonctif, citons par exemple l'os ou les cartilages qui présentent une matrice extra-cellulaire riche en collagène.

La PR est également qualifiée de maladie systémique car outre les atteintes articulaires, plusieurs organes sont susceptibles d'être touchés.

1/ 2/ Données épidémiologiques

La PR est une pathologie qui touche toutes les races et ethnies où elle a été recherchée mais sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiées. Les études épidémiologiques de la PR donnent souvent des résultats divergents, principalement à cause de l'hétérogénéité de la maladie et parce qu'elle ne présente pas toujours de marqueurs spécifiques à son début. Le diagnostic de certitude de la PR est en effet souvent possible qu'au terme d'un à deux ans, une fois certaines érosions symétriques caractéristiques apparues. De plus actuellement, les critères utilisés dans les études, sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 qui sont en fait des critères de classification et non de diagnostic (4).

La prévalence (ou nombre de personne atteint d'une pathologie donnée par rapport à la population totale) de la PR dans le monde est évaluée à 1% de la population adulte (5). Cette valeur semble surestimer la réalité pour les pays d'Europe occidentale où le taux serait compris entre 0,2% et 0,8% de la population adulte. A l'inverse, certaines populations indiennes natives d'Amérique du Nord ont une prévalence atteignant 5,3% de la population adulte. En Afrique et en Asie, la prévalence de la PR est classiquement estimée entre 0,1 et 0,3%.

Une étude épidémiologique menée en 2001 en France (6), établit un taux de prévalence à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes) soit environ 200 000 personnes.

En Espagne, la prévalence de la pathologie est estimée à 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme (7) tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes (8). Enfin, aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme (9).

Quelques soient les pays et les modalités des études réalisées, il apparaît que la pathologie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients de moins de 70 ans, âge à partir duquel la différence de prévalence entre les deux sexes semble s'atténuer.

La pathologie se déclare généralement entre 45 et 55 ans pour les femmes et entre 55 et 65 ans pour les hommes bien qu'il existe de rares formes juvéniles (4).

L'incidence de la pathologie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an dans une population, varie selon la méthodologie. Une étude menée dans l'est de la France entre 1986 et 1989 établit le nombre de nouveau cas à 12,7 pour 100 000 femmes et à 4,7 pour 100 000 hommes (10).

Ainsi, le grand nombre de patients touchés par cette pathologie en France et les coûts économiques que cela représente font de la PR un problème de santé publique majeur.

1/ 3/ Facteurs étiologiques

La PR est, comme beaucoup de maladie auto-immune, une pathologie multifactorielle. Il semblerait que le processus pathologique soit la résultante d'interactions entre différents facteurs, certains environnementaux et d'autres intrinsèques au patient (facteurs génétiques, hormonaux ou encore psychologiques).

Malgré les nombreuses recherches menées sur la PR, le ou les antigènes responsables du déclenchement de la pathologie restent inconnus. Le dysfonctionnement immunitaire pourrait être du à des antigènes « endogènes » (comme le collagène, la glycoprotéine 39 du cartilage ou encore les facteurs rhumatoïdes) ou « exogènes » (agents infectieux, protéines de chocs thermiques...) (4).

1/ 3/ 1/ Facteurs génétiques

Le génome fait l'objet de recherches pour déterminer quels gènes sont impliqués dans l'apparition de la PR. Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie (5). Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à 10% des cas chez les jumeaux dizygotes. Globalement, la PR est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints de la maladie.

Pour induire une réponse du système immunitaire de l'organisme, un antigène doit être présenté au lymphocyte T par l'intermédiaire du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Chez l'homme, le CMH correspond au système HLA (Human leucocyte antigen). Ce système HLA permet au système immunitaire de reconnaître les molécules du soi et du non-soi. Dans le cadre de la PR, le peptide antigénique (qu'il soit endogène ou exogène) est présenté par une cellule présentatrice d'antigène (ou CPA) à un lymphocyte T (figure 4). Les CPA sont le plus souvent des macrophages ou des cellules dendritiques. Le peptide antigénique est associé, sur la CPA, à une molécule HLA de classe II. Au niveau du lymphocyte T, c'est le T-cell receptor (TCR) qui va se lier au complexe HLA-antigène et induire une réponse immunitaire. Cette réaction initie le processus physiopathologique de la PR puisque les lymphocytes T ainsi activés vont amplifier la réaction inflammatoire par l'intermédiaire d'autres types cellulaires.

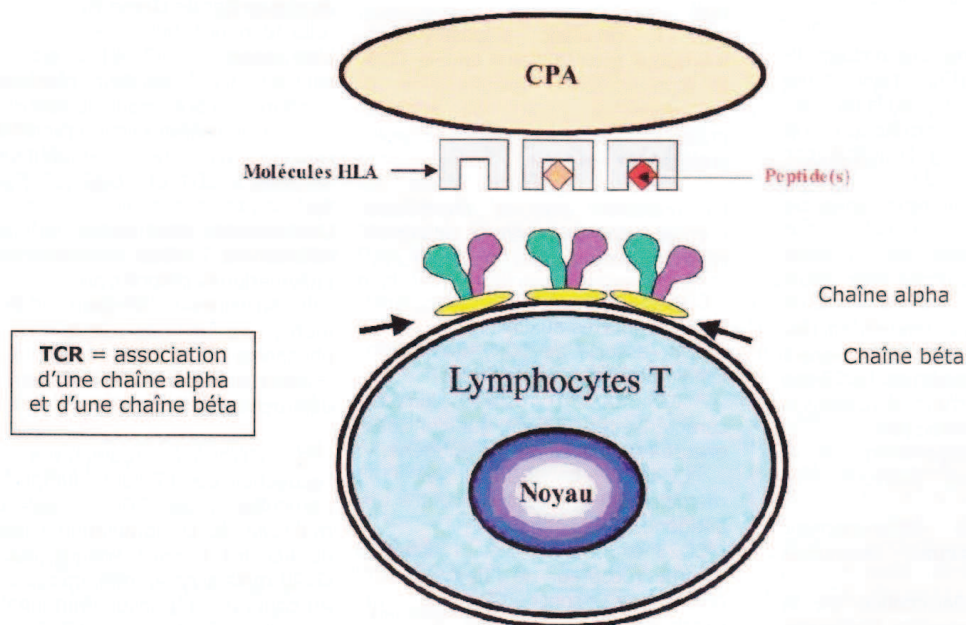


Figure 4 : Le lymphocyte T et son rôle dans l'amplification de la réponse immune (11).

Influence du système HLA :

La survenue de la PR est significativement associée à certains allèles des gènes codant pour le système HLA de classe II (12). En effet, 60% des patients atteints de PR présentent le sous-type HLA-DRB1*04 (anciennement appelé DR4) et 30% le sous-type HLA-DRB1*01 (anciennement DR1). Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères formés d'une chaîne α et d'une chaîne β . La susceptibilité génétique à la PR serait conférée

par la présence d'une séquence particulière d'acide aminé (QKRAA) située sur le domaine NH2-terminal des chaînes β (13). La gravité de la PR développée semble aussi être liée en partie au nombre d'allèles « à risque » portés (4). Cependant, s'ils constituent des marqueurs de sévérité, ils ne peuvent pas être utilisés comme facteurs de diagnostic.

Toutefois, l'influence du système HLA semble être plus complexe. En effet, selon une étude menée en France, certains allèles DR4 et DR1 pourraient à l'inverse avoir un rôle protecteur et prévenir le développement de la PR (14). D'autres recherches confirment cela (15) et soulignent également un rôle prédisposant des sous-types HLA-DQ (16).

L'influence de la génétique et du complexe HLA dans la susceptibilité des patients à la PR ne fait aujourd'hui aucun doute mais il reste de nombreuses interrogations quant aux modalités de cette prédisposition.

Autres facteurs génétiques :

Les gènes codant pour le système HLA ne sont pas les seuls à jouer un rôle dans la prédisposition génétique à la PR :

- Plus récemment, plusieurs études ont mis en cause un gène codant pour une tyrosine kinase impliquée dans l'activation des lymphocytes T qui constituerait le deuxième facteur génétique le plus important après le système HLA dans la prédisposition à la PR. Certains allèles de ce gène PTPN22, serait corrélé à l'apparition d'une PR avec anticorps anti-CCP (17). Ce gène semble donc influencer l'apparition de la maladie mais aussi sa sévérité et son évolution (18).
- Le gène STAT-4 (signal transducer and activator of transcription), joue un rôle important dans la médiation des réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et dans la différenciation des lymphocytes T auxiliaires. Une étude menée sur 140 patients atteints de PR, a mis en évidence que l'allèle T de ce gène constitue aussi un facteur de susceptibilité à la PR (19).
- Certaines variantes génétiques des gènes TRAF1 et C5 sont également associés à une augmentation du risque de présenter une PR avec anticorps anti-CCP (20). Le TRAF1 code pour un récepteur du TNF tandis que le C5 code pour une protéine du système du complément.

De nombreux autres gènes sont supposés intervenir dans la susceptibilité génétique de la PR, parmi lesquels nous pouvons citer ceux codant pour les immunoglobulines, pour

les séquences régulatrices du TNF α , pour le système de l'apoptose ou encore les gènes des récepteurs des lymphocytes T (TCR).

1/ 3/ 2/ Facteurs immunologiques

La PR est également une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Il semblerait que la maladie se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée. Plusieurs facteurs immunologiques sont supposés être impliqués dans l'apparition de la pathologie comme par exemple l'excès d'expression des antigènes HLA de classe II sur les cellules ou encore, une anomalie de la clairance et de la solubilisation des complexes immuns (4). Un dérèglement du réseau idiotypique est également mis en cause (4). Ce réseau constitue un moyen de régulation des anticorps circulants et donc de la réponse humorale, puisque selon la théorie de Jerne, tout anticorps du soi est en fait reconnu comme étant un antigène par d'autres anticorps du soi et ainsi de suite. Cette réaction en cascade se fait par l'idiotype qui est un épitope propre à tous les anticorps issus d'un même clone situé à proximité du fragment Fab de l'anticorps.

1/ 3/ 3/ Facteurs hormonaux

L'implication de facteurs hormonaux dans la prédisposition à la PR est fortement suggérée par la prédominance féminine de la maladie. De plus, l'apparition de la maladie est plus fréquente en période péri-ménopausique. Il est aussi souvent observé une rémission de la maladie au cours de la grossesse, particulièrement à partir du 2^{ème} trimestre, tandis que l'allaitement et les semaines suivant l'accouchement sont fréquemment marquées par une période de poussée.

La production des glucocorticoïdes endogènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux de PR (21). La synthèse endogène de cortisol semble aussi anormalement basse chez les patients atteints de PR (22 et 23).

Cet axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lorsqu'il est stimulé, par exemple par un stress physique ou psychologique, entraîne également la production d'androgènes surrénaliens (comme la DHEA) précurseurs des hormones stéroïdiennes (testostérone, œstrogènes et progestérone). De nombreuses études mettent en évidence une diminution des taux sériques de DHEA et surtout de DHEAS (ou sulfate de déhydroépiandrostérone) chez les femmes atteintes de PR (22 ; 23 et 24). Cette diminution semble d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie était précoce. De plus, cette déficience en androgène surrénalien semble aussi se retrouver plusieurs années avant même l'apparition de la pathologie, constituant ainsi un facteur de prédisposition (22 ; 23 et 24). Les conclusions de ces études sont corrélées par le fait que les femmes prenant une contraception orale (mimant sur les taux hormonaux d'une pseudo-grossesse) ou un traitement hormonal substitutif semblent retarder le déclenchement et diminuer la sévérité de la maladie(25). Chez les hommes atteints de PR, ce serait la diminution du taux sérique de testostérone, plutôt que de DHEAS, qui constituerait un facteur prédisposant ou déclenchant (24).

Notons que le mécanisme par lesquels les hormones stéroïdiennes influence le système immunitaire de se limite pas à leur rôle sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En effet, un déficit en androgènes surrénaliens semble favoriser l'expression des lymphocytes T « helpers » de type 1 (LTh1) responsables de l'immunité à médiation cellulaire et de la production d'interleukine IL-2 entraînant une prolifération lymphocytaire (22). La prolactine, sécrétée en grande quantité lors de l'allaitement, oriente également préférentiellement la différenciation lymphocytaire vers le type LTh1 expliquant ainsi, au moins en partie, les poussées de la PR lors de l'allaitement (22). A l'inverse, l'augmentation des taux de glucocorticoïdes et de progestérone comme par exemple pendant la grossesse, vont favoriser le « switch » des lymphocytes T « helpers » du type 1 vers le type 2 limitant ainsi la réponse immunitaire cellulaire et favorisant la sécrétion d'interleukine anti-inflammatoire comme l'IL-4 ou encore l'IL-10 (22 et 26). De plus, les androgènes comme la testostérone sont capables d'induire l'apoptose de différents types cellulaires tandis que d'une manière générale, les œstrogènes favorisent la prolifération cellulaire et offrent une relative protection aux cellules face aux mécanismes d'apoptose (27).

Ainsi, un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien responsable d'une diminution des sécrétions d'androgènes surrénaliens et dans une moindre mesure des glucocorticoïdes endogènes, constitue un facteur prédisposant à la PR ou semble tout au moins corrélé à un déclenchement plus précoce de la maladie. Ces récentes découvertes ouvrent la voie à de nombreuses études pour mieux comprendre l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire et découvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

1/ 3/ 4/ Facteurs environnementaux

Les variations de prévalence de la PR entre différentes zones géographiques suggèrent la présence de facteurs environnementaux. Nombreux sont les facteurs incriminés mais seuls le tabagisme et l'exposition à des agents infectieux dont le virus d'Epstein-Barr ont fait l'objet d'études scientifiques rigoureuses mettant en cause leurs rôles (28).

Le tabac

Une méta-analyse des données de la littérature scientifique publiée en 2010 met en évidence un risque relatif significativement supérieur de développer une PR chez les fumeurs et chez les ex-fumeurs par rapport aux patients non fumeurs (29). Tout à fait logiquement, le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme. Il n'a pas été établi de seuil à partir duquel un risque accru devenait mesurable mais quoiqu'il en soit, tous s'accordent à dire que le risque de développer une PR demeure plus élevé chez les fumeurs ou ex-fumeurs pendant près de 20 ans après l'arrêt du tabagisme (30 et 31).

Il est également suggéré que le tabac soit responsable d'interactions avec les allèles HLA DRB1 codant pour l'épitope partagé et influence certaines réponses immunologiques. En effet, les fumeurs portant ces allèles de susceptibilité sont plus exposés à la maladie et présentent un risque supérieur de développés des anticorps anti-peptide cycliques citrullinés (anticorps anti-CCP) et des facteurs rhumatoïdes (32).

Les agents infectieux

La ressemblance entre les symptômes de certaines arthrites d'origine virale et la PR ont amené les scientifiques à chercher une origine infectieuse à la PR. Le phénomène serait lié à la similitude de la structure moléculaire de certains antigènes infectieux avec des antigènes articulaires. Les agents infectieux pourraient donc induire un dysfonctionnement immunitaire et initier la maladie suivant un mécanisme de mimétisme moléculaire (4). Plusieurs virus et bactéries ont été incriminés comme Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, le virus de l'hépatite C, le parvovirus B19, le virus de la rubéole mais aussi et surtout le virus d'Epstein-Barr (ou EBV) (4 et 5).

L'EBV est le virus le plus souvent mis en cause. Ce virus est extrêmement fréquent dans la population générale où il demeure la majorité du temps en phase de latence au niveau des lymphocytes B. Cependant les taux d'anticorps anti-EBV (particulièrement les anticorps anti-EBNA-1) sont plus élevés chez les patients atteints de PR que chez les patients sains (33 ; 34 et 35). De plus l'EBV possède une glycoprotéine virale (gp110) qui présente de nombreuses similitudes structurelles avec l'épitope partagé des molécules HLA-DR4 (34 et 35). La protéine de choc thermique de 65kd présente au niveau articulaire présente également des similitudes moléculaires avec certaines protéines de l'EBV (35). Le génome de l'EBV est également détecté en quantité supérieur dans les cellules mononucléaires périphériques des patients atteints de PR et dans les cellules de la lignée synoviale (33 ; 34 et 36). Ainsi, le liquide synovial des patients atteints de PR présente dans 30% des cas des copies du génome de l'EBV contre seulement 16% des cas pour les patients sains (33). Ajoutons à cela que l'EBV et plus particulièrement sa protéine EBNA-1, peut déclencher la formation d'anticorps anti-CCP (34). En effet, près de 50% des sérums des patients atteints de PR présentent des anticorps spécifiques d'une séquence citrullinée d'EBNA-1 similaires aux anticorps anti-CCP (37). Ces résultats établissent donc clairement un lien entre la physiopathologie de la PR et l'infection par le virus d'Epstein-Barr.

Jusqu'à présent il était toutefois supposé que toutes ces observations n'étaient en fait pas la cause mais plutôt la conséquence de la PR et que ceci découlait du dérèglement immunitaire induit par la pathologie. En effet ce n'est que récemment qu'il a été mis en évidence un taux élevé de peptides citrullinés viraux (VCP) de l'EBV et d'IgM (immunoglobulines M) anti-VCP dans les sérums de patients atteints de PR débutante (38). Ces derniers résultats sous-entendent donc que l'infection par l'EBV pourrait être la cause d'un dérèglement immunitaire qui aurait sa part de responsabilité dans l'étiologie de la PR. Ainsi, les anticorps anti-CCP dirigés initialement contre les protéines citrullinées du virus, cibleraient dans un second temps les protéines endogènes du patient par mimétisme moléculaire. La PR apparaîtrait alors comme un syndrome post-infectieux (4). Ces conclusions ne restent cependant à l'heure actuelle à étayer par de plus amples recherches.

1/ 3/ 5/ Facteurs psychologiques

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier qui prédispose à la PR. Cependant, l'apparition de la maladie elle-même ou une poussée peuvent être induites par un important

choc émotionnel (deuil, accident, accouchement...). Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui, comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à un « stress » (4). Notons tout de même que la majorité des PR débutent sans lien avec de tels événements.

2/ Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

La PR se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique. Le mode d'entrée de la pathologie varie grandement d'un patient à l'autre. Cette phase initiale peut durer de quelques mois à quelques années. Ce n'est alors qu'à la phase d'état que la pathologie développe certaines lésions caractéristiques.

2/ 1/ La polyarthrite débutante

La présentation clinique initiale de la PR varie grandement selon les individus. Voici les principales circonstances de découverte de la pathologie par ordre de fréquence (figure 5 ; (4)) :

Oligoarthrite distale	70 %
Polyarthrite aiguë fébrile	20 %
Atteinte rhizomélique	5 %
Rhumatisme intermittent	rare
Monoarthrite	rare
Signes extra-articulaires	rares
Début biologique pur ?	

Figure 5 : Principaux modes de début de la polyarthrite rhumatoïde (4).

Les premiers signes cliniques de la PR débutante sont donc inconstants. Cependant, à l'interrogatoire des patients, il s'agit généralement d'arthralgies d'horaire inflammatoire

maximales le matin. Ces douleurs sont accompagnées d'un enraidissement articulaire qui cède dans la journée après un dérouillage matinal. Les douleurs réapparaissent alors en fin de soirée et pendant la nuit suivante. L'atteinte s'étend pour devenir bilatérale et symétrique. Les principales articulations touchées sont les articulations métacarpo-phalangiennes (ou MCP) et inter-phalangiennes proximales (ou IPP) des mains ainsi que les articulations métatarso-phalangiennes (ou MTP) des pieds. Notons qu'au début de la pathologie, aucune déformation articulaire n'est observable.

Les signes cliniques observés à l'examen du patient varient selon le moment de la journée. A l'examen matinal, les articulations concernées sont douloureuses à la pression et à la mobilisation et peuvent être légèrement tuméfiées avec parfois un aspect des doigts « en fuseau » (figure 6).



Figure 6 : Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment arthrosynovite des inter-phalangiennes proximales (aspect dit fusiforme des doigts) (39).

Il est important de rechercher à ce stade une participation tendineuse très évocatrice du diagnostic de la PR. Les ténosynovites correspondent à l'inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale. Elles peuvent concerner les tendons des chevilles et des pieds mais surtout les extenseurs ou les fléchisseurs des doigts (figure 7). La ténosynovite des fléchisseurs des doigts s'accompagne fréquemment d'un syndrome du canal carpien.

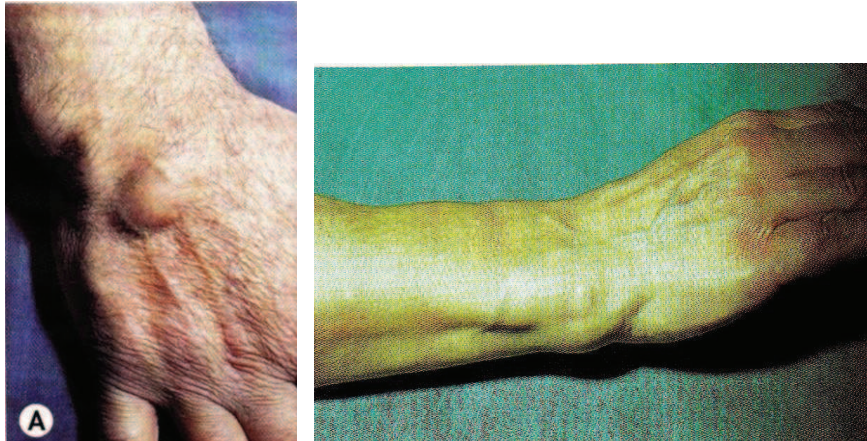


Figure 7 (gauche) : Ténosynovite des extenseurs des doigts (4).

Figure 8 (droite) : Ténosynovite très caractéristique du cubital postérieur (4).

Le cubital postérieur peut aussi être le siège d'une ténosynovite très caractéristique d'une PR débutante (figure 8).

Ces signes locaux s'accompagnent parfois d'une altération de l'état général, d'une fébricule, d'un amaigrissement ou encore d'une asthénie.

Précisons également que près de 20% des PR débutent selon un tableau de polyarthrite aiguë fébrile qui évoque généralement un état infectieux pouvant poser des problèmes de diagnostics différentiels avec certaines maladies bactériennes ou virales.

De plus, bien que rare, il est important de souligner que certains cas de PR ont un début biologique pur donc sans signe clinique. Cette possibilité est évoquée par la découverte chez des sujets sains donneurs de sang de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-CCP ou des deux. Un pourcentage non négligeable de ces patients développerait alors une PR avec signes cliniques dans les années suivant la découverte de ces auto-anticorps.

2/ 2/ La polyarthrite en phase d'état

La phase initiale de la PR est de durée variable. Elle peut aller de quelques mois à quelques années. La PR rentre alors dans sa phase d'état marquée par des atteintes articulaires caractéristiques souvent fixes, bilatérales et symétriques devenant progressivement déformantes, destructrices et invalidantes. Notons tout de même que près de 30% des patients atteints de PR ne présenteront pas de déformation articulaire ni

d'anomalie radiographique même en phase d'état. Ces atteintes articulaires peuvent s'accompagner d'autres manifestations tendineuses et/ou extra-articulaires.

2/ 2/ 1/ Manifestations articulaires

A la phase d'état, les synovites chroniques se manifestent par des tuméfactions articulaires à l'origine des érosions et déformations. La PR évolue par poussées successives, parfois déclenchées par des facteurs extérieurs, entrecoupées de phases de rémission incomplètes. Chaque poussée entraîne une aggravation des lésions préexistantes et souvent l'apparition de nouvelles localisations articulaires. Ainsi, dans certaines formes sévères de PR, la succession des poussées et des atteintes articulaires amènent à un handicap fonctionnel cumulatif important.

Cette pathologie peut concerner toutes les articulations du corps. Cependant, le rachis dorsal, le rachis lombaire et les articulations sacro-iliaques ne sont que très rarement atteintes. A l'inverse, les mains et les pieds sont les articulations les plus fréquemment touchées par la maladie (figure 9).

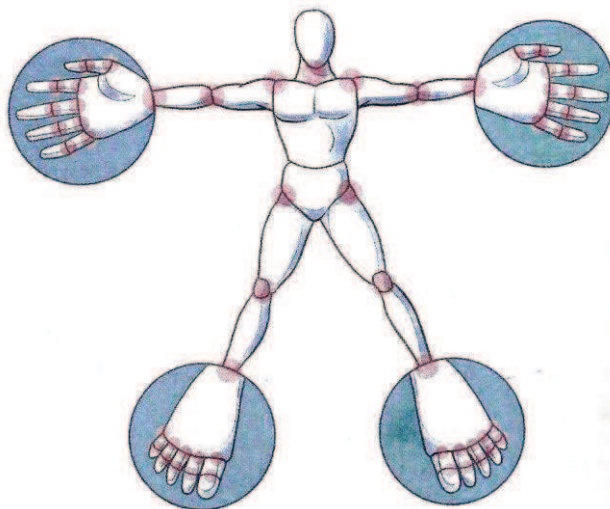


Figure 9 : Topographie des lésions de la polyarthrite rhumatoïde (11).

2/ 2/ 1/ 1/ Atteintes des mains

L'atteinte des mains est la plus fréquente (90% des PR) et souvent la déformation inaugurale de la pathologie. Les déformations des doigts sont très variables mais souvent invalidantes.

Déviaton cubitale des doigts :

Cette déformation caractéristique correspond à la déviation des quatre derniers doigts vers le bord cubital de la main d'où son appellation de déviation « en coup de vent ». Elle touche généralement la main dominante. Cette déviation cubitale est principalement liée à l'atteinte inflammatoire des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) des deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts. Initialement réductible, cette atteinte n'est alors que décelable par un mauvais enroulement de l'index qui recouvre légèrement le bord du majeur lors de la flexion (figure 10). C'est à cette phase qu'un appareillage de repos peut permettre de freiner l'évolution de la déviation cubitale. La déformation se fixera ultérieurement pour devenir totalement irréductible (figure 11).



Figure 10 (gauche) : Déviation cubitale réductible, mauvais enroulement de l'index en flexion (4).

Figure 11 (droite) : Déviation du « pouce en Z » - synovite des MCP avec subluxation et déviation en coup de vent cubital des doigts (39).

La gêne fonctionnelle résultant de cette déviation est variable d'un patient à l'autre. Elle est presque systématiquement associée à des atteintes des poignets et à diverses déformations des doigts. Notons toutefois qu'il n'y a pas de corrélation entre l'importance des déformations et la fonction de la main.

Autres déformations des doigts :

Plusieurs autres déformations des doigts peuvent toucher les patients. Moins fréquentes que la déviation « en coup de vent », elles sont néanmoins souvent invalidantes (figure 12). Dans la majorité des cas, une rééducation adaptée et le port d'un appareillage de repos permettent d'éviter l'enraidissement du doigt touché et la fixation définitive de la déformation. Certains patients présentent plusieurs types de déformations sur la même main compliquant considérablement leurs prises en charge.

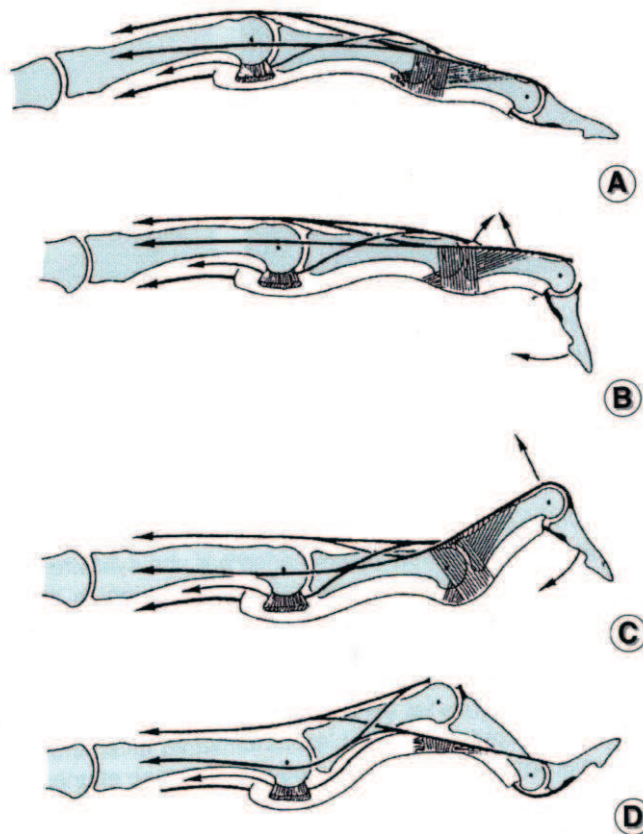


Figure 12 : Mécanismes des déformations des doigts (4) :

A : balance tendineuse normale ; B : doigt « en maillet » ; C : doigt « en col de cygne » ; D : déformation « en boutonnière ».

- Déformation « en boutonnière » (figure 12 D) :

Cette déformation intéresse surtout les quatrième et cinquième doigts. Elle est la plus fréquente chez les polyarthritiques puisqu'elle touche entre 36 et 60% des patients. Cette atteinte résulte d'une flexion de l'inter-phalangienne proximale suivie d'une hyperextension de l'inter-phalangienne distale.

- Déformation « en col de cygne » (figure 12 C) :

Elle est moins fréquente que la première (14 à 30% des patients) mais bien plus grave. En effet les conséquences fonctionnelles sont catastrophiques puisque le patient perd presque toute possibilité de préhension. Cette déformation touche particulièrement l'index et le majeur. Elle correspond à une hyperextension de l'inter-phalangienne proximale et une flexion de l'inter-phalangienne distale.

- Déformation « en maillet » ou « en marteau » (figure 12 B) :

Cette déformation correspond à une flexion permanente de l'inter-phalangienne distale. Elle ne touche qu'environ 5% des patients et n'implique pas une gêne fonctionnel très importante.

- Atteinte du pouce :

Les atteintes des pouces sont fréquentes au cours de la PR (59% des patients), particulièrement la déformation du « pouce en Z » et dans une moindre mesure le « pouce adductus ». Ces deux types de déformation entraînent une gêne fonctionnelle importante car elles diminuent grandement la capacité de préhension du malade.

La déformation du « pouce en Z » évolue progressivement pour aboutir à une flexion de la métacarpo-phalangienne (MCP) et une hyperextension de l'inter-phalangienne du pouce (figure 11 et 13). Cette atteinte est fréquemment associée à une déviation cubitale des doigts éloignant encore l'index du pouce réduisant donc d'autant plus la capacité de préhension.

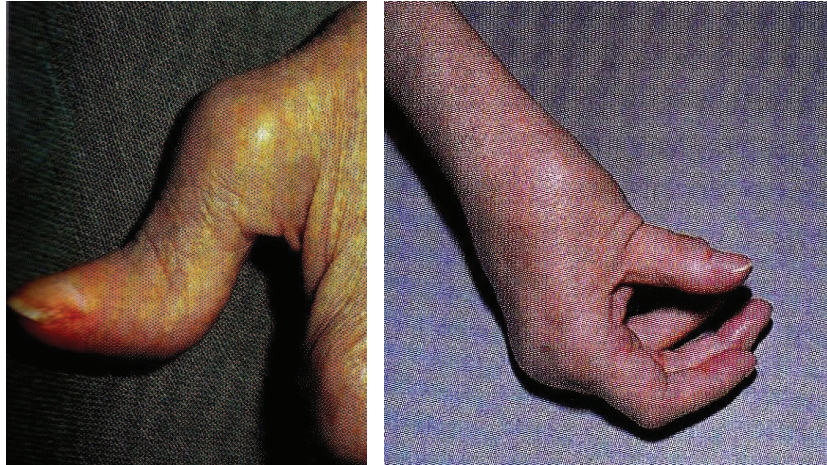


Figure 13 : Déformation du « pouce en Z » (4).

Figure 14 : Déformation dite du « pouce adductus » (4).

La déformation du « pouce adductus » est plus rare que la précédente mais tout aussi invalidante dans sa forme sévère. Cette atteinte est secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne qui entraîne une luxation en adduction de l'ensemble du pouce sous l'effet de l'adducteur de ce dernier (figure 14).

2/ 2/ 1/ 2/ Atteintes des poignets

Les altérations articulaires des poignets sont très fréquentes au cours de la PR (près de 90% des cas) et fréquemment associés à des signes radiologiques (50% des malades). Ces déformations articulaires peuvent être de deux types, souvent associés entre eux et aux atteintes des doigts vues précédemment.

L'atteinte radio-cubitale inférieure ou radio-ulnaire distale :

Elle correspond à une luxation dorsale de la tête cubitale dite « en touche de piano ». Cette déformation fréquente et précoce au cours de la PR est responsable d'une tuméfaction chronique de la face dorsale du poignet (figure 15).



Figure 15 : Luxation de la tête cubitale avec saillie des MCP (42).

L'atteinte radio-carpienne :

Elle entraîne quant à elle une instabilité douloureuse du poignet et peut aboutir à une luxation du carpe avec un poignet déformé dit « en dos de chameau ». Cet aspect s'explique par la tuméfaction de la synovite chronique du poignet (première bosse) et la tuméfaction des MCP (deuxième bosse) (figure 16).

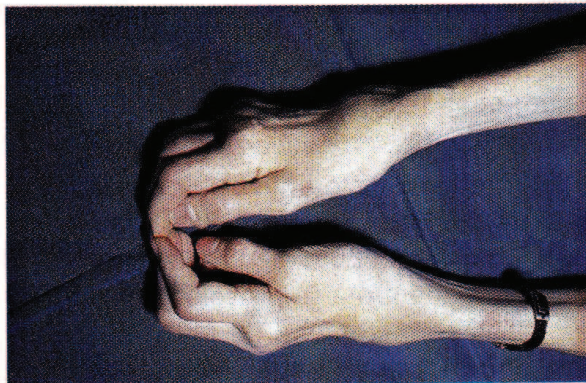


Figure 16 : Aspect en dos de chameau avec luxation de la tête cubitale (4).

L'atteinte radio-carpienne peut être responsable d'une limitation plus ou moins importante des mouvements de flexion et d'extension du poignet. La prescription précoce d'un appareillage de repos adapté peut prévenir cette déformation.

2/ 2/ 1/ 3/ Atteintes des pieds

Près de 90% des patients souffrant de PR présentent des atteintes articulaires au niveau des pieds. Ces lésions sont très précoces, parfois même inaugurales. Malgré le port

d'orthèses adaptées, ces manifestations entraînent progressivement d'importants troubles de la marche et un handicap parfois majeur.

L'atteinte la plus caractéristique concerne l'avant-pied. Elle est provoquée par la synovite des articulations métatarso-phalangiennes. La luxation de la première phalange des orteils est très douloureuse et peut entraîner une déformation en griffe de ces derniers (figure 17 B). Ces lésions aboutissent à un avant-pied plat et au développement de durillons plantaires situés le plus souvent sous la tête des deuxième, troisième et quatrième métatarsiens (figure 17 A). De plus ces durillons sont des portes d'entrée microbienne dangereuses notamment pour les patients porteurs de prothèse de hanche ou de genou.

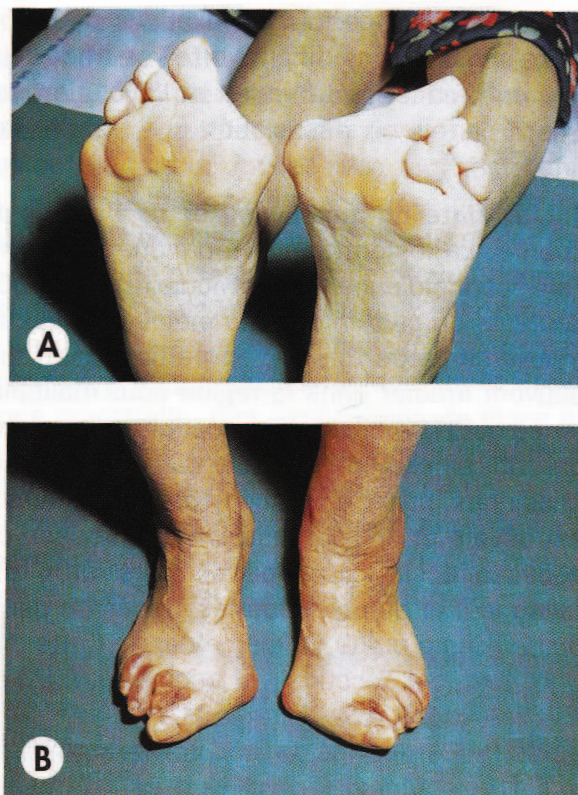


Figure 17 : Atteintes des pieds chez les patients atteints de PR (4) :
A : Avant-pieds plats triangulaires avec durillons d'appui ; B : Griffes des orteils.

L'avant-pied plat se complique fréquemment avec un hallux valgus et un quintus varus (déviation du cinquième orteil en dedans) (figure 17 A). L'enraidissement progressif de l'avant-pied pose également de nombreuses difficultés aux patients pour se chausser.

Les atteintes du médio-pied et de l'arrière-pied sont beaucoup moins fréquentes. Elles se traduisent généralement par des arthrites talo-naviculaire et sous-talienne douloureuses nécessitant parfois une arthrodèse.

2/ 2/ 1/ 4/ Autres atteintes articulaires

Toutes les articulations du corps peuvent présenter les synovites chroniques et les érosions osseuses caractéristiques de la PR. Les articulations, autres que celles décrites précédemment, sont moins systématiquement concernées par la pathologie et leurs lésions n'entraînent que plus rarement un handicap fonctionnel important.

Atteintes des genoux :

Plus de la moitié des patients souffrent d'atteinte des genoux se manifestant par des épanchements articulaires et un risque de dislocation capsulo-ligamentaire et de désaxation. Une particularité des genoux polyarthritiques est l'apparition d'un kyste de Baker de taille variable, peu douloureux mais pouvant entraîner s'il est volumineux une gêne mécanique à la flexion et un œdème du membre inférieur (figure 18).



Figure 18 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker (4).

La principale complication de ce kyste est sa rupture spontanée. Bien que d'excellent pronostic et le plus souvent sans gravité, ces ruptures présentent un tableau clinique semblable à celui d'une phlébite de la jambe. Dans de telles circonstances, l'examen radiographique de profil est indispensable afin d'écartier la possibilité d'une rupture d'un kyste de Baker.

Atteintes des épaules :

Les épaules sont touchées dans au moins 60% des cas. Les lésions sont multiples et complexes. Elles concernent notamment l'articulation scapulo-humérale. Ces arthropathies de l'épaule se manifestent par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire évoluant, sans prise en charge, vers un enraidissement des épaules responsable d'une gêne fonctionnelle majeure. De plus ces lésions peuvent être à l'origine de dorsalgies chroniques.

Atteintes du rachis cervical :

Les atteintes du rachis cervical concernent également environ 60% des patients avec toutefois une préférence pour les PR érosives et anciennes. Les principales lésions sont alors l'arthrite occipito-atloïdienne et surtout l'arthrite atloïdo-axoïdienne. L'atlas (C1) étant la première vertèbre cervicale sous l'os occipital tandis que l'axis est en deuxième position (C2). Les plus fréquentes des manifestations cliniques sont alors des cervicalgies hautes, une limitation douloureuse des mouvements de rotation et une antépulsion de la tête. Le risque principal de ces lésions est la luxation atloïdo-axoïdienne antérieure pouvant aboutir à une compression médullaire fréquemment mortelle avec signes neurologiques. L'exploration par IRM permet d'apprécier ce risque neurologique et d'aider, si nécessaire, à la décision d'une intervention neuro-chirurgicale.

Atteintes des coudes :

Touchant près de 50% des patients, ces atteintes ne réduisent généralement la capacité d'extension du bras que de quelques degrés.. Ce n'est qu'en cas d'arthrite sévère du coude que les mouvements seront douloureux et très limités.

Atteintes des hanches :

La coxite rhumatoïde est relativement rare (15% des cas) et survient souvent tardivement, une fois les autres articulations déjà très atteintes. De plus elle n'est souvent décelée qu'une fois les dégâts radiographiques de la hanche très avancés. Quand elle s'avère symptomatique, cette atteinte nécessite fréquemment une intervention chirurgicale.

Atteintes des chevilles :

Les atteintes des chevilles entraînent une gêne aux mouvements de flexion dorsale et plantaire du pied ainsi que des difficultés à la marche. Cependant ces atteintes ne surviennent que dans 5 à 9% des cas de PR. Les douleurs articulaires aux niveaux des chevilles sont plus souvent liées à des atteintes des pieds et particulièrement de l'articulation talo-naviculaire.

Atteintes de l'articulation temporo-mandibulaire :

Bien que très fréquente (80% des patients), elle se limite dans la grande majorité des cas à des douleurs lors de la mastication. Notons qu'une discordance entre l'importance des lésions radiographiques et la rareté de la gêne fonctionnelle est fréquemment observée.

2/ 2/ 2/ Manifestations tendineuses

Nous l'avons vu précédemment, les ténosynovites sont très évocatrices de la PR. A l'inverse de la phase initiale de la PR, elles sont quasiment constantes en phase d'état. La survenue et la fréquence de ces manifestations s'expliquent par la similitude histologique entre la synoviale et les gaines péri-tendineuses. Les gaines tendineuses sont donc le siège des mêmes mécanismes physiopathologique que les membranes synoviales des articulations. Encore une fois, rappelons l'importance des ténosynovites inauguraux dans le diagnostic précoce de la PR. Ces ténosynovites concernent principalement les mains, les pieds et les chevilles.

Au niveau de la main, il est souvent constaté une ténosynovite des extenseurs des doigts (figure 19), du cubital postérieur très évocatrice (figure 8) ou encore des fléchisseurs des doigts pouvant alors intéresser le canal carpien.

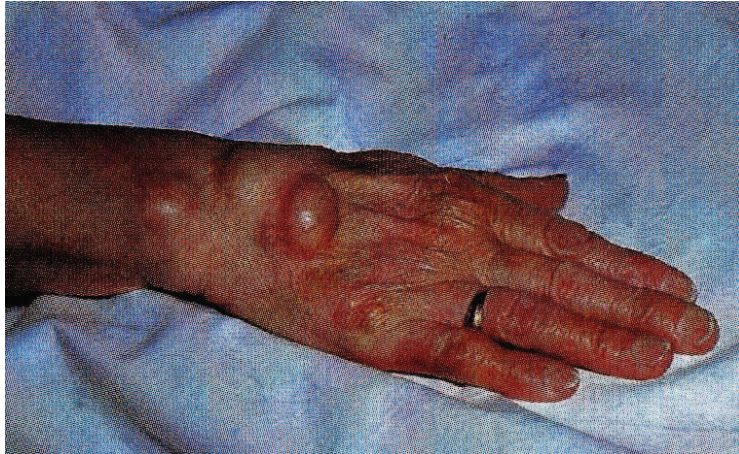


Figure 19 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs avec luxation de la tête cubitale (4).

Selon sa nature et sa localisation, la ténosynovite pourra présenter différentes caractéristiques (ténosynovite nodulaire, exsudative, empâtement de la peau...). Précisons que ces manifestations tendineuses peuvent être responsables d'un handicap fonctionnel et cela même en l'absence de lésions articulaires. Le diagnostic et la prise en charge rééducative précoce des ténosynovites sont donc indispensables pour limiter l'enraidissement des doigts.

Aux niveaux des pieds et des chevilles, les mécanismes tendineux mis en jeu sont les mêmes. Ils concernent alors le plus souvent les péroniers latéraux, les jambiers postérieurs et antérieurs ainsi que les extenseurs des orteils.

Les ténosynovites peuvent dans près de 25% des cas se compliquer d'une rupture tendineuse. Elles sont généralement spontanées et peuvent passer inaperçues quand les articulations sont déjà très déformées. Les plus fréquentes sont les ruptures successives des extenseurs des doigts en commençant par le cinquième doigt. Ces phénomènes sont dus d'une part aux ténosynovites chroniques mais aussi aux érosions osseuses pouvant créer des spicules osseuses (petites protubérances osseuses). Dans l'exemple des extenseurs des doigts de la main, le tendon du pouce frotte sur la tête ulnaire érodée jusqu'à sa rupture. Ceci permet alors au tendon voisin (celui du quatrième doigt) de venir prendre sa place et à son tour se rompre sur cette saillie osseuse et ainsi de suite.

2/ 2/ 3/ Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires confirment le caractère systémique de la PR. Elles sont inconstantes et très variables (figure 20). Ces manifestations concernent principalement les PR érosives, anciennes et fortement séropositives. De plus, les hommes semblent en souffrir plus fréquemment que les femmes.

Organe	Manifestation	Fréquence
Signes généraux	Fièvre Asthénie Anorexie Amaigrissement	20-25 % Lors des poussées Lors des poussées Lors des poussées
Tendons	Ténosynovites	Presque constantes
Tissus sous-cutanés	Nodules rhumatoïdes	10-20 %
Organes hématopoïétiques	Anémie Hyperplaquettose Adénopathies Splénomégalie Cytopénies médicamenteuses	20-30 % 12-33 % 20-30 % 6,5 - /variable
Système nerveux périphérique	Polyneuropathies ischémiques Syndrome canalaire compressif	1 % Rare
Système nerveux central	Compression médullaire par luxation C1-C2	
Muscles	Amyotrophie Myosite Atteinte iatrogène	Fréquente Rare Rare
Poumons	Dilatation des bronches Pleurésie Fibrose interstitielle diffuse Nodules rhumatoïdes Syndrome de Caplan-Colinet Bronchiolite Pneumopathie médicamenteuse	5-30 % 2-4 % (40 %)* 1-5 % 0,4 % Rare Rare Rare
Cœur et vaisseaux	Péricardite Lésions valvulaires spécifiques Myocardite Vascularite	2-10 % (40 %)* 3 % Rare 1 % (25 %)*
Ceil	Syndrome de Goujerot-Sjögren Sclérite ou épisclérite	20-25 % 2-5 %
Amylose	5 %	(14-26 %)*

* Les fréquences indiquées entre parenthèses correspondent à des données autopsiques.

Figure 20 : Liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de la PR

(5).

Ces manifestations extra-articulaires participent considérablement à la mortalité des patients polyarthritiques puisque certaines d'entre elles mettent en jeu le pronostic vital comme par exemple la vascularite nécrosante, la péricardite, ou encore la fibrose pulmonaire.

Les vascularites correspondent à des inflammations de la paroi des vaisseaux sanguins. Au cours de la PR, elles peuvent toucher les vaisseaux de tout type et de toutes tailles. Les causes exactes de leurs déclenchements demeurent inconnues mais elles semblent entre autres liées à la présence de dépôts de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux et à l'intervention d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales. Les vascularites liées à la PR sont de natures variables, elles peuvent se manifester par des micro-infarctus péri-unguéaux bénins, des rashes érythémateux voire même des ulcérations cutanées sévères.

Précisons que le syndrome de Gougerot-Sjögren dit « syndrome sec », est associé à la PR dans 20 à 30% des cas. Il se caractérise par une xérophtalmie (diminution des sécrétions lacrymales) et une xérostomie (diminution des sécrétions salivaires). Précisons que ce syndrome n'est pas à proprement parlé une manifestation de la PR mais réellement une pathologie auto-immune différente de celle-ci. Cette pathologie d'origine inconnue se traduit par une inflammation du système glandulaire principalement salivaire et lacrymal. Quand il survient plusieurs années après la PR, on parle de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. A l'inverse, quand il survient chez des patients sains indépendamment de toute autre pathologie, il est qualifié de « primitif » et se manifeste alors souvent de façon plus sévère.

3/ Du diagnostic au pronostic de la polyarthrite rhumatoïde

3/ 1/ Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

Le diagnostic de la PR doit être le plus précoce possible. En effet, il est toujours important pour le patient et son entourage de pouvoir nommer précisément sa pathologie mais un diagnostic précoce présente aussi et surtout un intérêt majeur pour la prise en charge thérapeutique de la pathologie. L'inflammation étant réversible au début de la PR, la mise en place d'un traitement pendant cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est déterminante pour prévenir et ralentir l'évolution de la maladie et les lésions ostéo-articulaires qui en découlent.

La démarche diagnostic de la PR doit amener le praticien à remplir trois objectifs majeurs :

- Reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR.
- Éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini.
- Rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique destructive.

Tandis que le diagnostic de la PR en phase d'état est relativement aisé tant les déformations articulaires sont caractéristiques, celui de la PR débutante est un diagnostic d'élimination difficile de part les multiples modes d'entrée dans la maladie et la variabilité des premiers symptômes. De plus, de nombreux rhumatismes inflammatoires évoluant en quelques mois vers une guérison spontanée peuvent présenter un tableau clinique tout à fait similaire à celui de la PR débutante. Face à ces difficultés, le praticien peut-être partagé entre la mise en place rapide d'une stratégie thérapeutique contraignante et parfois

inadaptée pour le patient et une attitude attentiste risquant d'être préjudiciable si le rhumatisme s'avère être une véritable PR puisque les lésions seront installées avant l'instauration du traitement.

En pratique, l'HAS recommande de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour établir le diagnostic de PR débutante et ainsi éviter son évolution vers une forme érosive. Si l'interrogatoire du patient permettra de d'orienter le praticien en précisant les circonstances d'apparition des symptômes ainsi que les antécédents familiaux, le diagnostic reposera principalement sur les résultats des examens cliniques, biologiques et radiologiques.

3/ 1/ 1/ Signes cliniques

Nous l'avons vu précédemment, les signes cliniques au début de la PR sont très variables. Ce sont néanmoins les principaux arguments que le médecin a à sa disposition pour poser son diagnostic. Rappelons que le tableau le plus courant associe :

- des douleurs poly-articulaires inflammatoires avec gonflement articulaire ou synovite.
- une raideur matinale avec dérouillage progressif.
- une douleur s'atténuant à l'exercice et réapparaissant avec le repos.
- une atteinte articulaire plutôt bilatérale et symétrique épargnant les sacro-iliaques, le rachis dorso-lombaire et dans la majorité des cas la paroi thoracique antérieure.

Le diagnostic de PR, selon les recommandations de la HAS, sera d'autant plus probable que les signes suivants sont présents (43) :

- une raideur matinale supérieure à 30minutes.
- une durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 semaines.
- une arthrite touchant au moins 3 articulations.
- une arthrite touchant les poignets ou les métacarpo-phalangiennes et les inter-phalangiennes proximales des mains.

- une douleur à la pression des métatarso-phalangiennes.
- une atteinte symétrique.

L'apparition des lésions érosives articulaires caractéristiques, souvent après quelques mois de suivi, viendra confirmer le bien fondé du diagnostic. Rappelons toutefois que l'absence de signes cliniques articulaires ne suffit pas pour autant à éliminer le diagnostic de PR puisque certaines d'entre elles ont un début biologique pur.

3/ 1/ 2/ Signes biologiques

Devant un tableau clinique évoquant une PR, certains examens biologiques doivent être systématiquement réalisés. Ils pourront alors apporter du poids en faveur du diagnostic d'une PR ou au contraire d'une autre pathologie. Ainsi, il doit être effectué un bilan sanguin, certaines analyses immunologiques et un examen du liquide synovial. Ces variations biologiques sont inconstantes surtout au début de la pathologie en effet, certains patients présenteront tout au long du développement de leur maladie des bilans biologiques normaux.

3/ 1/ 2/ 1/ Bilan sanguin

Selon les recommandations de la HAS (43), ce bilan devra au minimum :

- rechercher l'existence d'un syndrome inflammatoire par mesure de la vitesse de sédimentation ou VS et le dosage de la protéine C ou CRP.
- rechercher une variation de la numération de la formule sanguine (NFS).
- rechercher une élévation des transaminases hépatiques.

Dans 90% des cas, le bilan sanguin mettra en évidence un syndrome inflammatoire par une augmentation de la VS supérieure à 20mm à la 1^{ère} heure et une CRP supérieure à 10 mg/L. Précisons toutefois, que la présence d'une inflammation n'est absolument pas spécifique de la PR. La NFS pourra révéler dans près d'un tiers des cas une hyperthrombocytose inflammatoire et plus rarement une anémie, une leucocytose ou encore une leucogranulopénie. Ces variations n'étant pas spécifiques de la PR, elles ne permettent ni d'affirmer le diagnostic ni de l'écarter en cas de bilan sanguin normal. Les transaminases seront dosées afin d'écarter toute atteinte hépatique par exemple secondaire à une hépatite virale.

En cas de contexte clinique particulier ou dans un second temps pour écarter les suspicions d'une autre pathologie, il pourra être demandé par exemple une hémoculture, une électrophorèse des protéines sériques ou encore certaines sérologies virales et parasitaires.

3/ 1/ 2/ 2/ Analyses immunologiques

Au stade de PR débutante, les analyses immunologiques n'apportent pas toujours les résultats escomptés. En effet, les auto-anticorps recherchés n'apparaissent généralement qu'après 6 mois à 1 an d'évolution de la maladie.

Un bon marqueur immunologique utilisé pour le diagnostic d'une pathologie doit avoir une spécificité et une sensibilité les plus fortes possibles :

- la spécificité est très recherchée puisqu'elle détermine le pourcentage de certitude avec lequel il est possible d'affirmer qu'il s'agit de telle pathologie et pas d'une autre. La spécificité est donc la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand la pathologie n'est pas présente. Ainsi une spécificité de 90% pour la PR signifie que si ce marqueur est détecté chez un patient, il a 90% de risques d'être atteint de la PR et 10% de chance que ce soit une autre pathologie ou qu'il soit un patient sain positif.
- la sensibilité d'un marqueur quant à elle, estime en pourcentage la proportion des malades atteints par une pathologie donnée qui présente ce marqueur. C'est-à-dire que la sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif quand la maladie est présente. Par exemple, une sensibilité de 60% pour la PR signifie que 60 malades atteints de PR sur 100 présentent ce marqueur et donc que les 40 restants souffrent de PR mais n'exprime pas ce marqueur.

Dès lors, il est clair que ces deux notions sont indissociables pour juger de l'efficacité d'une analyse immunologique. Un anticorps spécifique d'une pathologie ne sera utile pour son diagnostic que s'il est exprimé par une grande proportion de malade et donc que sa sensibilité sera importante. Inversement, un anticorps exprimé systématiquement par les malades mais qui n'est en rien spécifique d'une pathologie précise n'aura pas d'intérêt diagnostic.

Dans le cadre de la PR et de son diagnostic, les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le tableau suivant avec leurs sensibilités et spécificités respectives (figure 21) :

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10 %	70-85 %	65-85 %	Oui	Non
FR IgA	5 à 10 %	60-80 %	60-80 %	Oui	Non
Anticorps antifilagrine	1 %	36-55 %	90-99 %	Oui	Non
Antipérimucléaires	3 %	40-90 %	73-90 %	Oui	Non

Figure 21 : Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps antifilagrine ou antiprotéine citrullinée et antipérimucléaires au cours de la PR (4).

La HAS recommande au minimum la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR), des anticorps antifilagrine (ou antiprotéine citrullinée) et des anticorps antinucléaires (43). Ces derniers seront dosés pour écarter un diagnostic différentiel. Les anticorps antinucléaires ne doivent pas être confondus avec les anticorps antipérimucléaires.

Les facteurs rhumatoïdes ou FR :

Les FR sont des anticorps, le plus souvent IgM (immunoglobuline M) mais parfois IgA, IgG, IgD ou encore IgE. Ils sont dirigés contre des immunoglobulines IgG humaines ou animales.

Les FR sont synthétisés par les plasmocytes de la synoviale. Physiologiquement, ils sont soupçonnés de jouer des rôles dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'élimination des complexes immuns et des bactéries. Dans le cadre de la PR, les FR sont surtout impliqués dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et dans le

développement de certaines manifestations extra-articulaires notamment les vascularites rhumatoïdes.

La détection des FR se fait aujourd'hui par néphélométrie laser ou par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La technique ELISA a en outre l'avantage de pouvoir mettre en évidence les différents isotypes de FR (IgM, IgG, IgA...).

Les FR sont détectés dans 70 à 80% des PR de l'adulte mais de façon retardée. En effet ils n'apparaissent généralement que 6 mois à 1 an après le déclenchement de la maladie. Près d'un patient sur deux ne présentera pas de FR dans les 6 premiers mois de sa maladie. Une PR présentant des FR est dite « séropositive » par opposition aux PR « séronégatives » dans lesquelles ils sont absents. Il est important de préciser que la détection de FR n'est pas synonyme de PR, ces anticorps sont en effet présents dans de nombreuses pathologies et parfois même chez des sujets sains (spécificité de 65 à 85% environ). Le taux de FR évolue peu au cours de la PR, une forte concentration dès le début de la maladie est de mauvais pronostic qui plus est s'il s'agit majoritairement de FR de type IgA.

Il semble particulièrement intéressant de rechercher conjointement les FR de type IgM et IgA dans les PR débutantes puisque la valeur prédictive positive de cette combinaison serait de l'ordre de 94% contre 80% pour chaque isotype pris séparément.

Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti-CCP :

Autrefois appelé anticorps anti-kératine ou anti-stratum corneum selon les leurs cibles biologiques supposées, ces anticorps font en fait tous partis de la famille des anticorps antifillagrines. Dans les années 2000, des chercheurs mettent en évidence que les résidus spécifiques reconnus par ces anticorps sont en fait des résidus citrullinés de la fibrine. Il semblerait donc que ces anticorps anti-CCP ciblent au niveau de la synoviale rhumatoïde les chaînes α et β déiminées de la fibrine. Les anticorps anti-CCP sont aujourd'hui détectés par technique ELISA.

L'intérêt de ces anticorps est leur très grande spécificité (entre 90 et 99%) pour la PR. De plus ils peuvent être fréquemment exprimés avant les FR et parfois avant même le début des symptômes (44). Cependant, ils ont un inconvénient majeur qui est leur manque de sensibilité (35 à 55% environ). Ainsi près d'un patient sur deux atteint de PR n'exprimera jamais ces anticorps. Les anticorps anti-CCP présentent aussi une valeur pronostic importante et constituent un facteur prédictif de la progression radiographique (45).

Les anticorps antinucléaires :

La recherche des anticorps antinucléaires (ACAN) doit être systématique devant une PR débutante. Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR et alors souvent à un taux relativement faible. Les PR présentant des ACAN sont généralement séropositives et s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces anticorps sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la PR mais pour éliminer celui d'une maladie lupique. En effet au cours de cette dernière, ils sont très souvent présents et à des taux nettement supérieurs à ceux rencontrés lors des PR. De plus lors d'une maladie lupique, ils sont associés à des anticorps anti-ADN natifs que l'on ne retrouve pas chez les polyarthritiques.

Les autres anticorps :

Plusieurs anticorps peuvent orienter le diagnostic ou aider à évaluer le pronostic de la maladie. Notons qu'il n'y a cependant aucun intérêt à les rechercher systématiquement chez les polyarthritiques. Parmi ces anticorps, citons :

- les anticorps antipérinucléaires qui sont très proches des anticorps anti-CCP en terme de spécificité et sensibilité mais qui nécessitent des techniques de dosages plus complexes.
- les anticorps anti-cytoplasme des granulocytes (ANCA) qui, malgré leur faible sensibilité et faible spécificité, présentent l'intérêt d'être fréquemment associés à des phénomènes de vascularites et de néphropathie.

3/ 1/ 2/ 3/ Examen du liquide synovial et typage génétique

L'examen du liquide synovial peut apporter des arguments dans le diagnostic. Au cours de la PR, ce liquide synovial est inflammatoire et riche en polynucléaires neutrophiles. En cas d'arthrite virale, il sera plus volontiers enrichi en lymphocytes. La biopsie de la

synoviale est un geste relativement simple qui sera effectué en cas de forme mono-articulaire pour éliminer le diagnostic d'une éventuelle arthrite infectieuse.

Le typage génétique avec la recherche des allèles de susceptibilités HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 n'a un intérêt diagnostique que très limité étant donné la fréquence de ces gènes dans la population normale. De plus, il s'agit d'une exploration très onéreuse. Cependant cette recherche semble présenter un intérêt pronostic puisque ces allèles sont associés à des formes plus sévères de PR.

3/ 1/ 3/ Signes radiologiques

Un bilan radiographique (des mains, poignets, pieds et toute autre articulation symptomatique) doit être envisagé dès la première consultation médicale en cas de suspicion de PR. Il servira en outre de référence pour apprécier l'évolution de la maladie. Ces examens rechercheront un œdème des parties molles et une déminéralisation épiphysaire en cas de PR débutante (figure 22).

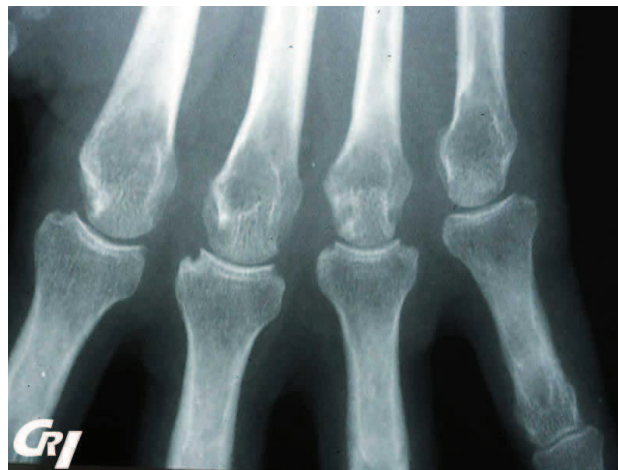


Figure 22 : PR débutante, radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} MCP (39).

Si la PR est déjà évoluée, les radiographies mettront en évidence des érosions caractéristiques et des pincements des interlignes articulaires (figure 23).

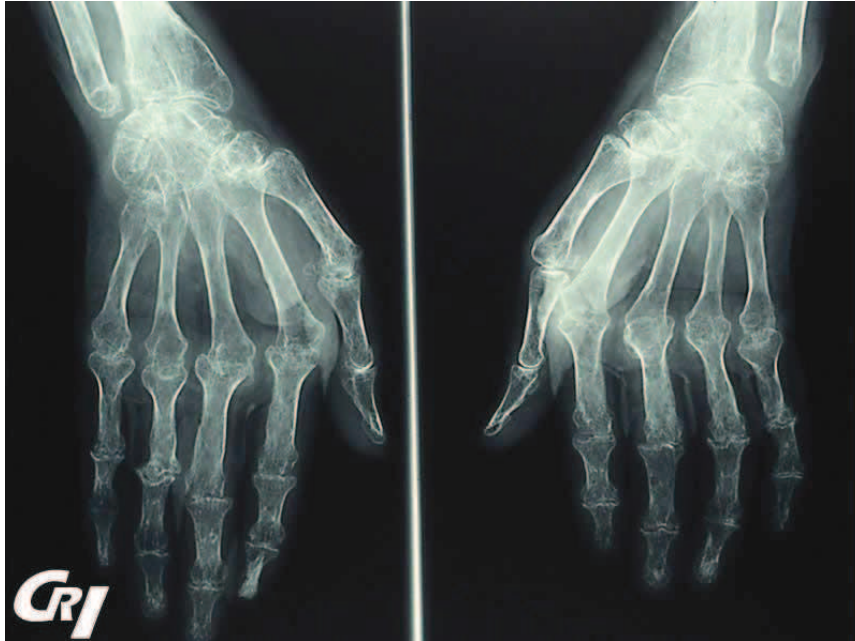


Figure 23 : Aspect radiographique typique d'une PR évoluée ; importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP (39).

Rappelons toutefois que les atteintes articulaires n'étant pas systématiques au cours de la PR, un bilan radiographique normal ne permet pas d'écarter le diagnostic de PR. En cas de doute, il est possible d'avoir recours à l'échographie articulaire ou à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) qui sont plus onéreux mais surtout plus sensibles (notamment pour la mise en évidence des synovites et ténosynovites).

3/ 1/ 4/ Classification de la polyarthrite rhumatoïde

En 1987, l'American College of Rheumatology (ACR) a proposé sept critères de classification de la PR avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 89% (figure 24).

1- Raideur matinale	Dérouillage matinal durant au moins 1 heure avant l'amélioration maximale
2- Arthrite d'au moins 3 articulations	Gonflement simultané d'au moins trois articulations constaté par un médecin. Les 14 groupes articulaires peuvent être les IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles et les MTP.
3- Arthrite touchant la main	Gonflement d'au moins un des groupes articulaires suivants : poignet, MCP, IPP
4- Arthrite symétrique	Atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes articulaires définis au point 2.
5- Nodules rhumatoïdes	Nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses, des surfaces d'extension ou juxta-articulaires.
6- Présence de Facteur rhumatoïde	
7- Signes radiologiques	Anomalies radiographiques typiques de PR sur les clichés de face des mains et poignets avec érosions osseuses ou déminéralisation en bande.

(IPP : InterPhalangiennes Proximales, MCP : MétaCarpoPhalangiennes, MTP : MétaTarsoPhalangiennes)

Figure 24 : Critères de classification de la PR établis par l'ACR en 1987 (11).

L'intérêt de ces critères réside dans la définition d'un profil de malade. Ces critères pouvaient donc permettre un diagnostic pour les PR établies. Toutefois, bien qu'ils permettent une classification des malades par profil, ces critères ACR 1987 ne correspondent pas à la PR débutante et ne peuvent donc pas être utilisés comme critères de diagnostic précoce de la PR. En effet, les nodules rhumatoïdes par exemple sont les témoins d'une PR évoluée tout comme les signes radiologiques qui n'apparaissent généralement qu'après quelques mois d'évolution de la maladie.

Ainsi en 2009, ces critères ont été révisés au congrès de l'ACR. Les nouveaux critères de l'ACR ont été établis à partir de l'analyse de 9 cohortes de PR débutantes représentant 3115 malades. Un consensus a pu être trouvé par les experts afin d'établir une nouvelle liste de critère permettant le diagnostic des PR débutantes (figure 25). Ces derniers viennent donc enrichir le faisceau d'argument clinique, biologique et radiologique permettant le diagnostic de la PR débutante. Notons que ces nouveaux critères ACR 2009 prennent en compte les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie si utiles au diagnostic précoce de la PR que sont les dosages des FR et des anti-CCP. De plus ils ne prennent plus en compte certains critères qui étaient peu sensibles en cas de PR précoce (symétrie des atteintes, nodules rhumatoïdes, atteintes radiographiques). Une PR est définie par un score supérieur ou égal à 6.

Paramètres	Critères	
Sérologie	FR et Anti-CCP négatifs	0
	FR ou Anti-CCP positif (< 3N)	2
	FR et Anti-CCP positifs (> 3N)	3
Syndrome inflammatoire	VS et CRP normale	0
	VS ou CRP augmentée	1
Durée de la maladie	Moins de 6 semaines	0
	Plus de semaines	1
Articulations atteintes	Une grosse articulation	0
	2 à 10 articulations moyennes	1
	1 à 3 petites articulations	2
	4 à 10 petites articulations	3
	Plus de 10 articulations	5

Figure 25 : Nouveaux critères diagnostiques ACR / EULAR 2009 des PR débutantes (11).

Selon une étude réalisée par la Société Française de Rhumatologie, ces nouveaux critères identifient plus de patient comme souffrant de PR que les critères de 1987 mais ils reconnaissent plus difficilement ceux atteints d'oligo/polyarthrites symétriques séronégatives (46). Toujours est-il que ces nouveaux critères permettront probablement une instauration plus précoce d'un traitement de fond pour les patients atteints de PR et donc amélioreront la prise en charge thérapeutique globale des PR débutantes.

3/ 1/ 5/ Problèmes diagnostiques

Nous l'avons vu précédemment, diagnostiquer une PR débutante pose une série de problèmes plus ou moins complexe selon le mode d'entrée dans la maladie. Avant même d'envisager les différents diagnostics possibles, il est nécessaire d'éliminer toute urgence articulaire telles que les mono ou polyarthrite infectieuses et certaines connectivites avec atteintes articulaires qui pourraient compromettre le pronostic vital du patient.

Les différents diagnostics différentiels à évoquer devant un tableau clinique de PR sont résumés ci-dessous (figure 26) :

<p>Monoarthrite Arthrite infectieuse (tuberculeuse) Arthropathie métabolique</p>
<p>Oligo- ou polyarthrite Origine infectieuse : bactérienne, virale ou autre Connectivites : syndrome de Gougerot-Sjögren maladie lupique sclérodemie connectivites mixtes Arthropathies métaboliques : goutte chondrocalcinose Autres rhumatismes inflammatoires : spondylarthropathies pseudopolyarthrite rhizomélisque rhumatismes inflammatoires non classables Arthroses Fibromyalgie</p>

Figure 26 : Principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une PR au début (4).

Le groupe des spondylarthropathies rassemble de nombreuses pathologies pouvant comporter une atteinte articulaire périphérique à type d'oligo-polyarthrite ressemblant à une PR débutante. Les spondylarthropathies sont les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents après la PR. La spondylarthrite ankylosante est généralement caractérisée par une talalgie (atteinte des talons), des manifestations axiales pelviennes, vertébrales et thoraciques. L'examen radiographique peut aussi mettre en évidence une sacroiliite uni ou bilatérale. En cas de suspicion, le typage génétique met en évidence la présence du gène HLA B27 dans près de 90% des cas.

La pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR) apparaît volontiers après la soixantaine et comporte une limitation des épaules, des hanches, des myalgies, une altération de l'état général avec amaigrissement et fièvre dépassant les 38°C. La PPR n'entraîne pas d'anomalie radiographique mais elle est associée à une maladie de Horton dans près de 25% des cas. Le diagnostic avec une véritable PR est très difficile, d'autant plus chez le sujet âgé où la PR débute fréquemment selon un tableau de PR rhizomélisque. En pratique, seul le temps et l'éventuelle apparition de lésions radiographiques permettra de trancher entre la PR et la PPR. Une faible corticothérapie améliore de façon spectaculaire les symptômes de la PPR mais cela ne saurait être un moyen de diagnostic.

Rappelons également que des rhumatismes inflammatoires non classables présentant une symptomatologie similaire à celle de la PR débutante sont fréquents. Si la plupart évolueront vers une rémission spontanée (près de 50%), certains pourront devenir chroniques et même évoluer vers une véritable PR.

3/ 2/ Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde

L'évaluation de la PR est complexe et porte sur de nombreux aspects. Dès le diagnostic posé, il est important de pouvoir évaluer les facteurs pronostics de la maladie afin de prédire au mieux son évolution et d'adapter sa prise en charge. Il est également nécessaire de pouvoir mesurer l'activité clinique et radiographique de la maladie ainsi que d'évaluer son retentissement et ses conséquences sur la qualité de vie du patient. Une telle évaluation permettra de définir une stratégie thérapeutique adaptée au patient, d'assurer son suivi régulier et de moduler sa prise en charge. Ainsi, les différents critères d'évaluation pourront objectiver et quantifier une amélioration, une rémission ou au contraire une aggravation de l'état clinique du patient.

3/ 2/ 1/ Facteurs pronostics

Du fait de la grande hétérogénéité de la PR, les facteurs permettant d'évaluer le pronostic de la maladie doivent être recherchés et identifiés le plus rapidement possible. Ils permettront d'adapter la prise en charge de la pathologie en fonction de sa probable évolution. Les facteurs pronostics sont d'ordre clinique, radiologique, biologique et génétique.

Sur le plan clinique, la maladie sera jugée de moins bon pronostic si elle se déclenche à un âge avancé, chez une femme, avec des manifestations extra-articulaires, suivant un début aigu et avec un nombre élevé d'articulations douloureuses et enflées. Le nombre d'articulations touchées semblent être particulièrement bien corrélé au pronostic de la PR.

Au niveau radiographique, l'existence d'érosions précoces sont en faveur d'une forme sévère de PR associée à des destructions ostéo-cartilagineuses. A moyen terme ceci semble être le meilleur marqueur pronostic (47).

Un mauvais indice de qualité de vie au début de la maladie est souvent corrélé avec un handicap fonctionnel à moyen ou long terme. Les indices de qualité de vie comme le HAQ peuvent donc servir de facteur pronostic.

D'un point de vue biologique, une inflammation persistante et notamment un taux élevé de protéine C-réactive est associée à un caractère érosif ultérieur de la PR. Un important taux de facteurs rhumatoïdes dans le sérum dès le début de la pathologie est aussi signe d'une PR de mauvais pronostic. Les anticorps anti-CCP semblent de la même façon de bons marqueurs pronostics (43).

La présence d'au moins un allèle à risque HLA-DRB1*0401 ou HLA-DRB1*0404 est identifiée dans 96% des PR sévères avec lésions articulaires importantes et / ou manifestations extra-articulaires (48). Le typage génétique présente donc un intérêt pronostic important.

Rappelons aussi que la précocité de la prise en charge thérapeutique est un élément décisif de l'évolution de la pathologie et détermine grandement son pronostic à moyen ou long terme. En effet, le handicap fonctionnel à 5 ans est nettement inférieur pour les patients ayant reçus un traitement dès les 6 premiers mois de leur maladie que pour ceux traités plus tardivement (score HAQ de 0,875 contre 1,375 en moyenne ; 49). Dans cette optique de traitement précoce, les radiographies par IRM sont une aide précieuse puisqu'elles mettent en évidence les érosions dès les premières semaines.

3/ 2/ 2/ Evaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde

Les critères d'évaluation clinique de la PR sont parfaitement codifiés. Ils servent à l'évaluation initiale de la maladie pour l'instauration du traitement mais aussi au suivi du patient (43). Cette évaluation porte sur plusieurs indices qui serviront au calcul de différents scores composites particulièrement utiles pour l'individualisation de la prise en charge du patient.

La conférence de consensus OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) en 1992 a permis de recenser les paramètres utilisés pour apprécier l'activité de la PR et de recommander les plus pertinents en pratique courante (figure 27). Notons que la durée du dérouillage matinal et la présence ou l'absence de manifestations extra-

articulaires ne sont pas retenus mais présentent toujours des intérêts certains dans le suivi de l'activité de la maladie.

	Critères à évaluer	Intérêt (noté sur 10)
1	Nombre de synovites	9,1
2	Impact fonctionnel	9,0
3	Douleur	8,6
4	Nombre d'articulations douloureuses	8,2
5	Évaluation radiographique	8,1
6	Appréciation globale du patient	8,0
7	Protéines de l'inflammation	7,3
8	Appréciation globale du médecin	4,3

Figure 27 : Classement et intérêt des indices de mesure de l'activité de la PR selon la conférence de consensus OMERACT (5).

3/ 2/ 2/ 1/ Evaluations clinique et biologique

Indice articulaire :

L'indice articulaire de Ritchie n'est presque plus employé. Il apprécie la douleur articulaire à la pression de 53 sites articulaires. Un score est donné de « 0 » à « 3 » pour chaque articulation selon la réaction du malade à la pression (0 = pas de douleur ; 1 = douleur à la pression ; 2 = douleur associée à une grimace ; 3 = douleur avec mouvement de retrait).

En clinique courante, à la place de l'indice de Ritchie, le praticien détermine le nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur les 53 mêmes sites articulaires et le nombre d'articulations gonflées ou nombre de synovites (NAG) sur 44 articulations. Pour simplifier, ces critères sont plus généralement établis sur les 28 sites retenus par l'EULAR (The European League Against Rheumatism) (figure 28). La notation est réduite à un système binaire, le praticien note « 1 » s'il y a douleur pour le NAD ou synovite pour le NAG et « 0 » s'il y a absence de l'un ou l'autre.

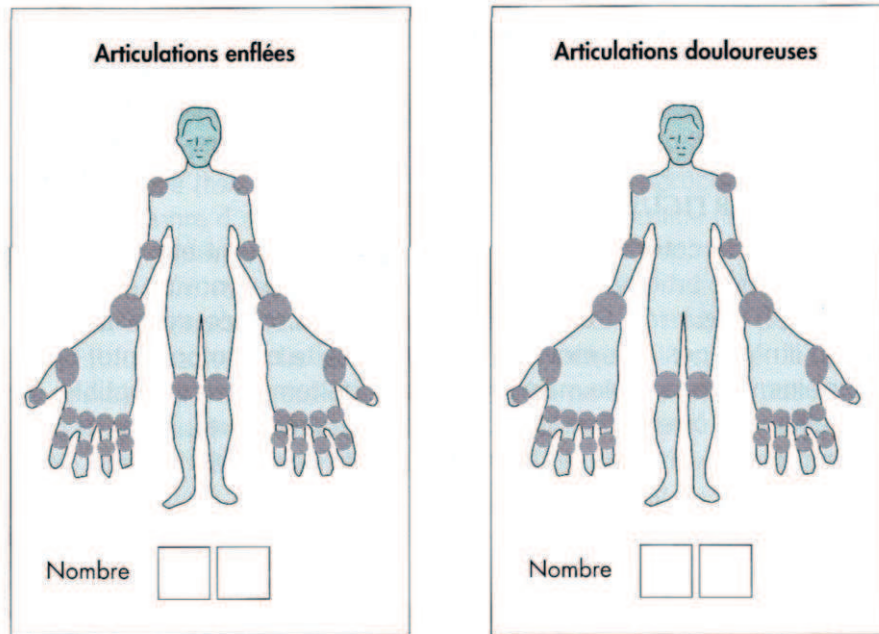


Figure 28 : Evaluation du NAD et du NAG selon les 28 sites articulaires de l'EULAR (4).

Les 28 sites articulaires retenus par l'EULAR sont donc 10 métacarpo-phalangiennes, 8 inter-phalangiennes proximales des mains, 2 inter-phalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 coudes, 2 épaules et 2 genoux.

Appréciation de la douleur par le patient :

La douleur globale du patient est mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle de Hutchinson. Elle se présente sous la forme d'un trait horizontal généralement de 10cm de long allant de l'absence de douleur à une douleur très intense (figure 29). L'échelle est généralement graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100. Le patient doit évaluer sa douleur liée à la PR sur les 48 dernières heures et placer un curseur sur l'échelle à l'endroit correspondant.



Figure 29 : Echelle EVA évaluant la douleur du patient (40).

L'échelle de Likert ou l'échelle verbale simple (EVS) peuvent aussi être utilisées (figure 30). Elles sont graduées de « 0 » pour absence de douleur à « 4 » pour douleur très

intense. De la même manière que pour l'EVA, le patient doit situer son ressenti à l'aide d'un curseur.

0	1	2	3	4
Absence de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur très intense

Figure 30 : Echelle de Likert (40).

Appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient et le médecin :

Cette appréciation se mesure de la même façon que la douleur (figure 31). On peut utiliser une échelle quantitative avec « 0 » qui représente le meilleur état possible (maladie inactive) et « 100 » qui représente la pire situation possible (maladie très active) ou une échelle comportant cinq classes comme l'échelle de Likert allant de « activité nulle » à « activité très importante ». Précisons que l'appréciation de l'activité de la maladie par le médecin doit se faire avant et indépendamment de l'évaluation du patient.



Figure 31 : Echelle EVA évaluant l'activité de la maladie (4).

Evaluation du syndrome inflammatoire :

Le syndrome inflammatoire est un excellent critère pour évaluer l'activité de la maladie. Il conviendra de doser régulièrement la protéine C-réactive et de mesurer la vitesse de sédimentation (VS).

3/ 2/ 2/ 2/ Scores composites

Les scores composites sont les meilleurs moyens de mesurer la variation de l'activité de la PR. Ces scores prennent en compte divers paramètres vu précédemment. Le score ACR, qui sera détaillé plus loin, est principalement utilisé au cours des essais cliniques ou

pour évaluer l'efficacité d'un traitement. A l'inverse, le DAS (Disease Activity Score) et ses dérivés sont utilisés très couramment dans l'évaluation et le suivi clinique de la PR.

Le DAS-28 :

Le DAS mesure un score d'activité de la PR selon les critères européens de l'EULAR. Initialement, il était calculé sur 44 sites articulaires mais pour simplifier son utilisation, le DAS est aujourd'hui établi avec les 28 sites articulaires de l'EULAR. Le DAS-28 est un score composite à 4 variables décrites plus en détail précédemment :

- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur 28.
- Le nombre de synovites (NAG) sur 28.
- L'appréciation globale du patient.
- La vitesse de sédimentation à la première heure.

A partir de ces données, un calcul mathématique permet d'obtenir une valeur comprise entre 0 et 10. Pour faciliter son utilisation courante les NAD et NAG et leur notation binaire ont été retenus à la place de l'indice de Ritchie. La formule mathématique pour calculer le DAS-28 est la suivante (figure 32) :

$$\text{DAS 28} = \frac{0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})} + 0,7 \times \ln \text{VS} + 0,014 \times (\text{appréciation globale du patient})}{10}$$

Figure 32 : Formule mathématique du DAS-28 (50).

Un calculateur automatique est téléchargeable pour les professionnels sur le site internet des créateurs du DAS : <http://www.das-score.nl/>.

L'intérêt du DAS-28 est qu'il peut être utilisé comme critère d'évaluation de l'activité de la maladie, comme critère de rémission mais aussi pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Une nouvelle version du DAS-28 prenant en compte le dosage de la protéine C-réactive à la place de la vitesse de sédimentation a été proposé sous le nom de DAS-28 CRP (51).

Le SDAI et le CDAI :

Le SDAI pour Simplified Disease Activity Index est un indice composite d'activité de la PR, simplifié et destiné à la pratique clinique puisqu' il ne dépend pas d'une formule mathématique complexe. En effet, il correspond à la somme des valeurs associées à chacun des critères pris en compte. Ces critères sont les suivants :

- Le nombre de synovites sur 28.
- Le nombre d'articulations douloureuses sur 28.
- L'appréciation globale de l'activité par le patient de 0 à 10 sur une EVA.
- L'appréciation globale de l'activité par le médecin de 0 à 10 sur une EVA.
- Le dosage de la CRP en mg/dl.

Le CDAI ou Clinical Disease Activity Index est calculé de la même manière que le SDAI à l'exception près qu'il ne prend pas en compte l'évaluation biologique du syndrome inflammatoire. En ne tenant pas compte du dosage de la CRP, l'avantage du CDAI est qu'il peut être calculé rapidement en consultation avant même l'obtention des résultats d'analyse sanguine nécessaire pour le dosage de la CRP.

3/ 2/ 2/ 3/ Evaluation radiographique

Les radiographies simples suffisent pour le suivi de la PR. Bien que cela soit d'ordinaire réservé aux essais cliniques, des indices validés et fiables existent pour les

analyser. Ce sont des scores quantitatifs destinés à évaluer les destructions ostéo-cartilagineuses (érosions osseuses et pincements articulaires). Ce sont principalement l'indice de Sharp et l'indice de Sharp modifié ou l'indice de Larsen qui sont utilisés.

Indice de Sharp :

Le score de Sharp étudie les articulations des mains et des poignets (figure 33). 17 sites articulaires ont été retenus pour noter l'érosion et 18 pour le pincement articulaire (52). Pour chaque site, une note d'érosion (entre 0 et 5) et une note de pincement articulaire (entre 0 et 4) est attribuée. Le score global de l'indice de Sharp est la somme des scores d'érosions et de pincements.

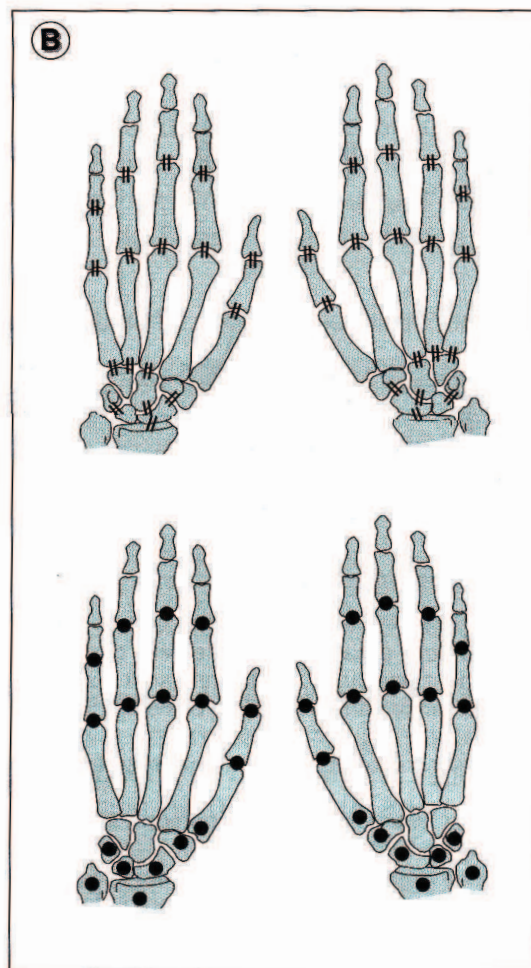


Figure 33 : Indice radiologique de Sharp (4).

Cet indice a fait l'objet de modification par D. Van der Heijde afin de prendre en compte les articulations de l'avant-pied ainsi que les subluxations et luxations.

Indice de Larsen :

L'indice de Larsen évalue à la fois l'ostéopénie, les érosions et le pincement de l'interligne articulaire. C'est une évaluation globale plus rapide que celle de Sharp. Chaque articulation est notée de 0 à 5 en fonction de la sévérité de l'atteinte radiologique en faisant référence à un atlas de radiographies comportant les différents stades (figure 34). Le score des poignets doit être multiplié par 5, ainsi le score maximal est de 160. Cet indice présente donc l'intérêt majeur d'être rapidement réalisable en pratique courante.

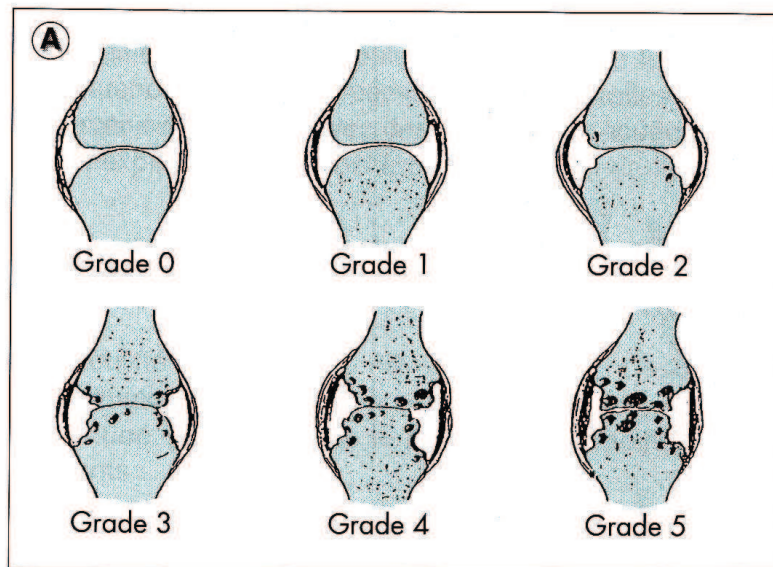


Figure 4A. Indice de Larsen.

Grade 0 : Pas de lésions osseuses ou articulaires.

Grade 1 : Une ou plusieurs des lésions suivantes sont présentes : gonflement des tissus mous péri-articulaires, ostéopénie et discret pincement articulaire, les lésions sont discrètes.

Grade 2 : Présence de lésions certaines, érosion et pincement articulaire. Les érosions sont obligatoires sauf dans les articulations portantes.

Grade 3 : Destruction articulaire moyenne. Les érosions sont obligatoirement présentes pour pouvoir coter une articulation à 3.

Grade 4 : Destruction articulaire sévère. Des déformations osseuses sont présentes dans les articulations portantes.

Grade 5 : Destruction articulaire très sévère. Les surfaces articulaires ont disparu. D'importantes déformations osseuses peuvent être présentes dans les articulations portantes.

Pour la cotation, le lecteur doit se référer à des planches de radiographies simples choisies comme très représentatives de chaque grade.

Figure 34 : Indice de Larsen (4).

3/ 2/ 2/ 4/ Evaluation de la qualité de vie

Evaluer le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du patient n'est pas une préoccupation récente. En effet, dès 1949, Steinbrocker établissait une classification à 4

stades des patients polyarthritiques selon l'impotence fonctionnelle qu'entraînait leur maladie (figure 35).

Classes	Capacité fonctionnelle
I	Capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession naturelle
II	Capacité fonctionnelle normale malgré le handicap de la douleur et de la raideur d'une ou plusieurs articulations
III	Capacité fonctionnelle autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie de ses occupations usuelles et de ses propres soins
IV	Infirmité importante : malade confiné au lit ou au fauteuil et ne pouvant s'occuper de lui-même ou ne le faisant qu'avec peine

Figure 35 : Classification fonctionnelle de Steinbrocker (53).

Depuis quelques années les échelles de qualité de vie ont été introduites en rhumatologie. Elles permettent une approche globale de la santé. En effet, le concept de qualité de vie a le grand intérêt de prendre en compte la santé physique, la santé psychologique et également les activités sociales et domestiques reflétant l'insertion sociale. Plusieurs outils sont disponibles pour apprécier la qualité de vie. Les plus utilisés sont les auto-questionnaires qui sont généralement peu onéreux et reproductibles. Cependant, il n'est pas rare qu'ils soient incomplètement remplis.

Les questionnaires les plus utilisés sont ceux spécifiques de la PR comme le HAQ (Health Assessment Questionnaire) et l'EMIR (Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite rhumatoïde).

L'indice HAQ (annexe 1) :

Ce questionnaire est le plus utilisé au cours de la PR car il est fiable, reproductible et rapide à compléter (environ 5 minutes). Cette échelle de qualité de vie explore la capacité à effectuer les gestes de la vie courante dans huit domaines d'activité sur les huit derniers jours. Malheureusement, aucun item du HAQ ne traite du retentissement social ou psychologique de la maladie.

Chaque domaine comporte 2 à 3 questions auxquelles une note entre « 0 » et « 3 » est attribuée par le patient selon la difficulté qu'il éprouve pour effectuer la tâche (0 : aucune difficulté, 1 : quelques difficultés, 2 : beaucoup de difficultés, 3 : impossibilité).

Le score HAQ varie de 0 à 3 sachant qu'une PR très active a généralement un indice HAQ proche de 2.

L'indice EMIR et EMIR court (annexe 2) :

L'EMIR est une adaptation française de l'indice AIMS 2 (version simplifiée de l'AIMS) qui évalue la mobilité, l'activité physique, la dextérité, le rôle social, les activités sociales et celles de la vie quotidienne, la douleur, la dépression et l'anxiété.

L'EMIR est un long questionnaire (25 minutes environ) de 72 questions évaluant la qualité de vie du mois précédent. Le groupe « Qualité de vie en rhumatologie » a donc mis au point l'EMIR court ne comportant que 26 questions et pouvant être utilisé en pratique quotidienne.

3/ 2/ 3/ Interprétation de l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde

L'évaluation de la PR par les critères vus ci-dessus permet de juger de l'activité de la maladie comme suit (figure 36) :

NIVEAU D'ACTIVITE	DAS28	SDAI	CDAI
Rémission	$\leq 2,6$	$SDAI \leq 3,3$	$CDAI \leq 2,8$
Faible niveau d'activité	$2,6 < DAS 28 \leq 3,2$	$SDAI \leq 11$	$CDAI \leq 10$
Niveau d'activité moyen	$3,2 < DAS 28 \leq 5,1$	$11 < SDAI \leq 26$	$10 < CDAI \leq 22$
Fort niveau d'activité	$> 5,1$	> 26	> 22

Figure 36 : Niveau d'activité de la PR en fonction du score DAS-28, SDAI et CDAI (11).

Pour la Food and Drug Administration (FDA), une PR est considérée comme active si le patient remplit au moins 3 des 4 critères suivants (4) :

- NAD supérieur ou égal à 6.
- NAG supérieur ou égal à 3.
- Dérouillage matinal supérieur ou égal à 3.
- Vitesse de sédimentation supérieure ou égale à 28mm à la première heure.

La rémission de la maladie est l'objectif principal de sa prise en charge. Elle se définit par « une quasi-suppression de l'activité inflammatoire de la maladie ou l'absence d'activité discernable » (54). La rémission se mesure par les critères de l'EULAR ou les critères de l'ACR. Comme nous l'avons vu ci-dessus, d'après l'EULAR, la PR est considérée en rémission si le score DAS-28 est inférieur ou égal à 2,6. Pour l'ACR, un patient est en rémission clinique complète s'il satisfait à au moins 5 des 6 critères suivants pendant au moins 2 mois consécutifs (figure 37) :

- Au moins cinq des signes suivants sont requis pendant au moins deux mois consécutifs :
- Raideur matinale inférieure à 15 minutes
 - Absence d'asthénie
 - Absence de douleur articulaire
 - Absence de douleur articulaire à la mobilisation
 - Absence de signe inflammatoire des articulations ou des gaines tendineuses
 - VS < 30 mm/h(femmes) ou 20 mm/h (hommes)

Figure 37 : Critères de rémission de l'ACR (55).

Ces critères de rémission de l'ACR ont été modifiés en 1996 pour ne plus prendre en compte la fatigue qui peut être due à de nombreuses autres causes (56). Ainsi, 4 des 5 critères restant doivent être remplis pendant au minimum 2 mois consécutifs pour que la maladie soit considérée en rémission.

Plus récemment encore, l'ACR et l'EULAR ont tenté d'améliorer et de préciser les critères de rémission de la PR. Ces nouveaux critères devront être comparés aux précédents au cours d'essais cliniques avant de valider leur utilisation en pratique quotidienne. Ainsi, il est proposé que la PR soit considérée en rémission si le NAD, le NAG, la CRP et l'appréciation globale du malade sur une EVA graduée de 0 à 10 soient tous inférieur ou égal à 1 (57).

En fonction de son évaluation, la HAS définit plusieurs qualificatifs associés à la maladie (43) :

- Une PR « active » se définit selon son score DAS-28 (figure 36). Notons que les articulations telles que les hanches, les avant-pieds et les chevilles devront être prises en compte dans l'évaluation de la maladie si les atteintes sont exclusives ou prédominantes.
- Une PR « sévère » se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ (supérieur ou égal à 0,5), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. Un seul de ces critères suffit.
- Une PR « évolutive » se définit comme une PR active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.
- Une PR « grave » est une PR sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu.

3/ 3/ Evolution de la polyarthrite rhumatoïde

Modalités d'évolution :

La très grande hétérogénéité de la PR explique la variabilité de son évolution d'un patient à l'autre. Les modalités évolutives de la PR peuvent être regroupées en 3 catégories :

- les formes monocycliques régressant complètement après une unique poussée (environ 20% des cas).
- les formes progressives évoluant inexorablement vers un handicap majeur par des poussées successives (environ 10% des cas).
- les formes polycycliques qui sont les plus courantes et représentent près de 70% des cas.

D'ordinaire, on peut considérer que dans 20 à 30% des cas, la pathologie sera bénigne et d'évolution favorable sans lésions radiographiques ni déformations. Dans ce cas, soit la maladie stagnera dans un état proche de la rémission soit il y aura persistance de l'inflammation mais toujours sans destruction articulaire. A l'opposé 10 à 20% des patients présenteront une forme grave de PR avec destructions et déformations articulaires rapides et / ou manifestations extra-articulaires mettant en jeu le pronostic vital. La majorité des patients atteints de PR (50 à 60% environ) souffriront donc de formes intermédiaires de la maladie avec alternance de poussées et de phase de rémission.

D'une façon générale, malgré l'amélioration de sa prise en charge, la PR tend à s'aggraver dans le temps. Ainsi, au fur et à mesure des poussées inflammatoires, les lésions articulaires deviennent responsables d'un handicap fonctionnel progressif.

Conséquences socio-professionnelles et familiales :

Les conséquences professionnelles de la PR sont encore bien souvent très importantes. Ainsi, dans les 5 à 6 premières années de maladie on observe que (58) :

- 59% des patients ont une diminution de leur autonomie.

- 51% ont dû changer de poste de travail.
- 24% ont un statut de travailleur handicapé.

Selon l'étude PRACTIS menée sur 1109 patients atteints de PR, 35% des patients sont en arrêt de travail et 19,2% des malades sont reconnus en invalidité à 45,7 ans en moyenne (59). Bien sur les conséquences dépendent de l'activité professionnelle exercée. Si la poursuite de l'activité est incompatible avec la maladie, le patient pourra bénéficier d'arrêts de travail voire même d'une reconnaissance en invalidité par la sécurité sociale. Maintenir le patient actif professionnellement est important car cela l'aidera très certainement à faire face aux difficultés quotidiennes engendrées par la maladie.

La PR a également un retentissement sur la vie sociale et familiale du patient non négligeable. Selon une enquête menée par l'Association Française des Polyarthritiques en 1994, environ un tiers des patients se sentent incompris par leur conjoint bien qu'il soit leur principal soutien face à la maladie (2). De plus, le handicap fonctionnel qui s'installe au cours de l'évolution de la maladie tend souvent à isoler le patient. L'accompagnement psychologique sera donc indispensable à une bonne prise en charge du malade et de sa famille.

Bien que les avancées thérapeutiques tendent à réduire ces conséquences, les impacts de la maladie sur la vie socio-professionnelle et familiale du patient sont encore très importants.

Mortalité et polyarthrite rhumatoïde :

La PR a longtemps été considérée comme une maladie invalidante mais ne mettant pas en jeu la vie des patients. Seulement aujourd'hui, de nombreuses études mettent en évidence un SMR (Standardized Mortality Ratio ou rapport standardisé de mortalité) compris entre 1,2 et 3 chez les patients atteints de PR (60, 61 et 62). Le SMR correspond au rapport entre le nombre de décès observé dans une sous-population et le nombre de décès « attendu » dans cette sous-population. Ceci signifie qu'il y a une surmortalité comprise entre 12 et 30% chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale. La PR est donc responsable d'une diminution de l'espérance de vie estimée entre 5 et 10 ans par rapport à la population générale de référence (44).

La surmortalité des polyarthritiques peut s'expliquer de deux façons :

- soit le décès est la conséquence directe de la PR
- soit la PR est un facteur favorisant et aggravant une autre affection.

Finalement, les décès directement imputables à la PR sont rares. Lorsqu'ils surviennent, il s'agit généralement de patients atteints de formes sévères de PR avec manifestations extra-articulaires. En effet les principales causes incriminées sont alors la vascularite rhumatoïde, les atteintes pulmonaires, les cardiopathies, les complications neurologiques de l'atteinte cervicale ou encore l'amylose.

La surmortalité des polyarthritiques s'explique donc principalement par des causes non spécifiques c'est-à-dire non directement liées à la maladie. Les premières de ces causes sont les maladies cardio-vasculaires. En effet le risque d'évènements cardio-vasculaires est augmenté chez ces patients d'un facteur compris entre 2 et 4 par rapport à la population générale notamment en ce qui concerne les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les artérites périphériques (63, 64 et 65). Selon une étude hollandaise récente, la PR peut être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire au même titre que le diabète de type II (66). Ceci s'expliquerait par des phénomènes de vascularites au niveau des cellules endothéliales aboutissant à la constitution d'une artériosclérose précoce (4).

Parmi les autres nombreuses causes de décès non spécifiques favorisées par la PR, citons les pneumopathies, les infections, les leucémies et lymphomes ou encore les affections gastro-intestinales.

4/ Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie non-spécifique d'organe. Elle comporte toutefois une atteinte articulaire quasi-constante tandis que les atteintes extra-articulaires sont variables et inconstantes. Bien que les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes immunopathologiques de la PR soient très importants, la complexité des acteurs mis en jeu

et de leurs interactions soulèvent encore de nombreuses interrogations. Les avancées scientifiques faites dans ces domaines ont ainsi permis la mise au point de thérapies ciblées qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la PR. Afin de bien comprendre l'immunopathologie de la PR, il est nécessaire de différencier les mécanismes responsables des lésions articulaires (d'origine cellulaires et humoraux) de ceux engendrant les lésions extra-articulaires.

4/ 1/ Physiopathologie des lésions articulaires

Il existe au cours de la PR une synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu entraînant une prolifération synoviale pseudo-tumorale avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéo-cartilagineuse (4).

Le processus immunopathologique de la maladie peut être découpé arbitrairement en 4 phases (40 ; figure 38) :

- Phase d'initiation.
- Phase de recrutement et d'inflammation (avec migration cellulaire, infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde et dysrégulation des cytokines).
- Phase de prolifération synoviale et de destruction articulaire.
- Phase de réparation articulaire.

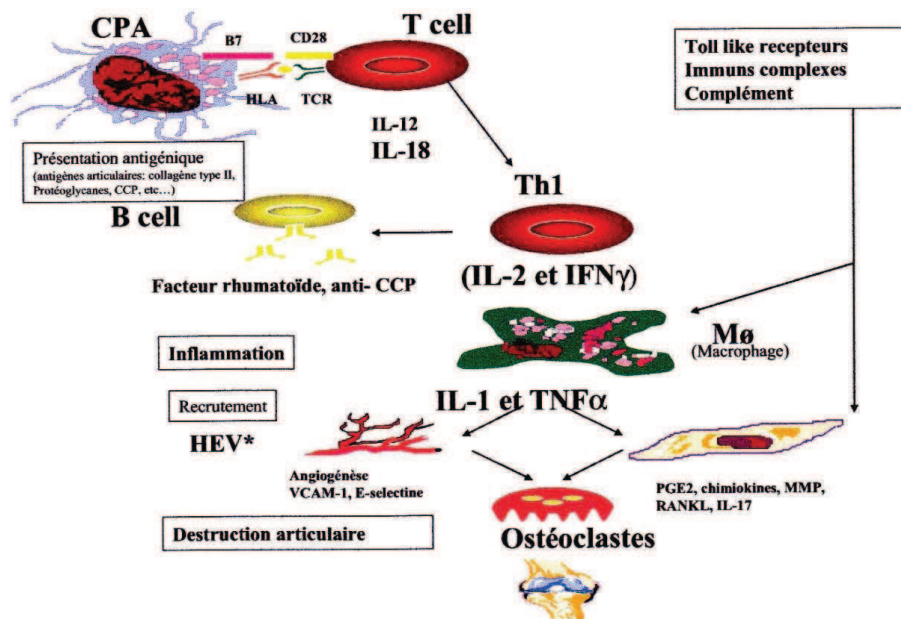


Figure 38 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR (67).

Ce découpage est artificiel car différentes phases peuvent se dérouler en même temps sur différents sites d'une même articulation. Les deux premières phases sont rencontrées dans la physiopathologie de nombreux rhumatismes inflammatoires tandis que la prolifération synoviale responsable de la destruction articulaire est propre aux rhumatismes inflammatoires érosifs comme la PR. Contrairement à ce que l'on a pensé pendant longtemps, il semblerait que seules les deux premières phases soient dépendantes des lymphocytes T.

4/ 1/ 1/ Phase d'initiation

La phase d'initiation est la moins bien connue à ce jour. Les différents facteurs favorisant l'apparition de la PR cités précédemment exerceraient à ce niveau leurs influences. Les lymphocytes T (LT) CD4 et les mécanismes de l'immunité innée joueraient un rôle prépondérant dans cette initiation.

Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4 par des molécules du système HLA de classe II (comme DR4 ou DR1 par exemple) situés sur une cellule présentatrice d'antigène (ou CPA) (figure 39). C'est le complexe formé par la molécule HLA de classe II, l'antigène et le TCR du lymphocyte T qui est considéré comme initiateur de la

physiopathologie de la PR (11). Les lymphocytes T activés vont stimuler d'autres types cellulaires et sécréter l'interféron γ (IFN- γ) ainsi que l'interleukine 2 (IL2) participant donc à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire. L'IL2 et l'IFN- γ sont à l'origine de l'activation des macrophages, fibroblastes et lymphocytes B eux-mêmes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'inflammation et plus tardivement la dégradation ostéo-cartilagineuse.

L'antigène présenté par les CPA est inconnu à ce jour. Il pourrait être d'origine exogène ou endogène. Cependant la très grande spécificité des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées laisse supposer que cet antigène est probablement riche en résidus citrullinés (11).

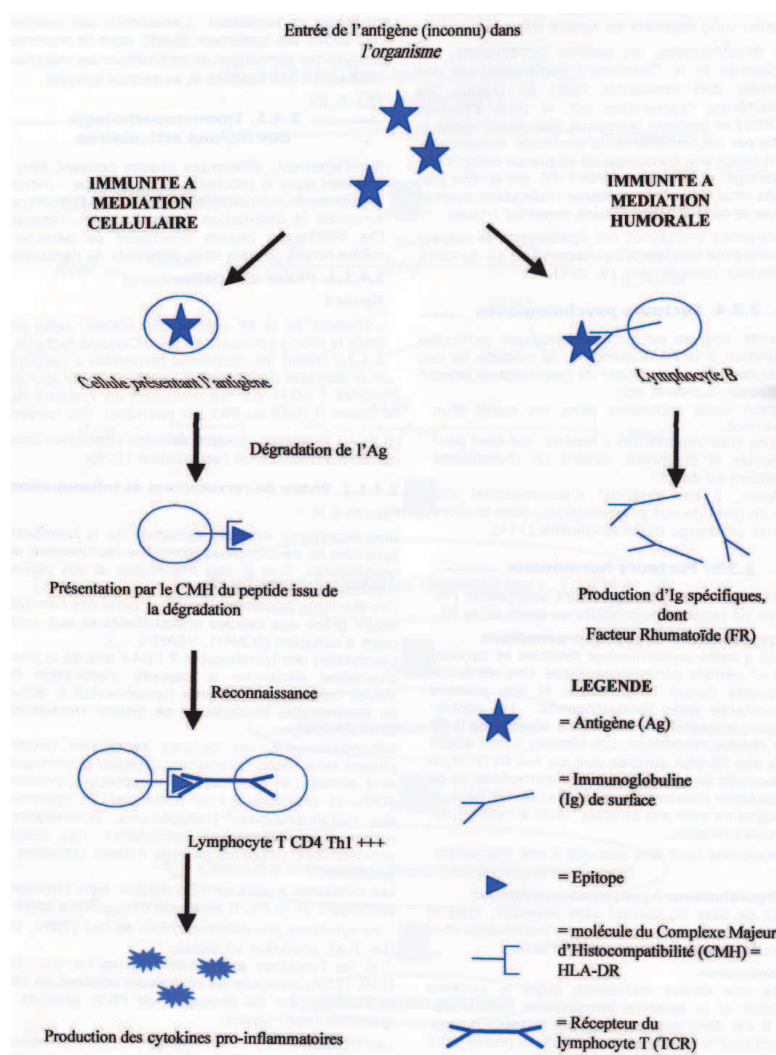


Figure 39 : Reconnaissance de l'antigène lors de la phase d'initiation de la PR (40).

Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (67).

4/ 1/ 2/ Phase de recrutement et d'inflammation

Les premiers signes de l'inflammation surviennent très rapidement après le déclenchement de la pathologie. A l'inverse de la phase d'initiation, cette seconde étape est principalement dépendante de l'immunité acquise. Le recrutement cellulaire et l'inflammation au niveau de la synoviale rhumatoïde s'explique par trois phénomènes majeurs, la migration cellulaire du sang vers l'articulation, l'infiltrat cellulaire de la synoviale et la dysrégulation des cytokines.

4/ 1/ 2/ 1/ Migration cellulaire

L'apparition de la synovite passe par le recrutement de leucocytes (lymphocytes T et B, monocytes, polynucléaires neutrophiles) et la migration de ces éléments du sang vers la membrane synoviale. Ainsi, très précocement au cours de la PR, une néo-vascularisation de la synoviale se développe. Ce phénomène s'observe également dans certaines affections tumorales.

L'angiogénèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs comme l'angiostatine, l'endothéline, le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou encore le bFGF (fibroblast growth factor b). Les éléments figurés du sang adhèrent à l'endothélium des capillaires de la membrane synoviale et traversent la paroi endothéliale. Cette migration et l'attraction des lymphocytes dans l'articulation se fait grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) ou encore ELAM (endothelial-leukocyte adhesion molecule) (figure 40).

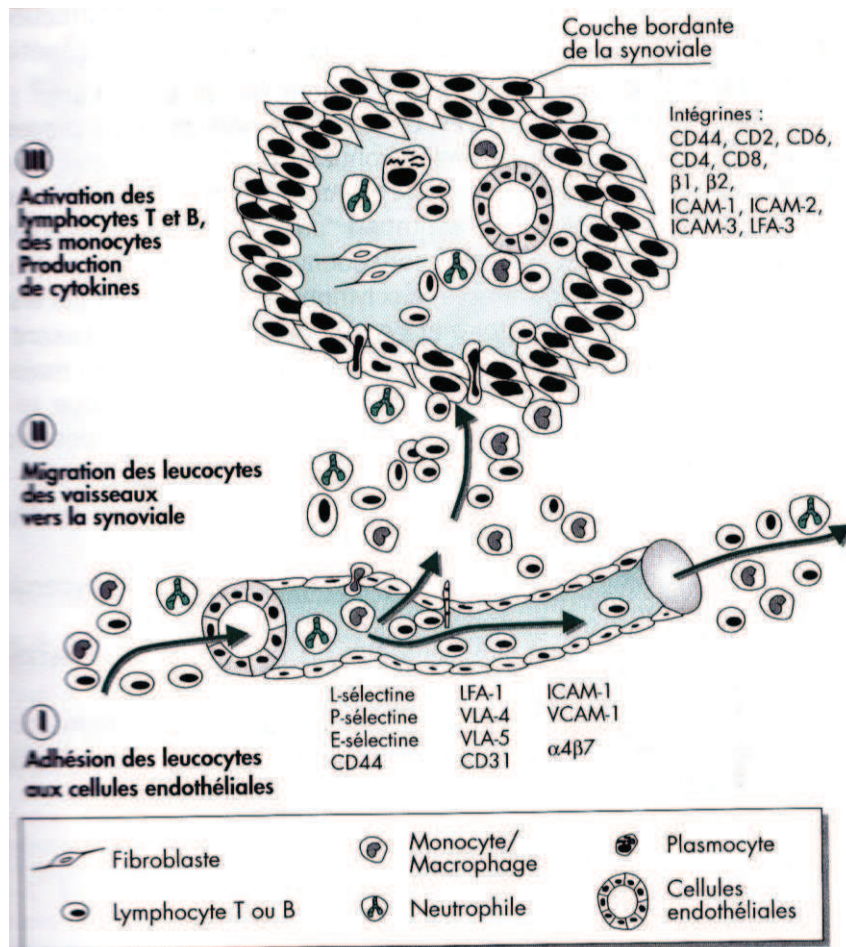


Figure 40 : Migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale (4).

La synoviale rhumatoïde ainsi constituée est principalement constituée de lymphocytes T, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles.

4/ 1/ 2/ 2/ Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

L'infiltrat ainsi constitué au niveau de la membrane synoviale est responsable de l'inflammation articulaire et donc des premiers signes cliniques de la pathologie. De nombreux types cellulaires sont présents au niveau de la synoviale rhumatoïde, les principaux étant les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages et les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules souches mésenchymateuses. Les interactions extrêmement complexes entre tous ces types cellulaires ne sont pas

parfaitement expliquées par les connaissances scientifiques actuelles. Le schéma suivant illustre de façon simplifiée les principaux effecteurs et mécanismes mis en jeu dans l'infiltrat cellulaire de la synoviale rhumatoïde (figure 41) :

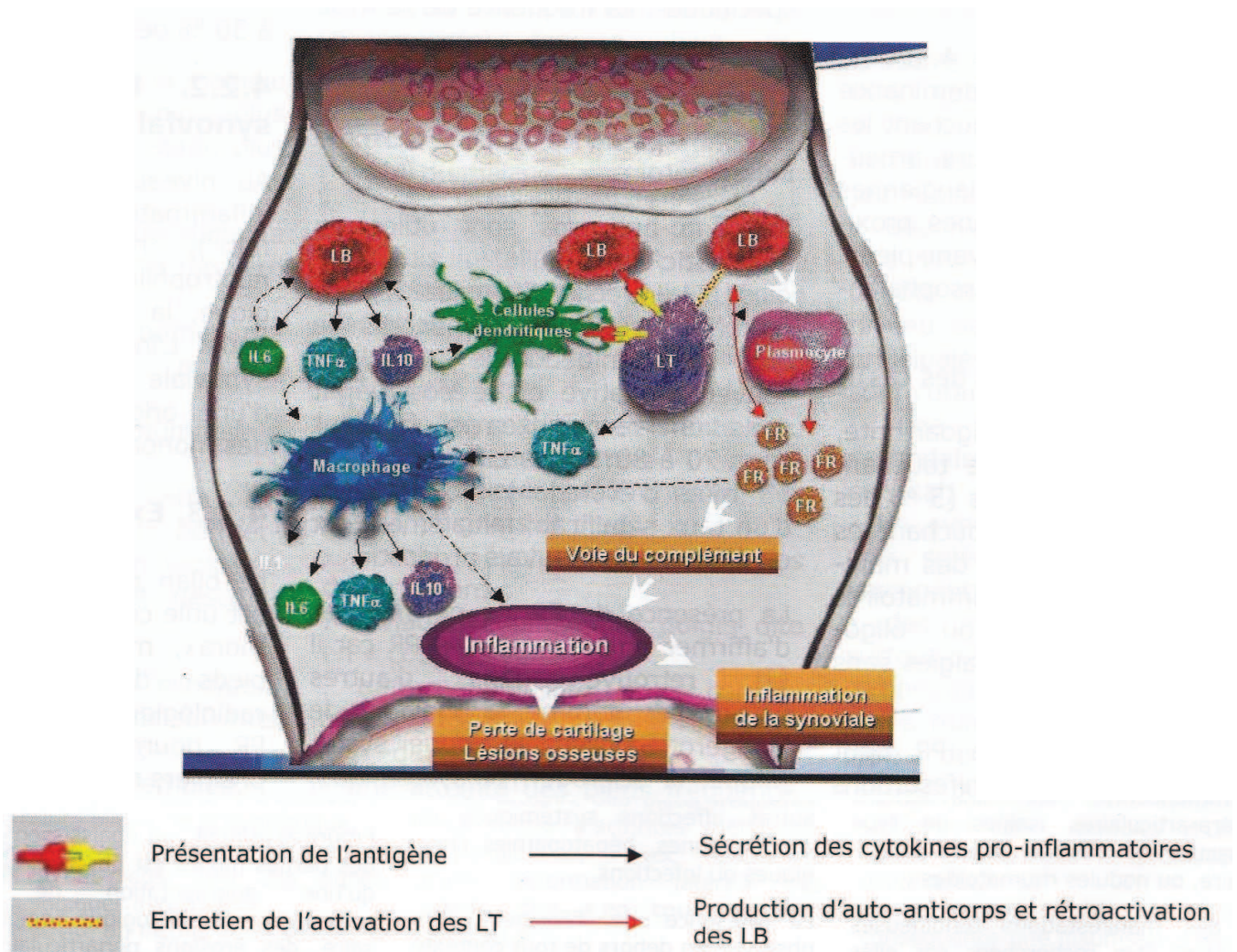


Figure 41 : Principaux effecteurs de l'infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde (11).

Les lymphocytes T (ou LT) :

Les lymphocytes T ont un rôle principal dans la phase initiatrice et dans la formation de l'infiltrat cellulaire par leur grande capacité à activer les autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou encore les macrophages. La cascade d'activation des cellules immunitaires de la synoviale rhumatoïde est dépendante de l'activation des LT. Cette activation des LT se fait en deux étapes (figure 42) :

- 1^{er} signal : interaction entre la molécule HLA de classe II de la CPA, l'antigène et le récepteur TCR du LT. Ce signal que nous avons déjà vu est celui responsable de la phase d'initiation.
- 2^{ème} signal : interaction entre les molécules CD40 et B7 de la CPA avec la molécule CD28 du LT. Ce deuxième signal est systématiquement secondaire au premier. L'absence de ce deuxième signal aboutit à l'induction d'une tolérance de l'antigène.

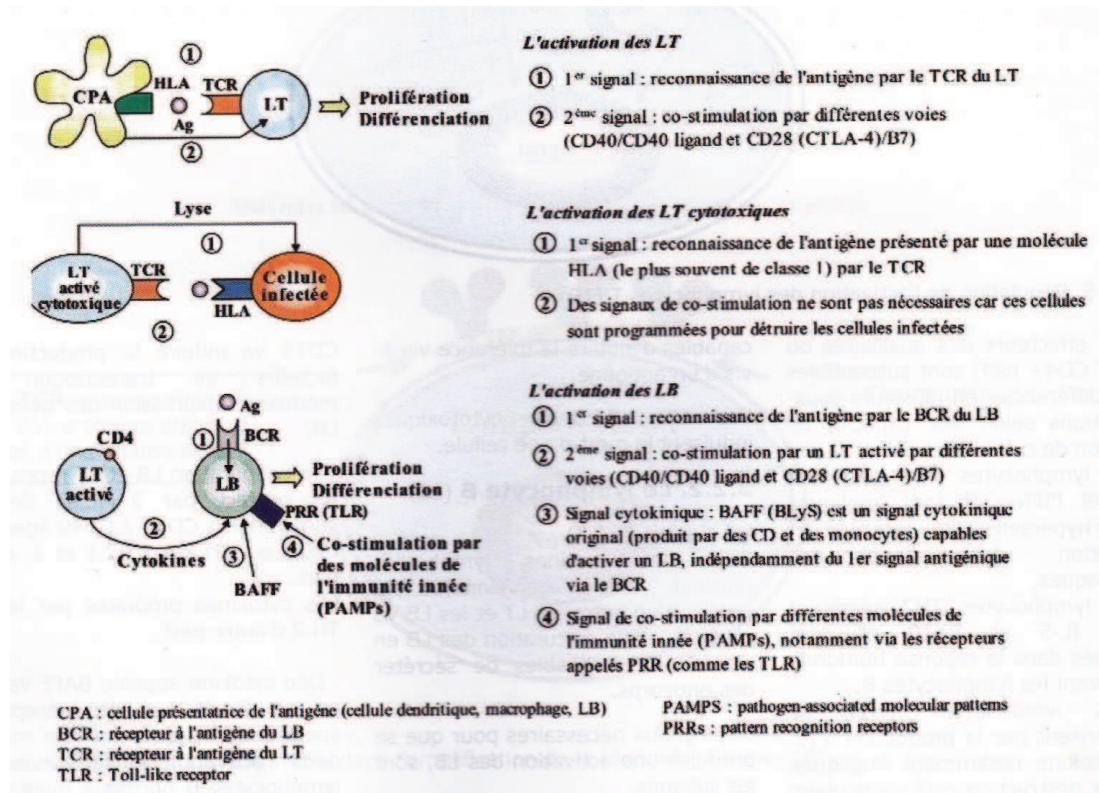


Figure 42 : Les voies de stimulation des lymphocytes (11).

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4⁺ ; CD45RO. Ce sont des LTh (lymphocytes T « helpers ») mémoire qui ont déjà rencontré un antigène. Ils vont se différencier en 4 sous-types différents selon la réponse immunitaire qu'ils induisent et les cytokines qu'ils sécrètent :

- LTh1 : ils sont pro-inflammatoires et sécrètent l'IL-2 et l'IFN- γ . Ces LTh1 activent aussi les LT cytotoxiques.
- LTh2 : ils sécrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 qui sont des interleukines majoritairement anti-inflammatoires. Les LTh2 activent aussi les lymphocytes B.

- LTh reg : ils sont anti-inflammatoires et capables d'induire la tolérance vis-à-vis d'un antigène.
- LTh 17 : ils produisent l'IL-17 impliquée dans la destruction ostéo-articulaire ainsi que l'IL-21 et l'IL-22 qui sont pro-inflammatoires. Ces LTh 17 assurent aussi le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Les LT présents dans la synoviale sont majoritairement de type LTh1 et dépassent ainsi l'action régulatrice des LTh reg, notamment leur capacité à bloquer le 2^{ème} signal d'activation.

En plus des LT auxiliaires (dits LT « helpers »), plusieurs autres populations de LT jouent un rôle dans l'immunopathologie des lésions articulaires :

- les LT CD8 qui sont les lymphocytes T cytotoxiques induisant la mort cellulaire. Ces lymphocytes sont indépendants du 2^{ème} signal d'activation des LT vu précédemment.
- les LT CD4+ ; CD28- qui sont cytotoxiques également. Ces LT sont plus souvent connus sous le nom de cellule « Natural Killers » ou NK. Ces lymphocytes n'ont pas besoin du 2^{ème} signal d'activation pour être effective. Ces cellules NK sont aussi responsables de lésions viscérales de la PR et en partie de l'augmentation de la fréquence des accidents vasculaires chez les patients polyarthritiques puisqu'ils jouent un rôle dans la rupture des plaques d'athérome.
- les LT cK qui représentent des sous-populations particulières de LT. Ils jouent notamment un rôle dans la chronicité des lésions de la PR et sont à l'origine d'une sécrétion importante de TNF α .

Les lymphocytes B (ou LB) :

Les LB jouent un rôle très important dans l'immunopathologie des lésions articulaires de la PR. Ils sont principalement secondaires au recrutement induit par les LT mais d'autres signaux cellulaires peuvent les activer (figure 42) :

- 1^{er} signal : reconnaissance de l'antigène par le BCR (B cell receptor) du LB.
- 2^{ème} signal : interaction entre LT et LB selon le même principe que l'interaction des LT avec les CPA. Ce signal est dépendant du 1^{er}.

- 3^{ème} signal : c'est un signal cytokinique indépendant du 1^{er}. Ce sont par exemple les cytokines produites par les LTh2 qui induisent l'activation des LB par ce processus.
- 4^{ème} signal : co-stimulation des LB par différentes molécules de l'immunité innée notamment les TLR (Toll-Like receptor).

Les LB ainsi activés vont se différencier en plasmocytes capables de sécréter de nombreuses immunoglobulines. Parmi ces anticorps nous pouvons citer les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP, ou encore certains anticorps spécifiques du collagène de type II. Les LB activés sécrètent également de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α .

Les cellules dendritiques :

Ces cellules ont deux origines possibles, ce qui détermine leur activité :

- les cellules dendritiques d'origine lymphoïde induisent une réponse immunitaire de type Th1 et sécrètent l'IL-12.
- Les cellules dendritiques d'origine myéloïde qui induisent une tolérance vis-à-vis de l'antigène.

Les cellules dendritiques en plus d'être d'excellentes CPA, sont aussi porteuses à leur surface des molécules de co-stimulation B7 qui sont responsables du deuxième signal d'activation des LT par leurs interactions aux molécules CD28 de ces derniers.

Les macrophages et synoviocytes fibroblastiques :

Ces cellules sont principalement retrouvées à l'interface entre le pannus synovial et le cartilage. Elles sont activées par les LT.

Les macrophages et fibroblastes sécrètent des chimiokines qui entretiennent l'inflammation et le recrutement cellulaire par chimiotactisme. Ces chimiokines vont entre autre stimuler les LTh1.

Les macrophages de la synoviale constituent la principale source d'IL-1 et de TNF α au niveau de l'articulation. Ils sécrètent également le PAF (platelet activating factor) qui est pro-inflammatoire.

Les synoviocytes quant à eux, seront principalement impliqués dans l'apparition du pannus et des lésions ostéo-cartilagineuses.

Les polynucléaires neutrophiles (ou PN) :

Les PN sont plus particulièrement situés dans le liquide synovial que dans la membrane synoviale. Ils interviennent surtout dans l'immunopathologie des lésions cartilagineuses par l'intermédiaire de molécules non-spécifiques qu'ils sécrètent. Ainsi, dans le liquide synovial des articulations de patients atteints de PR, ils vont libérer plusieurs molécules pro-inflammatoires en quantité bien supérieure à la normale :

- des enzymes lysosomales dégradant le cartilage comme l'élastase, la collagénase ou des peroxydases.
- la prostaglandine E2 (PGE2), pouvant également être formée à partir de l'acide arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénases.
- le leucotriène B4, lui aussi pouvant être formé à partir de l'acide arachidonique mais sous l'action des lipo-oxygénases.
- le PAF (platelet activating factor) qui stimule la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et qui active les LT. Le PAF tire son nom de son rôle d'activateur des plaquettes.
- des radicaux libres de l'oxygène comme le monoxyde d'azote (NO). Le NO en grande quantité active l'angiogénèse, augmente la perméabilité vasculaire et stimule la production d'IL-1, de TNF α et de métalloprotéases. Il stimule également la synthèse d'autres radicaux libres cytotoxiques. La vasodilatation induite par le NO est aussi susceptible d'entraîner une hyperpression et une hypoxie délétère pour l'articulation.

Les cellules souches mésenchymateuses :

Ces cellules souches capables de se différencier en très nombreux types cellulaires, n'ont été décrites au niveau de la synoviale rhumatoïde que récemment. Contrairement à

une articulation saine, elles sont en cas de PR hyperactives. Ces cellules pourraient produire plusieurs cytokines pro-inflammatoires mais seraient également susceptible de compenser les lésions et faciliter la réparation articulaire.

Les adipocytes :

Les adipocytes sont proches des macrophages en terme de structure. Ils sont capables de produire des adipocytokines dont l'adiponectine. Il y a au niveau de la synoviale, de nombreuses interactions entre les macrophages et les adipocytes (68). Au cours de la PR, l'adiponectine est retrouvée dans la synoviale à des taux supérieurs à ceux rencontrés en cas d'arthroses simples. Cette adiponectine est capable de se fixer sur des récepteurs des fibroblastes et d'induire la production de nombreux médiateur de l'inflammation (cytokines, métalloprotéases, PGE2, VEGF) entraînant une destruction articulaire indépendamment de l'inflammation (69). Les études menées in vitro confirment cela et mettent en évidence une action de l'adiponectine sur les synoviocytes, les lymphocytes, les cellules endothéliales et les chondrocytes induisant alors leurs productions de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires (70).

4/ 1/ 2/ 3/ Dysrégulation des cytokines

Les cytokines sont des molécules de faibles poids moléculaires intervenant dans les communications intercellulaires. Elles jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR. Il existe en effet chez ces patients un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Des récepteurs solubles des cytokines correspondant à la portion extracellulaire du récepteur transmembranaire de ces dernières ont la capacité d'inhiber leurs actions. Ce sont par exemple l'IL-1 Ra (récepteur soluble de l'IL-1) et les récepteurs solubles du TNF α . Chez les patients atteints de PR, ces récepteurs solubles sont déficitaires s'ajoutant ainsi au déséquilibre déjà existant entre cytokines pro et anti-inflammatoires.

Paradoxalement dans la PR, les concentrations des cytokines produites par les lymphocytes sont très inférieures aux concentrations des cytokines des macrophages. C'est l'excès de production de cytokines Th1 et le défaut de production de cytokines Th2 qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutir ainsi à la sécrétion massive de cytokines

délétères comme l'IL-1 et le TNF α . A cela s'ajoute le déficit des polyarthritiques en antagonistes naturels ou récepteurs solubles des cytokines accentuant encore le déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (figure 43).

Cytokines à activité pro-inflammatoire	Cytokines à activité anti-inflammatoire	Cytokines à effets mixtes
IL-1, TNF- α IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 GM-CSF, M-CSF, MIF, RANK-L Chimiokines (IL-8) Facteurs de croissance : VEGF, PDGF, FGF LIF, OSM IL-6, IL-16, TGF- β	IL-1ra Récepteurs solubles : sTNF-RI, sTNF-RII, sIL-1RII IL-18BP IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 Ostéoprotégérine	LIF : <i>leukemia inhibitory factor</i> OSM : <i>oncostatin M</i>

Figure 43 : Déséquilibre de production de cytokines au cours de la PR (5).

Les cytokines peuvent être classées selon leurs rôles en trois catégories : les pro-inflammatoires, les anti-inflammatoires et les régulatrices. Nous détaillerons ci-après les principales cytokines sans en dresser une liste exhaustive.

Cytokines pro-inflammatoires :

Ces cytokines dominantes au niveau de la synoviale exercent des effets délétères pour les articulations. Nous l'avons vu précédemment, les deux principales cytokines pro-inflammatoires, à savoir l'IL-1 et le TNF α , sont d'origine macrophagique. Néanmoins de nombreuses autres cytokines de profil Th1 interviennent dans l'immunopathologie de la PR.

- Le TNF α :

A l'état physiologique, il est présent en faible quantité dans le sérum où il intervient dans la défense de l'organisme contre les infections et les tumeurs. Dans la PR, le TNF α est détecté à des concentrations plus élevées que la normale dans le liquide synovial et dans une moindre mesure dans le sang. Ceci reflète une sécrétion locale de TNF α . Les récepteurs solubles de cette cytokine sont, tout à fait logiquement, également augmentés dans le liquide synovial et dans le sang.

Le TNF α apparaît du fait de ses nombreux effets biologiques comme l'acteur majeur de l'inflammation systémique (figure 44). Il est de plus susceptible d'induire des lésions cartilagineuses. C'est également le principal responsable de l'asthénie et de l'amaigrissement dont souffre fréquemment les patients atteints de PR. Ce rôle prépondérant dans l'immunopathologie de la PR explique l'énorme avancée thérapeutique qu'a représenté la mise au point des biothérapies anti-TNF α .

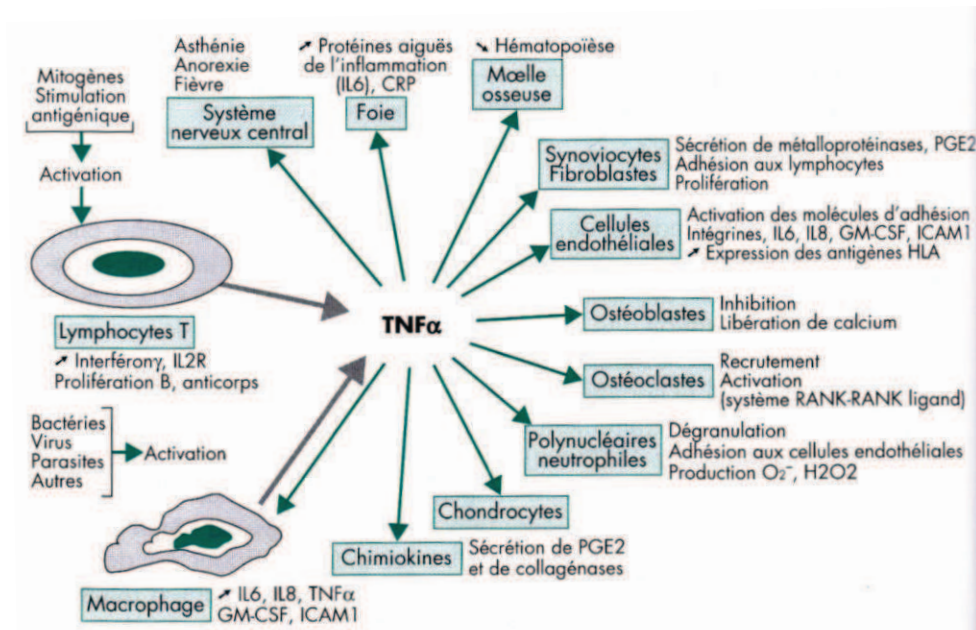


Figure 44 : Les multiples activités du TNF α (4).

Il semblerait qu'il y ait une certaine hiérarchie au sein des cytokines de profil Th1 (figure 45). Le TNF α serait en fait la première cytokine libérée de façon massive et régulerait ainsi la production des autres messagers chimiques. Ceci pourrait par exemple expliquer qu'en inhibant le TNF α sur des modèles animaux, on réussisse à bloquer l'activité de l'IL-1.

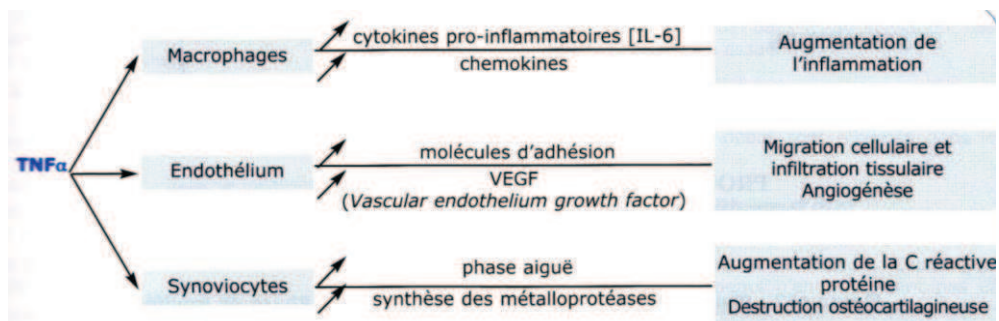


Figure 45 : Effets du TNF α dans la pathogénie de la PR (40).

- L'IL-1 (interleukine 1) :

L'IL-1 partage de nombreuses propriétés avec le TNF α sans pour autant faire doublon. En fait, elles agissent la plupart du temps toutes deux de façon synergiques (figure 46).

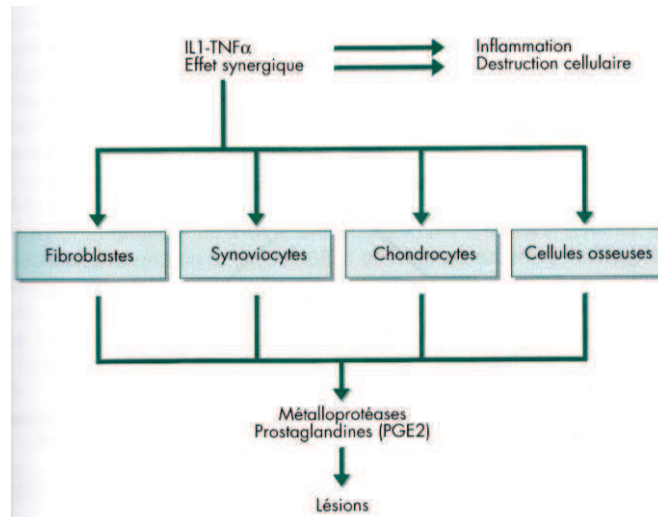


Figure 46 : Rôles du TNF α et de l'IL-1 dans la genèse des lésions (4).

Tandis que le TNF α est présenté comme ayant un rôle principalement systémique, l'IL-1 exerce majoritairement son activité au local c'est-à-dire dans les articulations. Elle apparaît donc surtout comme la cytokine responsable des lésions cartilagineuses et du retard de cicatrisation de ces mêmes lésions (figure 47). L'IL-1 est ainsi un activateur plus puissant de la production des métalloprotéases et de la PGE2. Elle inhibe également de façon plus nette les processus de réparation du cartilage comme la néosynthèse de collagène et de protéoglycanes. Enfin l'IL-1 stimule l'activité des ostéoclastes. Comme pour le TNF α , l'importance de l'IL-1 dans l'immunopathologie de la PR explique l'efficacité des thérapies ciblées anti-IL-1 dans la prise en charge thérapeutique de la pathologie.

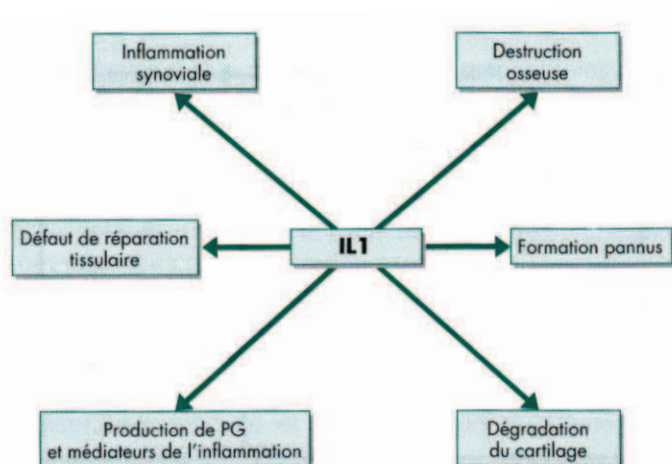


Figure 47 : Rôle pivot de l'IL-1 dans les principaux mécanismes du processus pathologique de la PR (4).

- L'IL-15 :

Sécrétée par les macrophages et fibroblastes synoviaux, elle est surtout responsable de l'attraction des LT CD4, de la maturation des LB et d'une diminution des phénomènes d'apoptose.

- L'IL-18 :

Cette cytokine de la superfamille de l'IL-1 produite par les macrophages, les lymphocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes présentent avant tout des propriétés chimiotactiques et angiogéniques. De plus, elle est capable d'orienter les LT CD4 vers un profil Th1 et participe à la chronicité des lésions ainsi qu'à la destruction cartilagineuse.

- L'IL-6 :

Selon son « environnement », cette cytokine sera anti ou pro-inflammatoire. Dans la PR, du fait des nombreuses stimulations de type Th1, l'IL-6 sera principalement pro-inflammatoire et par exemple responsable de la production de protéines de l'inflammation par le foie comme la CRP (protéine C réactive).

- Le RANK ligand (receptor activator of nuclear factor kappa B) :

Cette molécule appartient à la superfamille du TNF α . Il active les ostéoclastes et ainsi participe grandement à la résorption osseuse. Dans la PR, il est surtout exprimé dans la membrane synoviale. Les taux de son antagoniste naturel, l'ostéoprotégérine (OPG) sont de plus anormalement faibles chez les patients atteints de PR.

Cytokines anti-inflammatoires :

Elles sont toutes déficitaires au cours de la PR. Notons qu'elles représentent des voies thérapeutiques potentielles.

- L'IL-1 Ra : comme vu précédemment, l'IL-1 Ra est l'antagoniste physiologique de l'IL-1. Il agit par des phénomènes d'antagonismes compétitifs sur les récepteurs de cette dernière.
- Les IL-4, IL-10 et IL-13 : principalement produites par les LTh2, elles inhibent la production d'IL-1 et du TNF α .
- Autres cytokines anti-inflammatoires : citons par exemple l'IL-11 (de la superfamille de l'IL-6) ou encore les IL-19, IL-20 et IL-22 (apparentées à l'IL-10) dont les effets ne sont pas encore très clairement établis.

Cytokines régulatrices :

Ces cytokines régulent les phénomènes inflammatoires sans pour autant privilégier un type de réponse par rapport à un autre (Th1 versus Th2).

- L'IL-2 : cette cytokine maintient les cellules dans un état activé. Elle est également un facteur de croissance des LT.
- L'IL-7 : les fibroblastes sont les principales cellules productrices de cette cytokine. L'IL-7 est un facteur de croissance des LT et LB. Elle stimule également la production d'immunoglobulines par les LB et la libération de molécule d'adhésion par les cellules endothéliales.
- L'IL-12 : d'origine macrophagique, elle constitue un puissant inducteur de la différenciation des LTh0 indifférenciés en LTh1. L'IL-12 stimule aussi la production d'IFN- γ par les LT.
- L'IFN- γ : principalement responsable d'une augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes

(CPA). Il induit aussi une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF- α par les macrophages.

4/ 1/ 3/ Phase de prolifération synoviale ou pannus et lésions ostéo-cartilagineuses

Il est important de différencier l'immunopathologie des phases d'initiation et d'inflammation où les LT occupent des rôles majeurs par rapport à cette phase d'état de la maladie où la prolifération synoviale et les lésions semblent indépendantes des LT. En effet, il est possible d'observer des destructions articulaires similaires à celles rencontrées au cours de la PR en l'absence de tout LT sur des modèles de souris immunodéficientes.

Les lésions cartilagineuses et osseuses résultent du pannus synovial (secondaire à des phénomènes de prolifération synoviale dépendante des synoviocytes) et de l'action des métalloprotéases, des chondrocytes et des ostéoclastes.

- Prolifération synoviale :

A la phase d'état, cette prolifération ne repose plus que sur les propriétés propres des synoviocytes A (macrophages et cellules dendritiques) et B (fibroblastes). L'origine de cette prolifération auto-entretenu n'est que très partiellement expliquée. Il semblerait qu'elle soit, entre autre, le résultat d'une activation de proto-oncogènes et d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53. Parallèlement on note une diminution des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) venant accentuer la prolifération cellulaire.

- Formation du pannus :

Le pannus synovial correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion. Ce pannus est donc majoritairement constitué de macrophages et de fibroblastes mais il peut aussi comporter une faible proportion d'ostéoclastes. Il semblerait que les fibroblastes soient les principaux responsables des lésions cartilagineuses induites par le pannus tandis que les macrophages faciliteraient

l'extension et le développement du pannus. Les macrophages joueraient ce rôle d'amplificateur par l'intermédiaire des molécules qu'ils libèrent (IL-1, TNF- α , molécules d'adhésion comme VCAM-1, facteurs angiogéniques...).

Le pannus, principalement par l'intermédiaire des fibroblastes activés, va également participer à la libération de métalloprotéases (collagénases, gélatinases...). Ce sont ces enzymes catalytiques agissant sur les protéines matricielles qui vont dégrader le cartilage et l'os sous-chondral. Les métalloprotéases sont activées par les cytokines pro-inflammatoires.

- Les chondrocytes :

Les chondrocytes sont les cellules constituant le cartilage. Dans la PR, ils sont hyperplasiques et leurs lacunes périchondrocytaires sont augmentées. Ils sécrètent des collagénases et des prostaglandines après stimulation par l'IL-1.

- Les ostéoclastes :

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils se fixent à la matrice osseuse par l'intermédiaire de protéines d'adhésion. Ces cellules peuvent être stimulées directement par le TNF α , l'IL-1 ou encore les prostaglandines. Le deuxième mécanisme d'activation des ostéoclastes est le système RANK-RANK ligand (figure 48). C'est un système non spécifique de la PR faisant le lien entre le système immunitaire et le métabolisme osseux. Le RANK ligand est une molécule appartenant à la superfamille du TNF α et qui est activé par ce dernier mais aussi par l'IL-17. Le RANK ligand est exprimé à la surface des ostéoblastes, des LT activés, des macrophages et des monocytes. Le RANK qui est en fait le récepteur du RANK ligand est pour sa part exprimé au niveau des membranes cellulaires des cellules dendritiques, des précurseurs des ostéoclastes et des ostéoclastes matures. L'interaction RANK-RANK ligand active les ostéoclastes et entraîne les lésions osseuses. L'ostéoprotégérine (OPG) est sécrétée par de nombreux tissus et neutralise le RANK ligand en agissant comme un récepteur soluble. La modulation de ce système par des drogues ciblées serait probablement un excellent moyen thérapeutique de prévenir les érosions osseuses de la PR.

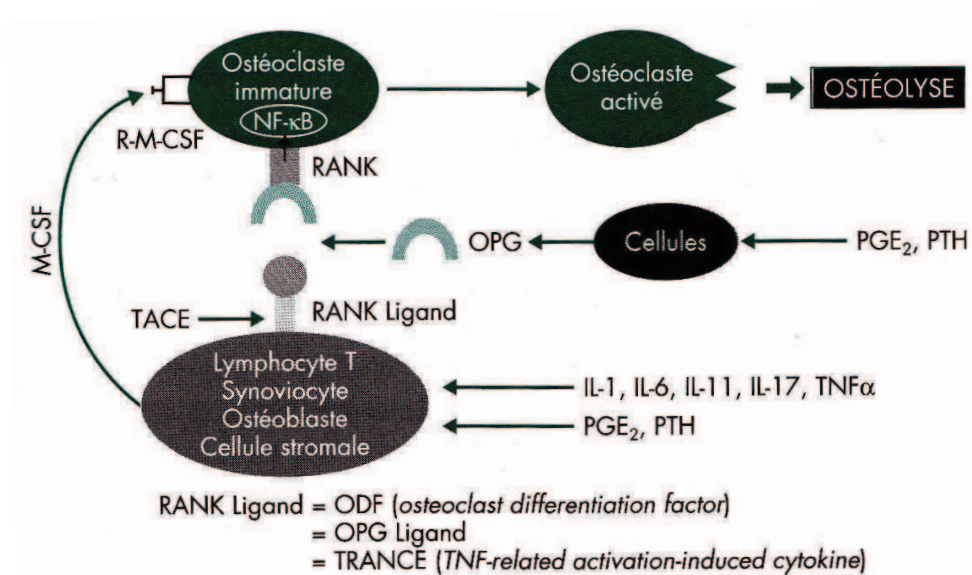


Figure 48 : Système RANK-RANK ligand (4).

La complexité des phénomènes biologiques de l'immunopathologie de la PR explique les difficultés rencontrées dans le traitement de cette pathologie. C'est la compréhension progressive de ces phénomènes qui aboutit à la mise au point des thérapeutiques ciblées apportant de nouveaux espoirs pour les patients échappant aux traitements traditionnels.

4/ 1/ 4/ Phase de réparation articulaire

Parallèlement aux phases d'inflammation et de destruction articulaire décrites ci-dessus, l'organisme tente naturellement de compenser ces altérations. Ainsi, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF-β (transforming growth factor), un essai de réparation articulaire se produit. Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'évènements décrites précédemment.

4/ 2/ Physiopathologie des lésions extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très inconstantes et variées. Elles sont majoritairement observées chez les sujets masculins présentant une PR ancienne avec un fort taux de facteurs rhumatoïde. Notons que le mécanisme des lésions tendineuses est assez proche de celui vu précédemment pour les lésions articulaires. Cependant, la vascularite rhumatoïde, la péricardite rhumatoïde ou encore les nodules rhumatoïdes ne s'expliquent pas uniquement par ces mêmes phénomènes. Bien que les mécanismes immunopathologiques incriminés pour ces lésions extra-articulaires ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations tels que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de PN, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques.

Partie 2 :

Stratégie thérapeutique et
prise en charge de la
polyarthrite rhumatoïde.

1/ Principes généraux et stratégie thérapeutique

1/ 1/ Principes généraux de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge thérapeutique de la PR a beaucoup évolué depuis une quinzaine d'année. L'avènement des biothérapies a notamment permis de réviser complètement l'approche thérapeutique et les objectifs du traitement de la PR. Bien que celui-ci reste difficile et complexe, les patients polyarthritiques peuvent aujourd'hui se permettre d'appréhender l'avenir plus sereinement qu'il y a une vingtaine d'année.

Tous les spécialistes s'accordent maintenant à dire que la précocité du diagnostic et de l'instauration du traitement sont des éléments déterminants pour l'évolution clinique, biologique et radiologique de la maladie (71, 72 et 73). En effet, les lésions articulaires irréversibles s'installent majoritairement au cours des deux premières années de la maladie. Ainsi, l'apparition des lésions, du handicap fonctionnel, la réponse au traitement et notamment l'obtention d'une rémission dépendent en grande partie de l'instauration du traitement dans les tous premiers mois de la maladie. Cependant les traitements entrepris peuvent parfois être responsables d'effets indésirables importants. Le rapport bénéfice / risque doit alors être évalué pour chaque patient en tenant compte de l'évaluation initiale de la maladie et de ses facteurs pronostics. La stratégie thérapeutique retenue doit donc demeurer une prise en charge adaptée et personnalisée.

Les objectifs du traitement de la PR sont multiples (74) :

- réduire la douleur et l'inflammation articulaire par les traitements symptomatiques.
- limiter voire même empêcher les érosions et déformations ostéo-articulaires par les traitements de fond.
- maintenir la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle du patient.

L'objectif thérapeutique global est l'obtention d'une rémission complète comme définie précédemment.

La prise en charge du patient doit être multidisciplinaire. Il est au centre d'une équipe soignante composée de nombreux professionnels de santé qui interviendront selon l'évolution de la maladie. Les acteurs majeurs de cette prise en charge seront les médecins traitants et les rhumatologues spécialisés bien sur mais aussi les chirurgiens orthopédistes, les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, les infirmières, les psychologues... Les pharmaciens d'officine participeront aussi de multiples façons à la prise en charge du patient polyarthritique.

Cinq axes majeurs dans la prise en charge du patient peuvent être identifiés : l'information du malade, l'approche médico-psychologique, les traitements médicamenteux, la réadaptation fonctionnelle et la chirurgie. La réévaluation régulière de la maladie par les critères définis précédemment permettra de s'assurer de l'efficacité du traitement suivi et si besoin d'adapter la stratégie thérapeutique. Notre attention se portera principalement sur les traitements médicamenteux et plus particulièrement sur les plus récents d'entre eux.

1/ 2/ Critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement repose principalement sur la variation du HAQ, du DAS (critères EULAR) ou des critères ACR entre deux mesures successives.

Efficacité d'un traitement selon le HAQ :

Une amélioration du HAQ d'au moins 0,3 est considéré comme cliniquement pertinente à 180 jours. Inversement, si le HAQ est augmenté de 0,3 ou plus entre deux mesures, il est généralement considéré que le traitement entrepris est inadapté. Une variation du HAQ comprise entre - 0,3 et + 0,3 correspond donc à une stagnation clinique du patient.

Efficacité d'un traitement selon le DAS (critères EULAR) :

Le DAS-28 est un critère très fréquemment utilisé pour juger de la réponse thérapeutique du malade traité. La réponse thérapeutique est jugée d'après l'amplitude de la variation du DAS-28 et d'après la nouvelle valeur du DAS-28 obtenue. D'après la HAS (75), la variation du score DAS-28 entre deux mesures peut s'interpréter de la manière suivante (figure 49) :

Nouvelle valeur du DAS 28 atteinte durant le suivi	Amélioration du DAS 28 Par rapport à la mesure de base		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
2,6 < DAS 28 ≤ 3,2 PR d'activité faible	Bonne réponse	Réponse modérée	Absence de réponse
3,2 < DAS 28 ≤ 5,1 PR d'activité modérée	Réponse modérée	Réponse modérée	Absence de réponse
DAS > 5,1 PR d'activité forte	Réponse modérée	Absence de réponse	Absence de réponse

Figure 49 : Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique des malades traités d'après les recommandations de la HAS (11).

Critères ACR d'efficacité d'un traitement :

Les critères ACR actuels de réponse à un traitement sont connus sous le nom de « critères ACR » 20, 50 ou 70 correspondant à une amélioration de 20%, 50% ou 70% des critères considérés (figure 50) :

<p>B. Un patient est considéré comme ayant répondu favorablement à un traitement si, sous l'effet du traitement, il répond aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Amélioration de la douleur évaluée par un indice articulaire d'au moins 20 %.<li style="text-align: center;">ET- Amélioration du nombre de synovites d'au moins 20 %.<li style="text-align: center;">ET- Amélioration d'au moins 20 % de 3 des 5 paramètres suivants :<ol style="list-style-type: none">1. Douleur évaluée par le patient2. Appréciation globale du patient3. Appréciation globale du médecin3. Impotence fonctionnelle appréciée par le patient4. Inflammation biologique (VS ou CRP)
--

Figure 50 : Critères ACR 20 de réponse à un traitement (4).

1/ 3/ Stratégie thérapeutique

Une fois le diagnostic de PR posé, le bilan initial réalisé et les facteurs pronostiques établis (figure 51), se pose la question de la stratégie thérapeutique à adopter et donc du choix du traitement médicamenteux à instaurer.

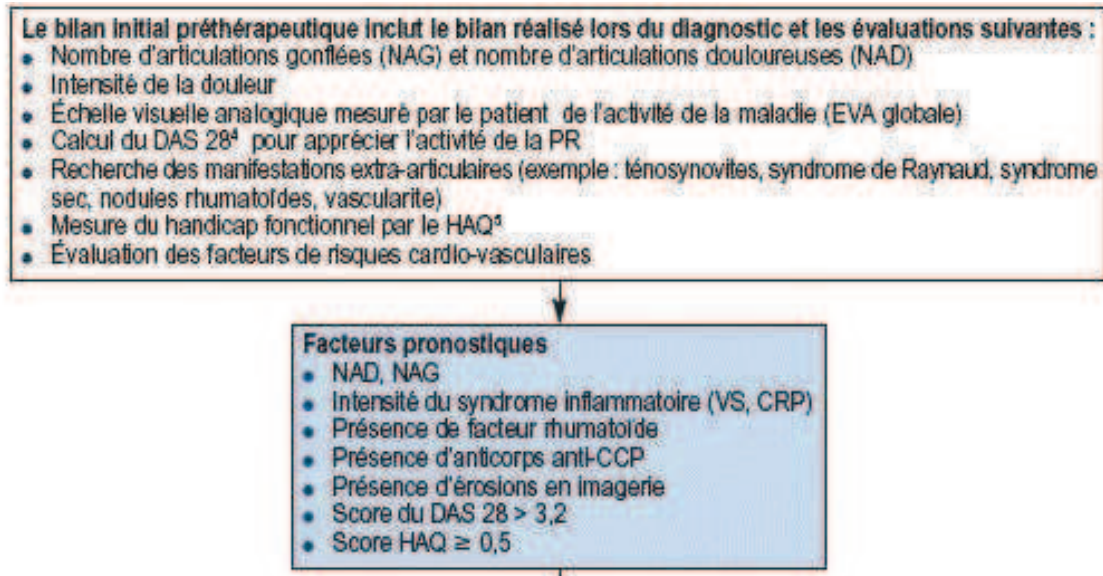


Figure 51 : Bilan initial préthérapeutique et facteurs pronostiques de la PR selon la HAS (76).

Le concept général de la stratégie thérapeutique consiste donc à traiter précocement et de manière « intensive » la maladie tout en assurant un suivi et une évaluation régulière.

Pour les PR connues et plus anciennes, ce sont les évaluations régulières de suivi et la réponse thérapeutique obtenue avec le traitement déjà suivi par le patient qui détermineront l'attitude thérapeutique à adopter.

La figure suivante (figure 52) synthétise la prise en charge médicamenteuse de la PR en pratique courante.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE GLOBALE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE d'après les recommandations de la HAS (76)

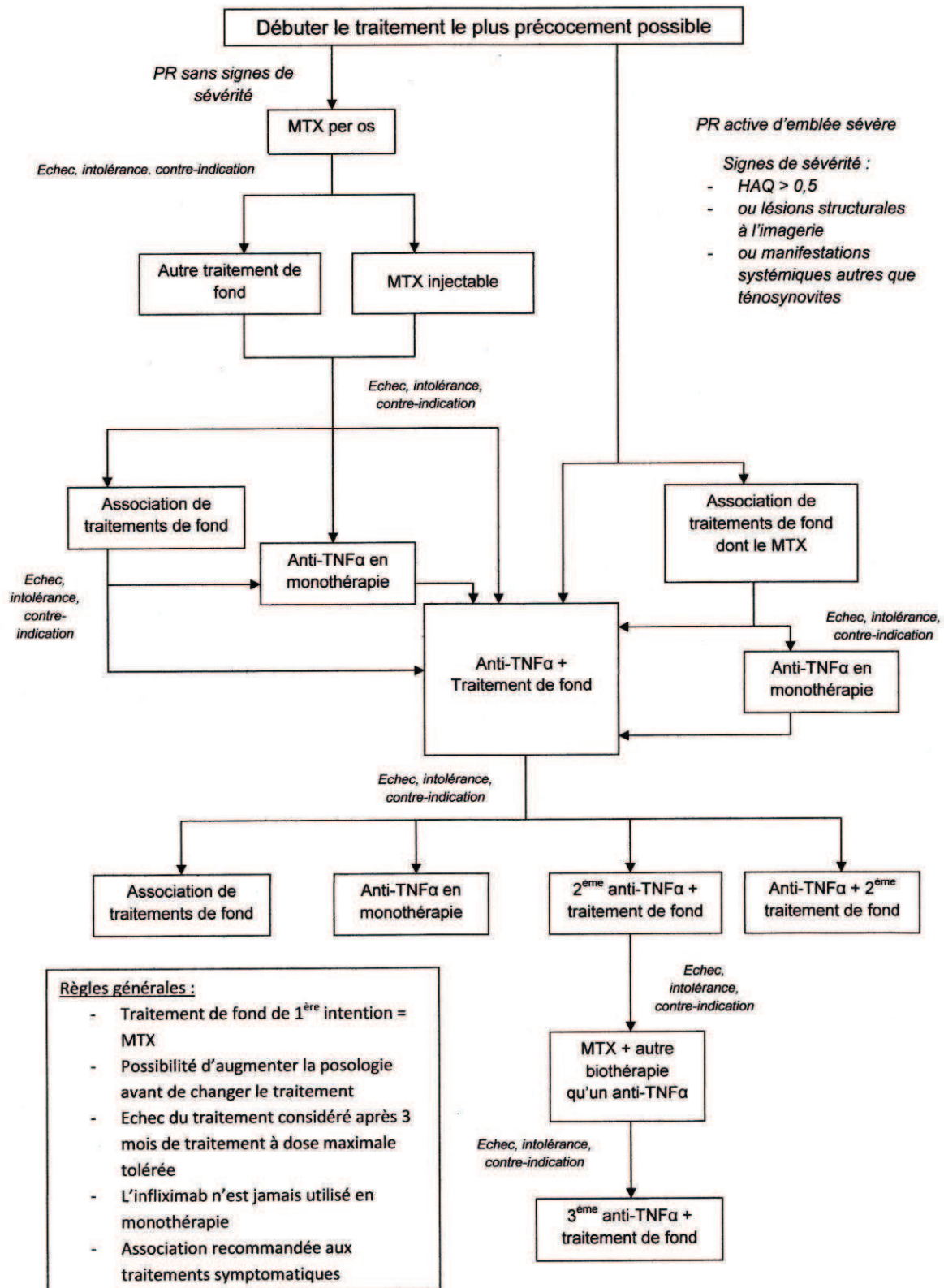


Figure 52 : Synthèse de la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde d'après les recommandations de la HAS (76) et la pratique courante.

1/ 3/ 1/ Traitement de première intention et suivi d'une polyarthrite rhumatoïde débutante

Sans signe de sévérité particulier, le méthotrexate (MTX) est donc le traitement de première intention recommandé en association à des folates (pour améliorer sa tolérance). En cas d'intolérance ou de contre indication, le choix se portera vers le méthotrexate injectable ou vers une autre molécule comme le léflunomide ou la sulfasalazine.

En cas de PR active déjà sévère, le traitement initial pourra être d'emblé plus intensif avec par exemple :

- une association de méthotrexate avec un anti-TNF α
- une trithérapie méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine.

La corticothérapie orale et locale peut avoir un intérêt dans le traitement de la PR initiale notamment en attendant d'obtenir la pleine efficacité du traitement de fond instauré. En cas de corticothérapie orale, elle devra être instaurée sur la période la plus courte possible à la dose minimale efficace sans dépasser 10 mg/jour.

La douleur pourra être prise en charge par une prescription adaptée d'antalgique ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Comme pour la corticothérapie, la prévention des effets indésirables doit être systématique. Ainsi la prescription d'un AINS sera associée à un protecteur gastrique comme un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Au cours de la première année, la PR doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle jusqu'au contrôle de la maladie puis tous les trois mois. Ceci passe par :

- une évaluation de l'activité de la maladie (par le DAS-28) et de ses paramètres cliniques et biologiques.
- une évaluation de la réponse au traitement.
- un suivi de la tolérance du traitement prescrit.
- une recherche d'éventuelles manifestations extra-articulaires.

L'évaluation radiologique devra être réalisée au minimum tous les 6 mois lors de la première année.

1/ 3/ 2/ Suivi et traitement de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

La PR en phase d'état nécessite un suivi régulier tous les 3 à 6 mois si la maladie est stabilisée ou tous les mois en cas de poussée évolutive ou en cas de modification de traitement de fond. L'évaluation de la progression radiographique se fera tous les ans pendant les 3 à 5 premières années de la maladie ou en cas de changement de traitement de fond puis de manière plus espacée par la suite. Ce suivi comporte une évaluation de l'activité de la maladie par :

- le NAG et le NAD.
- la durée de la raideur matinale.
- l'intensité de la douleur, l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le médecin et le patient sur EVA.
- les paramètres biologiques VS et CRP.
- Le calcul du DAS-28 ou d'un autre score comme le SDAI ou le CDAI.

Le retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient par exemple par l'échelle HAQ doit aussi être évalué régulièrement (une fois par an environ).

Enfin la recherche régulière d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires et de manifestations extra-articulaires est indispensable.

Le traitement de fond instauré en première intention devra être révisé en cas d'efficacité structurale ou clinique insuffisante (après 3 mois à dose maximale tolérée), d'échappement thérapeutique ou devant l'impossibilité de réduire la corticothérapie associée à une posologie inférieure ou égale à 10 mg/jour. L'échappement thérapeutique se définit par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de deux consultations successives après une réponse clinique initiale.

Les traitements de deuxième et troisième intention dépendront du traitement de fond initial, de l'activité de la PR, de la corticodépendance du patient, de ses intolérances ou contre-indication et bien sûr des souhaits du patient. D'une manière générale et pour synthétiser, nous pouvons distinguer trois grands paliers de traitement :

- Traitement initial pour une PR sans signes de sévérité : MTX (par voie orale ou injectable) ou autre traitement de fond seul.
- Traitement initial d'une PR avec signes de sévérité ou traitement de deuxième intention après échec du précédent : association d'un traitement de fond et d'un anti-TNF α ou association de plusieurs traitements de fond entre eux ou encore utilisation d'un anti-TNF α en monothérapie.
- Après échec des précédents traitements, le médecin spécialiste peut avoir recours à un traitement de troisième intention : MTX associé à une autre biothérapie qu'un anti-TNF α ou association d'un traitement de fond et d'un autre anti-TNF α .

1/ 3/ 3/ Traitement de la polyarthrite rhumatoïde en rémission

La rémission de la PR comme définie précédemment (cf « interprétation de l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde ») est malheureusement encore rare et souvent que partielle. Néanmoins, lorsque le patient présente une maladie avec un très faible niveau d'activité (DAS-28 < 3,2 ou DAS-28 < 2,6 avec absence de progression structurale), il est recommandé de diminuer progressivement la prise de traitement symptomatique (AINS et corticothérapie). Si la PR persiste en rémission alors une diminution puis un arrêt très progressif du traitement de fond pourra être envisagé (sur 6 à 12 mois avec un suivi clinique, biologique et radiologique régulier).

2/ Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

Les traitements médicamenteux (77) restent, à l'heure actuelle, le principal moyen thérapeutique de prise en charge des patients polyarthritiques. Par traitement médicamenteux, on entend traitement symptomatique et traitement de fond.

Les traitements symptomatiques ont pour objectifs de diminuer la douleur et l'inflammation liées à la maladie sans en traiter la cause.

Les traitements de fond à l'inverse des précédents, visent à prévenir et limiter l'évolution de la maladie sur le plan clinique, biologique et radiographique. Nous distinguerons les traitements de fond dits « conventionnels » des biothérapies.

2/ 1/ Traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique de la PR repose sur l'utilisation d'antalgiques, d'anti-inflammatoire non stéroïdien (ou AINS) et de glucocorticoïdes. Ces traitements symptomatiques sont tous d'action rapide à l'inverse des traitements de fond mais ils ne présentent aucune spécificité vis-à-vis de la PR.

2/ 1/ 1/ Les antalgiques

Les antalgiques occupent une place importante dans la prise en charge de la PR puisqu'ils permettent de soulager rapidement les douleurs. Ils sont pour la plupart bien tolérés par les patients et présentent relativement peu d'effets secondaires quand ils sont correctement administrés. Les antalgiques sont classés en trois paliers selon leur puissance.

Le plus souvent, c'est le paracétamol (palier I) qui sera utilisé à raison de 3 ou 4 g/j répartis en 3 ou 4 prises d'1 g chacune maximum espacées d'au moins 4 heures. Le paracétamol est très bien toléré par les patients mais son efficacité pour traiter les douleurs liées à la PR est limitée. La seule complication possible du paracétamol découle de sa toxicité hépatique mais elle est exceptionnellement rare aux doses recommandées ci-dessus. Les spécialités composées de paracétamol seul les plus connues sont Doliprane[®], Dafalgan[®] et Efferalgan[®].

Lorsque le paracétamol seul ne suffit pas, on pourra avoir recours à un antalgique de palier II. Ces antalgiques sont plus puissants que le paracétamol seul mais ils devront être utilisés avec précaution car ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables bien plus gênants (troubles gastro-intestinaux, vertiges, somnolence, troubles respiratoires). Ce sont des dérivés morphiniques faibles seuls ou associés au paracétamol. Parmi ces nombreuses spécialités citons :

- les associations de paracétamol et de codéine (Codoliprane[®], Dafalgan codéiné[®], Efferalgan codéiné[®]).
- l'association de paracétamol et de poudre d'opium (Lamaline[®]).
- le tramadol seul (Topalgic[®], Contramal[®]).
- les associations de tramadol et de paracétamol (Ixprim[®], Zaldiar[®]).

Le dextropopoxifène, récemment retiré du marché était probablement l'un des antalgiques de palier II le plus utilisé.

Les antalgiques de palier III ne sont que très rarement utilisés au cours de la PR. Ils correspondent aux dérivés morphiniques majeurs. Ces médicaments sont souvent mal tolérés et peu efficaces dans le traitement des douleurs liées à la PR.

2/ 1/ 2/ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou

AINS

Les AINS constituent une classe médicamenteuse très hétérogène. Ils présentent une activité antalgique (palier I), antipyrétique mais aussi et surtout anti-inflammatoire.

Cette capacité à réduire ou supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire s'explique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les AINS bloquent l'activité de la cyclo-oxygénase (ou COX). Cette dernière est l'enzyme qui catalyse la première étape de la conversion de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires en prostaglandines. Il existe en fait deux systèmes de cyclo-oxygénases (40) :

- la COX-1 qui est une enzyme physiologiquement présente dans la plupart des tissus (surtout les reins, les vaisseaux et l'estomac). Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines « physiologiques ».
- la COX-2 s'exprime principalement dans des conditions pathologiques notamment en cas d'inflammation.

Les prostaglandines sont en partie responsables des phénomènes inflammatoires mais jouent aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire et dans la protection de la muqueuse gastrique.

Des AINS spécifiques de la COX-2 (Celebrex[®], Arcoxia[®]) ont été développés pour respecter la production « physiologique » des prostaglandines et donc réduire l'apparition d'effets indésirables mais ils n'ont pas démontré une efficacité supérieure aux AINS non spécifiques. N'ayant pas d'action sur le thromboxane et sur l'agrégation plaquettaire, les COX-2 pourront être associés à une thérapie antiagrégante. Les COX-2 sont toutefois impliqués dans la survenue d'accidents thrombotiques.

Du fait de leur action puissante et rapide (généralement quelques heures), les AINS sont très couramment utilisés au cours de la PR pour réduire la douleur et le gonflement articulaire notamment en période de poussée inflammatoire. Quelques règles doivent être respectées pour leur bonne utilisation, la durée de prescription doit être la plus courte possible et la dose utilisée doit être la dose minimale efficace. De plus, la molécule et la forme galénique retenues doivent tenir compte des horaires de survenue des symptômes.

En aucun cas il ne faudra associer plusieurs AINS de nature différente sous peine d'augmenter les effets indésirables sans en améliorer l'efficacité. L'association entre les AINS et un corticoïde devra faire l'objet d'une surveillance toute particulière.

Le chef de file des AINS est l'aspirine mais son utilisation au cours de la PR est limitée du fait de ces nombreux effets indésirables. Elle pourra être utilisée à faible dose (75 ou 160 mg/j ; Kardegic[®]) en prévention du risque cardio-vasculaire. Dans ce cas, il conviendra d'éviter la prescription concomitante d'un autre AINS.

Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. La molécule sera choisie selon sa pharmacocinétique, sa forme galénique et en fonction de la tolérance du patient. Ainsi, au cours de la PR on peut avoir recours à (liste non exhaustive) :

- des dérivés propioniques comme par exemple le kétoprofène (Profénid[®], Bi-Profénid[®]), le naproxène (Apranax[®]) ou le flurbiprofène (Cebutid[®]).
- des dérivés indoliques comme l'indométacine (Indocid[®]).
- des dérivés arylacétiques comme le diclofénac (Voltarène[®]).
- des oxicams comme le piroxicam (Feldène[®]) ou le méloxicam (Mobic[®]).

D'une manière générale, les AINS devront être pris au moment d'un repas. Les formes à libération prolongée (LP) comme le Profénid LP[®], le Voltarène LP[®] ou le Chrono-Indocid[®] permettent de réduire la posologie à une prise unique quotidienne (de préférence le soir au dîner ou au coucher). Il est possible d'associer une forme LP d'une molécule à la forme non retard d'une même molécule.

Certaines spécialités sont disponibles sous forme injectables (intra-musculaires ou intra-veineuses). Utilisées sur une courte période, elles permettent de passer une phase de poussée inflammatoire particulièrement forte.

Le principal effet indésirable des AINS provient de leur toxicité digestive et surtout gastrique (ulcères gastriques ou duodénaux, perforation gastrique, hémorragie digestive). Elle est imputable à l'inhibition de la COX-1. Les AINS spécifiques de la COX-2 présentent donc une moindre toxicité digestive. La toxicité digestive pourra être prévenue par l'utilisation de protecteur gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons dont le chef de file est l'oméprazole (Mopral[®] / Zoltum[®]) ou les antagonistes H2 telle que la ranitidine (Azantac[®] / Raniplex[®]). Il conviendra d'être particulièrement vigilant chez les patients âgés et chez les patients ayant des antécédents.

L'inhibition des prostaglandines peut aussi induire d'importants troubles de la fonction rénale en particulier chez les patients de plus de 65 ans (rétention aqueuse, diminution de la filtration glomérulaire, insuffisance rénale).

Enfin, les AINS peuvent induire des éruptions cutanées généralement sans gravité qui disparaissent à l'arrêt du traitement.

En conclusion, les AINS constituent une aide très précieuse pour la prise en charge des poussées inflammatoires mais ils devront être utilisés avec beaucoup de précautions particulièrement chez les sujets de plus de 60 ans. En effet chez ces derniers, il sera souvent préférable d'utiliser une faible corticothérapie générale qui sera mieux tolérée.

2/ 1/ 3/ Les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens

La corticothérapie est très employée au cours de la PR et son efficacité est aujourd'hui incontestée. Elle a souvent été considérée comme un simple traitement symptomatique or il semblerait qu'une faible corticothérapie orale soit susceptible de freiner la progression radiographique. La corticothérapie pourrait donc dans certaines situations être considérée comme un traitement de fond à part entière (78, 79). Cette notion fait toutefois l'objet de controverses. Il semblerait que cela soit surtout valable pour les PR récentes (80).

La corticothérapie présente une action antalgique et anti-inflammatoire rapide. Elle est préconisée dans la prise en charge des PR débutantes particulièrement inflammatoires en attendant l'efficacité complète du traitement de fond. La corticothérapie peut aussi être prescrite au cours de la phase d'état de la PR en association à un traitement de fond notamment pour la prise en charge de poussée inflammatoires.

La corticothérapie générale au cours de la PR sera administrée par voie orale ou par voie intra-veineuse. La corticothérapie intra-musculaire est à éviter car elle est responsable d'un plus grand nombre d'effets indésirables (inertie surrénalienne et accoutumance). Les fortes doses de corticoïdes *per os* sur de courtes périodes sont aussi à utiliser avec prudence par risque d'un effet rebond de la maladie. L'action pharmacologique des glucocorticoïdes s'explique par deux mécanismes principaux :

- activité anti-inflammatoire : ils inhibent la phospholipase A2 inhibant ainsi la libération de l'acide arachidonique donc la production de prostaglandines.
- activité immuno-modulatrice : ils inhibent la production de certains messagers chimiques de l'inflammation (IL-1, IL-2, IFN- γ).

La corticothérapie *per os* repose principalement sur des molécules à demi-vie courte comme la prednisone (Cortancyl[®]) ou la prednisolone (Solupred[®]). L'administration se fera le matin en une prise unique pour éviter l'inactivation de l'axe hypophyso-surrénalien. Lorsque la dose est plus importante, la prise pourra exceptionnellement être fractionnée (2/3 le matin et 1/3 le soir). La posologie initiale est généralement de l'ordre de 10 à 15 mg/j. La dose devra être réduite progressivement et lentement pour éviter un rebond de la maladie (diminution d'1 mg tous les quinze jours à un mois). La diminution se fait au fur et à mesure de l'apparition de l'efficacité du traitement de fond entrepris. Idéalement, la corticothérapie sera totalement interrompue une fois le traitement de fond efficace (généralement après 3 mois). Cependant en pratique, de nombreux patients sont traités par corticothérapie au long cours (80). Dans tous les cas, la posologie utilisée devra être la plus faible possible (inférieure à 10 mg/j).

Une nouvelle approche de la corticothérapie a été proposée, la chronothérapie (81). Le concept est basé sur la chronobiologie, c'est-à-dire que les symptômes de la maladie sont expliqués par la sécrétion de cytokines nocturnes notamment l'IL-6. Une forme de prednisone à libération différée prise au coucher permettrait de juguler ce taux de cytokines anormalement élevé (68). Ce schéma thérapeutique semble très prometteur, notamment sur le dérouillage matinal. De plus, la prednisone étant administré à faible dose, il n'a pas d'impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et la corticothérapie serait mieux toléré à moyen ou long terme (82).

Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets indésirables justifiant une bonne évaluation du rapport bénéfices / risques (figure 53). Ceci est d'autant plus vrai qu'ils seront administrés au long cours et à fortes doses.

Précoces et rarement évitables : Insomnie Labilité émotionnelle Hausse de l'appétit – prise de poids
Fréquents – malades ayant d'autres facteurs de risque HTA Diabète sucré Hyperlipémie Acné Ulcère gastro-duodéal*
Fréquence liée à la posologie Aspect cushingoïde Inertie hypophyso-hypothalamo-surrénalienne Sensibilité aux infections Ostéonécrose Myopathie Hypokaliémie Retard de cicatrisation
Retardés (liés à la dose cumulative) Ostéoporose Atrophie cutanée Cataracte Ostéosclérose
Rares et imprévisibles Psychose Glaucome Lipomatose épidurale Pancréatite

Figure 53 : Effets indésirables de la corticothérapie (4).

La corticothérapie engendre une diminution de la densité minérale osseuse. Cette perte osseuse serait réversible pour les traitements inférieurs à 6 mois. Une supplémentation en calcium et en vitamine D devra être systématiquement envisagée. De plus, au-delà de trois mois de corticothérapie à plus de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone, l'ACR recommande l'administration conjointe de biphosphonate et un traitement hormonal substitutif chez les femmes post-ménopausées (83).

Les glucocorticoïdes accentuent également le risque de pathologie cardio-vasculaire en favorisant le développement de facteurs de risques tels qu'un diabète sucré, une hypertension artérielle et une perturbation du métabolisme lipidique. Un régime pauvre en sel, sucre et graisse peut en partie limiter ces effets secondaires (cf partie 3 : 1/ 3/ 2/ Conseils nutritionnels).

A forte dose (plus de 10 mg/j), les glucocorticoïdes augmentent aussi le risque d'infection. Ce risque sera d'autant plus marqué que la corticothérapie sera associée à un traitement de fond immuno-suppresseur.

Notons que les effets secondaires digestifs sont plus rares avec les glucocorticoïdes qu'avec les AINS. Notons que l'association de ces deux classes thérapeutiques est à utiliser avec précautions.

La corticothérapie par voie intra-veineuse à forte dose ou « bolus » doit être réservée à des situations particulières telles qu'une poussée inflammatoire majeure ou une complication viscérale notamment en cas de vascularite. La perfusion doit alors avoir lieu en milieu hospitalier sous surveillance attentive (risque d'effets secondaires graves notamment perturbations ioniques brutales et arrêt cardiaque). Dans ces situations, il y aura souvent recours au Solu-médrol® à une posologie de 100 mg à 1 g par jour. Ces « bolus » ne doivent pas être administrés plus de trois jours de suite. Une corticothérapie orale pourra être entreprise en relai.

2/ 2/ Traitements de fond hors biothérapies

Les traitements de fond, autrefois appelés DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug), ont une action retardée ne se traduisant par une amélioration clinique qu'après environ 3 mois (sauf le méthotrexate, le léflunomide et les biothérapies). Les traitements symptomatiques sont donc tout à fait complémentaires aux traitements de fond. Ces derniers sont aujourd'hui répartis en deux catégories :

- les SMARD ou Symptom Modifying Anti-Rheumatic Drugs qui améliorent les symptômes cliniques et biologiques de la maladie mais qui n'ont pas démontré leur efficacité sur l'évolution radiographique.
- les DCART pour Disease Controlling Anti-Rheumatic Therapy à l'inverse des précédents, améliorent aussi la fonction articulaire et ralentissent la progression radiographique. Les principaux traitements de fond utilisés au cours de la PR sont des DCART, ce sont le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine et les biothérapies.

Les traitements de fond « conventionnels » (donc hors biothérapies) n'exercent pas une immuno-modulation spécifique. Leur utilisation au cours de la PR a souvent été le fruit du hasard. A l'inverse, les biothérapies sont des thérapies ciblées. Ces nouvelles molécules

pourraient être les premiers médicaments laissant espérer un arrêt de la progression de la maladie avec une mise en rémission de la maladie au long cours. Dans tous les cas, les traitements de fond, qu'ils soient « conventionnels » ou des biothérapies, ont fait l'objet de nombreuses études cliniques pour démontrer leurs efficacités dans la prise en charge de la PR.

Il est nécessaire de rappeler l'importance d'une instauration du traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie.

Les traitements sont la plupart du temps suspensifs, c'est-à-dire que la maladie reprend son cours évolutif à l'arrêt du traitement. Ainsi, d'une manière générale, un traitement de fond sera maintenu aussi longtemps qu'il sera efficace et bien toléré par le patient d'où l'importance d'un suivi régulier du patient et de sa maladie. Le pharmacien d'officine devra s'assurer de la bonne utilisation du médicament par le patient et prévenir autant que faire se peut les éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses liées à son usage.

Nous distinguerons ci-après les traitements de fonds « conventionnels » de première ligne que sont le MTX, la sulfasalazine et le léflunomide des autres traitements de fond « conventionnels » dont l'utilisation est aujourd'hui exceptionnelle.

2/ 2/ 1/ Traitements de fond de première ligne

2/ 2/ 1/ 1/ Le méthotrexate ou MTX (annexe 3)

Le MTX est depuis près de vingt ans considéré comme le traitement de fond de référence de la PR. Il est indiqué dans tous les stades de la pathologie. C'est un antimétabolite analogue de l'acide folique agissant principalement par l'inhibition réversible de la dihydrofolate réductase. Le MTX est le plus souvent administré par voie orale sous la forme de comprimés dosés à 2,5 mg (Novatrex[®], Methotrexate Bellon[®]) ou à 10 mg (Imeth[®]). En cas d'intolérance, il est aussi disponible sous forme injectable (Ledertrexate[®], Methotrexate Bellon[®], Metoject[®]).

Mécanisme d'action du MTX :

L'efficacité du MTX repose sur deux types d'action, d'une part il inhibe les mécanismes de divisions cellulaires (action immunosuppressive) et d'autre part, il présente une action anti-inflammatoire. Ceci s'explique par sa capacité à inhiber deux enzymes, la dihydrofolate réductase et la 5-amino-imidazolo-4-carboxamide ribonucléotide-transformylase. La rapidité d'action du MTX laisse supposer que son action en rhumatologie serait plutôt due à son activité anti-inflammatoire qu'à son activité immunosuppressive.

L'inhibition de la dihydrofolate réductase entraîne une diminution de la synthèse des bases puriques nécessaires à la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique) d'où une activité anti-proliférative. Le MTX est également capable d'inhiber la thymidilate synthétase à l'origine de précurseurs de nucléotides.

L'inhibition de la 5-amino-imidazolo-4-carboxamide ribonucléotide-transformylase entraîne la libération d'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire.

Le MTX présente également diverses autres propriétés pharmacologiques :

- une action sur les cytokines principalement observés *in vitro* (84). Il diminue l'activité de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF- α tandis qu'il augmente la production d'IL-2.
- une action anti-inflammatoire en agissant sur les leucotriènes B₄, en réduisant le chimiotactisme des polynucléaires et en diminuant l'activation des macrophages et des molécules d'adhésion.
- un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et de FR ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.
- une diminution de l'activité des métalloprotéases (rôle chondroprotecteur) et une activité anti-angiogénique.

Efficacité du MTX :

L'efficacité clinique, biologique et radiologique du MTX dans la prise en charge de la PR a fait l'objet de nombreuses études cliniques comparatives menées en double aveugle (85). L'efficacité du MTX s'observe généralement après 4 à 6 semaines de traitement.

Le pourcentage de malade répondant au MTX varie de 50 à 80%. Selon l'ACR, une rémission est obtenue dans 6,8 à 14% des cas. Cependant un rebond de la maladie est fréquemment observé dans les 4 semaines suivant l'arrêt.

Le MTX présente un taux de maintenance thérapeutique remarquablement élevé (50 à 60% à 5 ans et près de 40% à 11 ans) comparé aux autres traitements de fond qui n'excède généralement pas 20% à 5 ans.

Pharmacocinétique du MTX :

La biodisponibilité orale du MTX varie de 45 à 80% avec de grandes variations interindividuelles. L'alimentation ne semble pas modifier cette valeur.

Par voie intra-musculaire, la biodisponibilité est de 97% et la demi-vie de 2 H environ.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50% d'où certaines interactions médicamenteuses.

Le MTX passe dans le lait et le placenta. De plus il est tératogène d'où sa contre-indication formelle avec la grossesse et l'allaitement.

Le MTX est principalement éliminé par voie rénale.

Posologie et modalité d'utilisation du MTX :

L'utilisation du MTX dans la PR est aujourd'hui incontestée, cependant ses modalités d'utilisation continuent à évoluer. Récemment, de nouvelles recommandations d'utilisation du MTX ont été approuvées lors d'une conférence de consensus réunissant plus de 750 médecins rhumatologues (86).

Ainsi, il est recommandé de débiter le traitement par MTX à la posologie de 10 à 15 mg par semaine avec une augmentation de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à 20 à 30 mg par semaine selon la réponse clinique et la tolérance (86). Ces nouvelles recommandations pencheraient pour une dose d'emblée proche de 15 à 20 mg par semaine (86). Une fois la dose efficace obtenue, le MTX est tout à fait indiqué en traitement à long terme. La forme sous-cutanée est d'ordinaire recommandée en cas d'inefficacité ou d'intolérance à la voie orale.

Il est fortement recommandé d'associer à un traitement par MTX une supplémentation en acide folique d'au minimum 5 mg par semaine (86). Ceci a pour but de limiter les éventuels effets indésirables du MTX notamment hépatique. L'acide folique devra toujours être administré à une posologie inférieure à celle du MTX. La supplémentation peut être répartie sur plusieurs jours de la semaine mais elle sera à éviter le jour et le lendemain de la prise du MTX.

En cas de réponse insuffisante chez un patient traité par MTX en monothérapie, une association de DMARD pourra être proposée en gardant le MTX comme base de traitement (86).

Bilan pré-thérapeutique et surveillance du traitement par MTX :

Le bilan pré-thérapeutique du patient doit inclure la recherche de facteurs de risque de toxicité par le MTX et de contre-indications (86) :

- dosage des transaminases et de l'albumine.
- numération de la formule sanguine (NFS) avec plaquettes.
- évaluation de la fonction rénale.
- sérologies pour les hépatites et le HIV.
- bilan glucidique et lipidique
- test de grossesse.

Il conviendra également d'informer le patient sur les risques encourus par le traitement notamment respiratoires.

La surveillance du traitement repose sur un dosage des transaminases, de l'albumine, de la créatinine et une NFS avec plaquettes régulière. Ce bilan devra être réalisé toutes les semaines pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois. En cas de modification de posologie, il conviendra de faire un bilan tous les mois jusqu'à obtention de la nouvelle dose efficace.

Contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi du MTX :

Les principales contre-indications, interactions médicamenteuses et effets indésirables du MTX sont résumés dans sa fiche conseil (annexe 3). Il conviendra d'être particulièrement vigilant en cas d'effets secondaires pulmonaires, infectieux, hépatiques et hématologiques.

Précisons qu'en cas de désir de grossesse, le traitement par MTX doit être interrompu au minimum trois mois avant aussi bien chez la femme que chez l'homme (86). La contre-indication du MTX et des AINS est relative, en effet en pratique il n'est pas rare qu'ils soient administrés conjointement. Cependant, il conviendra d'être prudent lors de la prescription d'antibiotiques chez un patient traité par MTX puisqu'il est contre-indiqué avec le triméthoprim et déconseillé avec les pénicillines.

2/ 2/ 1/ 2/ La sulfasalazine

La sulfasalazine ou Salazopyrine[®] est constituée de la conjugaison de l'acide 5-aminosalicylique (un salicylé) et la sulfapyridine (un sulfamide). La sulfasalazine est commercialisée sous la forme de comprimé gastro-résistants dosés à 500 mg.

Elle est indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En pratique, elle est généralement prescrite en cas de contre-indication au MTX ou en association à ce dernier dans les formes plus sévères. Notons que l'association MTX / sulfasalazine semble plus efficace que chaque traitement pris séparément (4).

Mécanisme d'action de la sulfasalazine :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfapyridine est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir au niveau du tube digestif par une diminution des IgA sécrétoires (grâce à l'activité antibactérienne de la sulfapyridine). *In vitro*, il a été mis en évidence une inhibition de l'activité des cellules natural killer et une diminution du chimiotactisme des polynucléaires. De plus, la sulfasalazine pourrait avoir une action sur la synthèse des immunoglobulines et des radicaux libres.

Efficacité de la sulfasalazine :

La sulfasalazine était initialement utilisée dans le traitement des entérocolopathies inflammatoires mais plusieurs études ont mis en évidence son efficacité dans la prise en charge de la PR (87, 88 et 89). Cependant, ses effets sur la progression radiographique semblent modestes (87). Pour une efficacité supérieure, la sulfasalazine peut être associée au méthotrexate et / ou à un corticoïde (90).

L'efficacité clinique est obtenue après 1 à 3 mois de traitement.

Le nombre de patients répondeurs est d'environ 55 à 60%. Cependant, le taux de maintenance thérapeutique à 5 ans n'est que de 20 à 30% principalement du fait d'effets secondaires fréquents.

Pharmacocinétique de la sulfasalazine :

Après administration orale, elle n'est que partiellement absorbée par l'intestin grêle (environ 30%). La sulfasalazine subit l'action des bactéries intestinales libérant alors la sulfapyridine qui est presque totalement absorbée et l'acide 5-aminosalicylique éliminée dans les selles.

Posologie et modalités d'utilisation de la sulfasalazine :

La posologie sera instaurée progressivement par paliers de 500 mg par semaine. La posologie habituellement efficace est de l'ordre de 2 g par jour. Elle sera rarement portée à 3g par jour.

Surveillance du traitement par sulfasalazine :

Le suivi sera clinique et biologique. Il comportera un hémogramme complet, un dosage des plaquettes, de la créatinine et des transaminases tous les quinze jours pendant les 3 premiers mois puis tous les mois pendant 6 mois. Au-delà, le suivi pourra être espacé.

Contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi de la sulfasalazine :

Les principales contre-indications et effets indésirables sont résumés dans le tableau ci-dessous (figure 54) :

<p>Contre-indications de la sulfasalazine Hypersensibilité aux sulfamides Déficit en G6PD (non recherché systématiquement)</p> <p>Principaux effets indésirables de la sulfasalazine (environ 30 % des cas) Digestifs (20-50 % des cas, dose-dépendants) : épigastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, pancréatite Cutanéomuqueux : rash, prurit, syndrome de Lyell, aphtes, glossite Hématologiques : leucopénie (5 % des cas), voire agranulocytose, thrombopénie immunoallergique, anémie hémolytique, méthémoglobinémie (déficit en G6PD) Hépatiques (rares) : cholestase ou cytolyse Neurosensoriels : céphalées, vertiges, ataxie Oligospermie réversible Immunologiques : déficit en IgA, hypogammaglobulinémie, lupus induit</p>
--

Figure 54 : Contre-indications et principaux effets indésirables de la sulfasalazine (5).

D'une manière générale, les effets indésirables de la sulfasalazine sont fréquents mais réversibles à l'arrêt du traitement. Les troubles hématologiques sont les plus sévères sont aussi les plus rares.

L'association de la sulfasalazine à la digoxine devra être étroitement surveillée (réduction de la digoxinémie).

La sulfasalazine peut être utilisée au cours de la grossesse mais à la dose minimale efficace.

2/ 2/ 1/ 3/ Le léflunomide

Le léflunomide est commercialisé sous le nom d'Arava[®]. Il se présente sous la forme de comprimés dosés à 10 mg, 20 mg et 100 mg.

Le léflunomide est indiqué dans le traitement de fond de la PR active. Il est en pratique utilisé en seconde intention en cas de contre-indication au méthotrexate et constitue sa meilleure alternative en tant que traitement de fond « conventionnel » (47).

Mécanisme d'action du léflunomide :

Le léflunomide est un immunomodulateur qui inhibe la synthèse des bases pyrimidiques. Il présente des propriétés anti-prolifératives et anti-inflammatoires. Le léflunomide est une prodrogue métabolisée en un dérivé actif, le « A771726 ». Ce dernier est un inhibiteur compétitif de la dihydro-déshydrogénase, enzyme nécessaire à la synthèse des pyrimidines. Ainsi, le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à renouvellement rapide notamment les lymphocytes T.

Efficacité du léflunomide :

Son efficacité a été démontrée au cours de la PR et comparée à d'autres traitements de fond (40). Il améliore l'évolution clinique, biologique et radiographique de la PR.

Le léflunomide semble avoir une efficacité comparable à celle du méthotrexate et une proportion similaire de patients répondeurs (50 à 60%). L'efficacité est aussi comparable à celle de la sulfasalazine à un an mais supérieure à cette dernière après deux années de traitement. Cependant, du fait d'effets indésirables fréquents, le léflunomide ne possède pas un taux de maintenance thérapeutique très élevé.

Son efficacité se manifeste généralement rapidement après 1 à 3 mois de traitement.

Pharmacocinétique du léflunomide :

Le léflunomide est très bien absorbé après administration orale, sans modification de sa biodisponibilité par les aliments.

Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (99%) et éliminé dans des proportions similaires par voie rénale et par voie biliaire.

La particularité du léflunomide est sa très longue demi-vie (15 jours environ). Ceci justifie la procédure de « wash-out » nécessaire avant tout changement de traitement de

fond. Il sera éliminé par l'administration de 8 g 3 fois par jour de Questran® (colestyramine) ou de 50 g de charbon actif 4 fois par jour pendant onze jours consécutifs.

Le léflunomide peut persister jusqu'à 2 ans dans l'organisme (cycle entéro-hépathique).

Posologie et modalités d'utilisation du léflunomide :

Le léflunomide peut être prescrit à la dose de 10 à 20 mg par jour, suivant l'activité de la maladie et la tolérance du patient, en une prise quotidienne.

Un autre schéma thérapeutique consiste à administré une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours puis de poursuivre avec une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour. Ceci s'explique par la longue demi-vie du médicament, la dose de charge permet alors d'obtenir rapidement un plateau d'équilibre plasmatique. Toutefois, l'HAS ne recommande pas cette approche thérapeutique (43).

Surveillance du traitement par léflunomide :

Le bilan initial doit comporter un dosage des transaminases et une NFS avec dosage des plaquettes.

Ces mêmes examens seront réalisés toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les huit semaines.

Le léflunomide étant tératogène, l'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement.

Contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi du léflunomide :

Les contre-indications et les principaux effets indésirables du léflunomide sont récapitulés dans le tableau suivant (figure 55) :

<p>Principaux effets indésirables du léflunomide</p> <p>Gastro-intestinaux : diarrhée (27 % des cas), nausées (12 % des cas)</p> <p>Cytolyse hépatique (10-15 % des cas)</p> <p>Rash cutané (11 %), alopecie (10 %)</p> <p>Hypertension artérielle (7 %), céphalées (10 %)</p> <p>Pancytopénies</p> <p>Contre-indications du léflunomide</p> <p>Hypersensibilité au léflunomide</p> <p>Insuffisance médullaire</p> <p>Infection sévère évolutive</p> <p>Grossesse, absence de contraception efficace, allaitement</p>

Figure 55 : Contre-indication et principaux effets indésirables du léflunomide (5).

Rappelons que le léflunomide est absolument contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement du fait de ses effets tératogènes. Le traitement doit être interrompu 2 ans avant tout désir de conception. Autrement, il conviendra de suivre la procédure de « wash-out » décrite précédemment.

Du fait de la longue demi-vie du métabolite actif du léflunomide, des effets indésirables hépatotoxiques et hématotoxiques graves peuvent survenir même après l'arrêt du traitement. Ceci devra être pris en compte en cas de remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond ou en cas d'association médicamenteuse.

2/ 2/ 2/ Autres traitements de fond

Les traitements de fond présentés ci-après ne sont plus que très rarement utilisés au cours de la PR du fait de leur moins bonne efficacité et / ou moins bonne tolérance.

2/ 2/ 2/ 1/ Les antipaludéens de synthèse ou APS

Les antipaludéens de synthèse utilisés dans le traitement de la PR sont la chloroquine (Nivaquine®) et surtout l'hydroxychloroquine (Plaquenil®).

La chloroquine est commercialisée sous la forme de comprimé à 100 mg et l'hydroxychloroquine en comprimé de 200 mg.

Les APS sont parfois proposés au cours des PR bénignes en monothérapie mais plus souvent en association au MTX quand ce dernier seul est insuffisant. En pratique, c'est le Plaquenil® qui est prescrit dans la prise en charge de la PR. En cas de PR réfractaire, il est possible d'envisager une trithérapie MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine.

Mécanisme d'action des APS :

Le mécanisme d'action est mal connu mais plusieurs pistes sont envisagées :

- les APS s'accumulent dans les lysosomes où ils inhibent les enzymes lysosomales et captent les radicaux libres.
- les APS réduisent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes.
- les APS possèdent aussi une action immunosuppressive, *in vitro* la chloroquine est ainsi capable d'inhiber les réponses lymphocytaires aux mitogènes.
- la chloroquine est aussi capable d'inhiber la sécrétion d'IL-1 et de freiner la synthèse des PGE2 par la synoviale.

Efficacité des APS :

Plusieurs études menées en double aveugle versus placebo ont démontré l'efficacité des APS dans la prise en charge de la PR (40). Les études portaient principalement sur le Plaquenil®. Les APS ne présentent toutefois pas d'efficacité sur la progression radiographique. Ainsi, ils ne seront utilisés en monothérapie que dans les formes bénignes de PR sans érosions ostéo-articulaires mais aussi et surtout en association au MTX dans les formes sévères de PR.

Le taux de maintenance thérapeutique à cinq ans avoisine les 30%. Le principal motif d'arrêt est l'échec thérapeutique.

L'efficacité maximale survient après environ 6 mois de traitement.

Posologie, modalités d'utilisation et surveillance du traitement par APS :

La posologie usuelle est de 1 ou 2 comprimés par jour en 1 ou 2 prises soit 200 à 400 mg d'hydroxychloroquine par jour. Le traitement peut débuter par une posologie d'attaque (jusqu'à 600 mg par jour).

Avant l'instauration du traitement, un examen ophtalmologique doit être effectué. Le bilan sera réitéré tous les six mois à un an. L'examen comprend un fond d'œil, un champ visuel et éventuellement un électrorétinogramme.

Contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi des APS :

Les APS sont contre-indiqués en cas de rétinopathie, d'hypersensibilités à l'un des constituants ou d'allaitement.

Les APS sont d'ordinaires bien tolérés par les patients. Les effets indésirables les plus fréquents et gênants sont les complications oculaires (dépôts oculaires, troubles de l'accommodation) mais ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement exception faite des rares rétinopathies. Les autres effets indésirables sont de type gastro-intestinaux, cutanés (rashes, coloration brune) et nerveux (insomnies, céphalées, vertiges...). Des neuromyopathies peuvent également survenir exceptionnellement.

2/ 2/ 2/ 2/ Les sels d'or

Les sels d'or sont indiqués dans le traitement de la PR depuis leur découverte en 1929. Ils étaient couramment utilisés jusqu'à l'avènement du MTX dans les années 1980. Aujourd'hui ils sont exceptionnellement utilisés du fait d'une efficacité limitée et surtout d'une mauvaise tolérance à court ou moyen terme. Ils seront généralement réservés au patient sans alternative thérapeutique. De plus, l'efficacité des sels d'or sur l'évolution radiographique de la PR est discutée. Bien qu'une étude récente semble établir une efficacité des sels d'or comparable à celle de la sulfasalazine (91), les études cliniques sont peu nombreuses, anciennes et portent pour la plupart sur un sel non commercialisé en France qui contient 50% d'or (40).

Les sels d'or existent en comprimés *per os* (Ridauran[®] ou auranofin) et en solution pour injection intra-musculaire (Allochrysin[®] ou aurothiopropanol sulfonate de sodium). La forme orale n'est pour ainsi dire jamais utilisée car elle s'avère nettement moins efficace que la voie intra-musculaire.

L'Allochrysin[®] existe à différents dosages : 25 mg, 50 mg ou 100 mg. Chaque dosage contient 30% d'or.

Les sels d'or agissent par inhibition de l'activité des enzymes lysosomales et en interférant sur la synthèse des cytokines. Ils freinent l'activité des macrophages et diminuent la production d'IL-1.

La réponse thérapeutique sous Allochrysin[®] survient généralement après 3 ou 4 mois. Le faible taux de maintenance thérapeutique (à peine 20% à 4 ans) s'explique par la fréquence des effets indésirables.

La posologie de l'Allochrysin[®] est de 50 mg par semaine pendant 2 semaines puis 50 mg à 100 mg par semaine jusqu'à une dose totale de 1,2 à 1,5 g. La posologie d'entretien sera ensuite de 100 mg par mois.

La surveillance du traitement sera clinique et biologique. Elle consiste en une recherche de protéinurie avant chaque injection et un contrôle de l'hémogramme complet avec plaquettes une fois par mois.

Les effets indésirables sont responsables de l'arrêt du traitement dans près de 50% des cas. Ils sont principalement cutanés (rash, prurit...), rénaux, hématologiques, pulmonaires, hépatiques, oculaires et digestifs.

Les contre-indications à l'Allochrysin[®] sont : les antécédents d'accidents aux sels d'or, les néphropathies, les insuffisances hépatiques et médullaires, l'eczéma ou la dermatose évolutive, le lupus, la grossesse et l'allaitement.

L'Allochrysin[®] ne devra pas être associée à la phénylbutazone (risque accru d'aplasie médullaire) (77).

2/ 2/ 2/ 3/ Les dérivés sulfhydrylés

Ces dérivés se caractérisent par la présence d'un groupement SH (radicaux thiols) responsable de leur activité. Deux dérivés sulfhydrylés sont commercialisés et indiqués pour le traitement de la PR, la D-pénicillamine ou DP (Trolovol[®], comprimé de 300 mg) et la tiopronine (Acadione[®], comprimé de 250 mg).

La gravité des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par ces médicaments justifie le fait qu'ils ne soient aujourd'hui presque plus utilisés.

Notons que la tiopronine et la D-pénicillamine sont proches mais un patient en échec thérapeutique ou intolérant à l'un des deux ne rencontrera pas systématiquement les mêmes problèmes avec la seconde molécule.

Mécanisme d'action des dérivés sulfhydrylés :

Les dérivés sulfhydrylés inhibent directement sur les lymphocytes T auxiliaires. De plus, ils diminuent la sécrétion de FR type IgM et la synthèse des IgG, IgA et IgM n'ayant pas d'activité du type FR. Ces dérivés diminuent également la prolifération des cellules endothéliales.

Efficacité des dérivés sulfhydrylés :

La DP et son homologue la tiopronine, ont fait l'objet d'études cliniques démontrant leur activité au cours de la PR (92 et 93) mais aucune n'a mis en évidence une action sur l'évolution radiographique de la maladie.

La réponse thérapeutique survient généralement après trois à six mois de traitement.

La maintenance thérapeutique ne dépasse pas 50% à un an et 17% à cinq ans. Ceci s'explique surtout par la survenue d'effets indésirables.

Posologie, modalités d'utilisation et surveillance du traitement par les dérivés sulfhydrylés :

La posologie de la D-pénicillamine au long cours est de 2 à 3 comprimés par jour. Cette dose sera obtenue par augmentation progressive par paliers de 1 comprimé tous les mois.

La posologie de la tiopronine est de 4 comprimés par jour répartis en 2 prises. Cette posologie peut être augmentée à 6 comprimés par jour si l'efficacité est insuffisante après 2 ou 3 mois de traitement.

La surveillance du traitement, quelque soit la molécule utilisée, se fera par un contrôle de l'hémogramme avec plaquettes et la recherche d'une protéinurie tous les mois au minimum.

Contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi des dérivés sulfhydrylés :

Les contre-indications sont les mêmes pour les deux molécules à savoir : néphropathies, altérations hématologiques, lupus érythémateux ou dermatoses sévères, allergies aux pénicillines / céphalosporines ou à la substance active et grossesse ou allaitement (substances tératogènes).

Les principaux effets indésirables des dérivés sulfhydrylés, par ordre de fréquence, sont cutanés (prurit, rash, alopecie), digestifs (dyspepsie, nausées), une agueusie (perte du goût), rénaux (protéinurie, syndrome néphrotique), hépatiques, pulmonaires ou encore hématologiques. Notons également que contrairement aux autres traitements de fond, les dérivés sulfhydrylés peuvent rarement induire chez environ 1% des patients de véritables maladies auto-immunes (pemphigus, lupus...). Ceci contribue à leur faible taux de maintien thérapeutique.

2/ 2/ 2/ 4/ Autres médicaments immunodépresseurs

La ciclosporine A :

La ciclosporine A est un polypeptide traditionnellement utilisée contre les rejets de greffe. Deux spécialités sont commercialisées, le Sandimmun® et le Néoral®. La ciclosporine sera réservée aux formes actives et sévères de PR en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de

contre-indication aux traitements classiques y compris le MTX (94). Le Néoral[®] se présente sous forme de capsule molle de 10, 25, 50 ou 100 mg ou encore sous la forme de solution buvable de 100 mg/ml. Le Sandimmun[®] existe sous forme de capsules molles de 25, 50 et 100 mg, sous la forme de solution buvable à 100 mg/ml et sous forme injectable à 50 mg/ml (pour injection intra-veineuse).

La ciclosporine A se différencie dans son mécanisme d'action des précédents traitements de fond par une relative spécificité. En effet, elle agit préférentiellement sur les lymphocytes T CD4. Elle se fixe la membrane cellulaire de ces derniers et forme un complexe intra-cytoplasmique avec son récepteur. Ce complexe inhibe alors la transcription du gène de l'IL-2 et d'autres cytokines dont l'IL-4 et l'IFN- γ . La ciclosporine A bloque de façon réversible et spécifique la maturation cellulaire des lymphocytes T cytotoxiques. Elle n'a cependant pas d'effet sur les lymphocytes T cytotoxiques déjà matures.

La ciclosporine a une bonne efficacité en monothérapie au cours de la PR (91) bien que son utilisation soit restreinte par les effets indésirables qu'elle entraîne. L'association au MTX augmente l'efficacité de ce dernier mais cela expose probablement à une augmentation des effets indésirables (95 et 96).

L'efficacité de la ciclosporine A survient généralement dans les 3 premiers mois de traitement.

La ciclosporine A est utilisée à la dose initiale de 2,5 mg/kg/jour. Elle pourra être augmentée très progressivement en fonction de l'effet clinique et de la tolérance jusqu'à 5 mg/kg/jour. La posologie devra être adaptée en cas de perturbation de la créatininémie par rapport à la valeur de base même si elle reste dans les normes.

La surveillance du traitement se fera tous les quinze jours pendant les trois premiers mois et une fois par mois par la suite. Le bilan comprend une mesure de la créatininémie et une mesure de la pression artérielle.

La ciclosporine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'antécédents néoplasiques, d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle non contrôlée. Elle est de plus contre-indiquée en association au tacrolimus et au millepertuis.

La ciclosporine est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Les principaux effets indésirables des médicaments immunodépresseurs dont la ciclosporine A sont présentés dans le tableau suivant (figure 56) :

Effets indésirables	Médications immunodépresseuses responsables
Maladies malignes hémo-lympho-réticulopathies (leucoses aigus en particulier)	Vraisemblablement toutes : effet oncogène démontré en rhumatologie pour le chlorambucil et le cyclophosphamide
Hématologiques leucopénie thrombocytopénie anémie	Toutes (sauf ciclosporine A)
Infections virales (zona) mycosiques bactériennes	Toutes (sauf ciclosporine A)
Cutanés érythèmes	Toutes (effet secondaire rare)
Digestifs	Cyclophosphamide Azathioprine Méthotrexate, ciclosporine A
Stérilité	Alkylants : cyclophosphamide surtout, chlorambucil parfois
Toxicité hépatique	Cyclophosphamide parfois Azathioprine parfois Méthotrexate surtout
Alopécie	Cyclophosphamide
Cystite hémorragique	Cyclophosphamide
Pulmonaires	Méthotrexate
Rénaux	Ciclosporine A

Figure 56 : principaux effets indésirables des médicaments immunodépresseurs (corticoïdes exclus) (4).

Pour la ciclosporine, il conviendra d'être particulièrement vigilant face à la toxicité rénale et cardio-vasculaire.

Tous les traitements néphro-toxiques (tels que les AINS...) et pouvant induire des désordres électrolytiques doivent donc être administrés avec beaucoup de précautions.

L'azathioprine :

L'azathioprine ou Imurel® (comprimés à 25 ou 50 mg et poudre pour solution injectable) est un immunodépresseur de la famille des antimétabolites. Il peut être proposé dans le traitement de la PR sévères en cas d'intolérance, contre-indication ou inefficacité des autres traitements.

L'Imurel[®] sera administré en deux prises quotidiennes pour une posologie totale de 2 à 3 mg/kg/jour. En l'absence d'amélioration clinique et biologique après 6 mois de traitement, une alternative thérapeutique devra être envisagée.

La surveillance du traitement repose sur un contrôle de l'hémogramme, de la créatininémie, des transaminases et de la bilirubinémie hebdomadaire pendant 2 mois puis mensuelle.

L'azathioprine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, en association à l'allopurinol, au vaccin de la fièvre jaune et en cas d'allaitement.

Les principaux effets indésirables sont résumés dans le tableau précédent (figure 56).

Le cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) est un agent alkylant anticancéreux pouvant être prescrit au cours des formes sévères de PR toujours en cas d'intolérance, contre-indication ou inefficacité des autres traitements conventionnels. En pratique, le cyclophosphamide sera utilisé dans le traitement de certaines vascularites systémiques mais exceptionnellement en tant que traitement de fond de la PR.

L'Endoxan[®] est commercialisé sous forme de comprimés à 50 mg ou en poudre pour préparations injectables à 500 et 1000 mg.

La posologie recommandée est de 1 à 2,5 mg/kg/jour par voie orale. Par voie intraveineuse, l'administration se fera par bolus de 750 mg/m² de surface corporelle mensuel pendant 6 mois puis à raison d'un bolus tous les trois mois environ selon la réponse thérapeutique.

Les effets indésirables (figure 56) sont fréquents et potentiellement graves. Au long cours, l'Endoxan[®] expose à un risque oncogène non négligeable.

2/ 3/ Traitement de fond par les biothérapies

Depuis une quinzaine d'année, l'amélioration des connaissances des mécanismes immunopathologiques impliqués dans la PR a permis le développement de drogues ciblées ou biothérapies. Ces immunothérapies sélectives ont constitué l'avancée thérapeutique la plus marquante des dernières années dans la prise en charge de la PR. L'efficacité des biothérapies est telle qu'ils ont permis de réviser l'objectif de la prise en charge de la PR. Aujourd'hui, pour bon nombre de patient, il devient légitime d'espérer atteindre une rémission au moins partielle de la pathologie.

Les biothérapies ciblent soit les médiateurs de l'inflammation (cytokines) soit les cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR. Nous pourrions ainsi distinguer celles ciblant :

- le TNF- α : infliximab, adalimumab, certolizumab et etanercept.
- l'IL-1 : anakinra.
- l'IL-6 : tocilizumab.
- les lymphocytes T : abatacept.
- les lymphocytes B : rituximab.

2/ 3/ 1/ Les anti-TNF α

Les anti-TNF α sont les premières biothérapies à avoir vu le jour et actuellement les plus utilisées. Ils sont aujourd'hui au nombre de 4 : l'infliximab (Remicade[®]), l'adalimumab (Humira[®]), le certolizumab (Cimzia[®]) et l'etanercept (Enbrel[®]).

Compte tenu du coût très élevé des traitements par anti-TNF α , ils sont souvent utilisés que dans les PR actives et érosives insuffisamment contrôlées par un traitement de fond comme le MTX.

Les différentes molécules :

- L'infliximab ou Remicade® :

Le Remicade® est un anticorps monoclonal chimérique (75% humain et 25% murin) commercialisé en flacon de poudre pour solution injectable de 100 mg. Il est le premier anti-TNF- α à avoir reçu une AMM (autorisation de mise sur le marché).

L'infliximab est indiqué en association au MTX chez « les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée » ou chez « les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs » (94).

Il s'utilise en perfusion intra-veineuse de 2 heures à la posologie de 3 mg/kg. Les perfusions sont répétées aux semaines 2 et 6 puis toutes les 8 semaines.

En cas d'absence de réponse thérapeutique après 12 semaines, il est possible d'augmenter la posologie par palier de 1,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines ou alors de réduire l'intervalle entre 2 injections à 6 semaines.

L'infliximab doit toujours être associé au MTX afin de diminuer l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre la partie chimérique de la molécule. De plus l'efficacité de l'association infliximab + MTX est incontestablement supérieure à celle de l'infliximab seul.

Compte tenu des risques liés à la perfusion et de la surveillance qu'elle nécessite, l'infliximab est uniquement réservé à l'usage hospitalier.

La demi-vie de l'infliximab est de 8 à 9 jours.

Les principales études cliniques démontrant l'efficacité de l'infliximab sont l'étude ATTRACT (97) et l'étude ASPIRE (98).

- L'adalimumab ou Humira® (annexe 4) :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé. Il est commercialisé sous la forme de seringues ou stylos pré-remplis dosés à 40 mg / 0,8 ml pour injection sous-cutanée.

Humira® est indiqué en association au méthotrexate dans « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate » et dans « le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate » (94).

Humira® peut aussi « être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée » (94).

Il est utilisé à la posologie de 40 mg/injection toutes les deux semaines.

En cas de réponse thérapeutique ou partielle après 12 semaines de traitement, la posologie pourra être amenée à 40 mg/injection une fois par semaine.

L'Humira® est disponible aussi bien à l'hôpital qu'en officine sur PIH (prescription initiale hospitalière) et PRS (prescription réservée à certains spécialistes). Toutefois, l'initiation du traitement sera systématiquement hospitalière.

L'adalimumab possède une demi-vie d'environ 15 jours, justifiant son administration usuelle bimensuelle.

- Le certolizumab pegol ou Cimzia® (annexe 5) :

Cimzia® est composé de certolizumab pegol, c'est un fragment d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF- α et conjugué à du polyéthylène glycol. Il est commercialisé sous la forme de seringue pré-remplie à 200 mg/ml pour injection sous-cutanée.

Il est indiqué en association au méthotrexate « dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate » (94).

Cimzia® peut aussi « être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée » (94). Précisons que contrairement aux autres anti-TNF α , Cimzia® ne possède pas l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour être utilisé en première intention c'est-à-dire chez les patients naïfs de MTX.

Le Cimzia® est le 2^{ème} plus récent des anti-TNF α commercialisé (2010). Les essais cliniques préalables à son AMM n'ont pas mis en évidence une efficacité supérieure par rapport aux autres anti-TNF α .

La posologie initiale de Cimzia® est de 400 mg (soit deux injections le même jour) aux semaines 0, 2 et 4 suivies d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines.

En cas d'absence de réponse thérapeutique après 12 semaines de traitement, l'intérêt de la poursuite du traitement devra être rediscuté.

Comme pour l'adalimumab, la posologie du certolizumab pegol s'explique par la demi-vie de 10 à 15 jours de la molécule.

Cimzia[®] est aussi disponible en officine (PIH et PRS) et en milieu hospitalier. L'initiation du traitement sera également hospitalière.

- L'etanercept ou Enbrel[®] (annexe 6) :

L'etanercept se différencie des précédentes molécules par sa nature pharmacologique, en effet c'est un récepteur soluble du TNF- α (et pas un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α). La molécule est composée de la fusion du domaine de liaison extracellulaire du récepteur au TNF- α avec le domaine Fc (fragment constant) d'une IgG humaine.

Enbrel[®] est commercialisé sous la forme de seringues pré-remplies à 25 mg / 0,5 ml ou 50 mg/ml, sous la forme de stylos pré-remplis à 50mg/ml et en flacon de poudre pour solution injectable à 50 mg/ml.

Enbrel[®] est indiqué en association avec le méthotrexate dans « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication) » ou dans « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate » (94).

Enbrel[®] peut aussi être « donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inappropriée » (94).

La posologie d'Enbrel[®] est d'une injection de 25 mg deux fois par semaine ou d'une injection de 50 mg une fois par semaine.

La demi-vie de l'Enbrel est de 70 heures, d'où son administration deux fois par semaine.

L'Enbrel[®] est disponible en milieu hospitalier et en officine sur PIH et PRS. Le traitement sera instauré en milieu hospitalier.

Mécanisme d'action des anti-TNF α :

Les anti-TNF α agissent selon des mécanismes différents selon qu'il s'agisse d'un anticorps monoclonal (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) ou d'un récepteur soluble du TNF α (etanercept) mais l'objectif final reste l'inhibition de l'activité du TNF- α . Rappelons que le TNF- α est la cytokine principale des les phénomènes immunopathologiques de la PR

Les anticorps anti-TNF α agissent en bloquant les molécules libres du TNF α mais aussi en se liant aux molécules transmembranaires du TNF α . Cette liaison aux molécules transmembranaires pourrait entraîner une lyse cellulaire et donc être responsable d'un effet cytotoxique de la molécule à l'origine de certains effets indésirables.

Le récepteur soluble du TNF α agit uniquement sur le TNF α circulant en se liant à ce dernier, l'empêchant ainsi de rejoindre sa cible cellulaire. Il reproduit un mécanisme physiologique de régulation du TNF α . Le récepteur soluble du TNF α a également la capacité de se lier à la lymphotoxine (TNF β).

Quels qu'ils soient, les anti-TNF α entraînent également une inhibition de certaines cytokines (dont l'IL-1 et l'IL-6) et métalloprotéases. Ils inhibent aussi des facteurs de l'angiogénèse comme le VEGF et diminuent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales réduisant ainsi la migration des cellules du sang vers la membrane synoviale.

Efficacité des anti-TNF α :

Les anti-TNF α ont fait l'objet de nombreuses études cliniques (disponibles dans la littérature et non développées ici) dans le cadre de l'obtention de leurs AMM (11, 40 et 99) mais aussi depuis leur commercialisation (100). Il ressort des différentes études que les anti-TNF α présentent une efficacité tout à fait remarquable en monothérapie (versus placebo ou versus MTX seul) mais aussi et surtout en association au MTX (versus MTX+placebo). Les anti-TNF α améliorent significativement les signes cliniques, biologiques, radiographiques de la maladie ainsi que l'indice de qualité de vie. Ils permettent pour de nombreux patients de retrouver rapidement des activités physiques et socio-professionnelles normales.

De plus, cette efficacité est généralement obtenue en quelques semaines ou 2 à 3 mois maximum.

Les anti-TNF α ne semblent cependant pas influencer les manifestations extra-articulaires de la PR et la présence de facteur rhumatoïde.

La co-prescription d'anti-TNF α et de MTX peut également permettre au patient une diminution de sa consommation de corticoïde, d'AINS et d'antalgique. Dans certaines circonstances, une diminution de la posologie du MTX éventuellement associé pourra aussi être envisagée.

Cependant, il est important de préciser que les anti-TNF α demeurent des traitements suspensifs. Aussi spectaculaire que puissent paraître leurs effets, ils disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement.

Choix de l'anti-TNF α :

Le choix de la molécule ne repose pas sur des arguments scientifiques ou sur une quelconque hiérarchie des anti-TNF α . Ainsi, le choix de la molécule se fera selon les patients et d'après les données de tolérance et les caractéristiques du produit (39).

L'infliximab est contraignant puisqu'il impose au patient de se rendre à l'hôpital régulièrement. Cependant sa posologie est adaptable en fonction du poids du patient.

L'adalimumab, le certolizumab pegol et l'etanercept ont l'avantage d'être utilisable à domicile. Les premiers présentent l'avantage d'une administration bimensuelle (pour l'adalimumab et le certolizumab pegol) tandis que l'etanercept est plus souvent utilisé à une posologie nécessitant une injection par semaine.

Rappelons que le certolizumab pegol n'a pas l'AMM pour être utilisé comme traitement de première intention dans la PR.

En cas de non réponse, il est possible de passer de l'un à l'autre des produits car leurs mécanismes d'action bien que très proches ne sont pas tout à fait similaires. Il sera logique de choisir comme nouvelle molécule celle qui a le mécanisme d'action le plus éloigné de la première donc par exemple de passer d'un anticorps monoclonal (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) au récepteur soluble (etanercept) ou inversement.

Modalités d'utilisation et surveillance du traitement par anti-TNF α (39) :

L'instauration d'un traitement par anti-TNF α devra bien évidemment être discutée avec le patient en l'avertissant des contraintes et éventuels effets indésirables sévères liés à ces médicaments. De plus, il sera réalisé un bilan initial clinique, biologique et radiologique comprenant :

- hémogramme
- électrophorèse des protéines sériques
- dosage des transaminases
- sérologie des hépatites B et C ; sérologie VIH (avec l'accord du patient)
- recherche d'anticorps anti-nucléaires et s'ils sont positifs recherche des anticorps anti-ADN natifs
- radiographie du thorax
- intradermoréaction à la tuberculine (5 unités)
- contrôle et mise à jour des vaccinations avec vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique
- en fonction de la clinique, la recherche d'une infection urinaire, sinusienne ou dentaire peut être justifiée

La surveillance des patients traités sera :

- clinique avec le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS-28 et la recherche d'effets indésirables du traitement anti-TNF α
- biologique avec surveillance de la VS, de la CRP, de l'hémogramme, des transaminases
- radiologique par des radios des mains et poignets de face, des pieds de face et des articulations symptomatiques

La surveillance clinique et biologique se fera à 1 mois et 3 mois puis tous les trois mois sauf pour l'infliximab pour lequel elle devra être réalisée à chaque perfusion. La surveillance radiographique sera annuelle ou plus espacée pour les PR anciennes.

En pratique, l'anti-TNF α devra être associé dans la mesure du possible à un autre traitement de fond, idéalement le MTX. En cas d'impossibilité d'utilisation du MTX, ou d'un autre traitement de fond, l'anti-TNF α pourra être utilisé en monothérapie sauf s'il s'agit de l'infliximab.

En cas d'inefficacité, il pourra être discuté de la réintroduction d'un traitement de fond en association à l'anti-TNF α , de la modification de la posologie de l'anti-TNF α ou du changement d'anti-TNF α .

En cas d'intolérance, la reprise ou le changement de l'anti-TNF α dépendra de la nature de l'effet indésirable.

Enfin, en cas de rémission, il est recommandé d'envisager une réduction voire un arrêt du traitement AINS et de la corticothérapie. La réduction de l'anti-TNF α ou du traitement de fond associé ne sera envisagé qu'en cas de rémission persistante et en avertissant le patient des possibilités de rebond de la maladie.

Contre-indications et interactions médicamenteuses des anti-TNF α (39) :

Les contre-indications absolues des anti-TNF α sont les mêmes pour toutes les molécules, à savoir :

- hypersensibilité à l'un des constituants
- infections actives aiguës ou chroniques
- insuffisance cardiaque classe III ou IV de la NYHA
- grossesse et allaitement
- maladie démyélinisante
- néoplasie ou hémopathie de moins de 5 ans et potentiellement évolutive

Certaines contre-indications relatives, à savoir les situations à risque infectieux, les antécédents de cancers considérés comme guéris et l'existence de lésions précancéreuses, justifieront un avis spécialisé et devront être prises en compte avant l'instauration d'un anti-TNF α .

Les anti-TNF α ne doivent pas être associés entre eux ni à l'anakinra ou à l'abatacept. Les vaccins vivants atténués sont également fortement déconseillés au cours d'un traitement par anti-TNF α .

Effets indésirables des anti-TNF α :

Les anti-TNF α peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Ceci nécessite une surveillance attentive de la part de tous les professionnels de santé au contact des patients.

Les conduites à tenir face aux plus courants de ces effets secondaires sont résumés dans les fiches conseils relatives aux anti-TNF α (annexes 4, 5, 6 et 7). Certaines situations particulières seront également détaillées dans la partie consacrée au rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients polyarthritiques traités par biothérapie (cf partie 3 : 2/ Délivrance à l'officine des biothérapies et du méthotrexate).

Il conviendra d'être particulièrement attentif face aux risques infectieux et cardiaques des anti-TNF α . Bien que les études ne mettent pas en évidence une augmentation des affections néoplasiques chez les patients traités par anti-TNF α , les patients devront être informés du risque et donc attentivement surveillés.

Les principaux effets indésirables des anti-TNF α sont les suivants (liste non exhaustive) :

- réactions au site d'injection : elles sont pour la plupart bénignes et transitoires.
- risque infectieux potentiellement sévères : le TNF α joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les infections. Les complications infectieuses sont donc fréquentes au cours de ces traitements. La majorité des infections sont bénignes et concernent généralement les voies aériennes supérieures. Les infections cutanées sont également relativement fréquentes. Cependant, quelques rares cas d'infection opportunistes sévères mettant en jeu le pronostic vital ont été décrits. Les anti-TNF α peuvent aussi entraîner une réactivation ou l'apparition d'une tuberculose potentiellement grave.
- risque néoplasique : les études cliniques ne mettent pas clairement en évidence une augmentation de ces affections chez les patients traités par anti-TNF α . Ceci concernerait principalement certains lymphomes. Le manque de recul dont nous disposons sur l'utilisation des anti-TNF α incite à la plus grande prudence. Il semblerait que l'incidence des tumeurs malignes soit légèrement supérieur à celle rencontrée dans la population générale mais comparable à celle rencontrée dans la population des polyarthritiques.
- troubles cardiaques (aggravation d'insuffisance cardiaque).

- auto-immunisation avec apparition d'auto-anticorps et de rares cas de syndromes lupiques.
- troubles sanguins de type anémie, leucopénie et thrombocytopénie.
- troubles du système nerveux (céphalées, vertiges, rarement démyélinisation).
- troubles respiratoires, toux, dyspnée, pneumopathie. Il faudra impérativement écarter toute suspicion d'infection et surtout de tuberculose.
- signes généraux (asthénie, fièvre...). Ils concernent surtout le Remicade®.
- troubles digestifs et hépatiques.
- troubles du métabolisme et endocriniens.

2/ 3/ 2/ L'anakinra (Kineret®) (annexe 7)

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 entraînant une inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur. L'anakinra est une protéine recombinante de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1. Il bloque la transduction du signal et donc l'action de l'IL-1. Rappelons que comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 joue un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR.

Le Kineret® est commercialisé sous la forme de seringue pré-remplie dosée à 100 mg / 0,67 ml pour injection sous-cutanée.

Il est indiqué « dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante » (94).

D'après les études cliniques, l'association de l'anakinra au MTX permet l'obtention d'une réduction cliniquement significative des signes et symptômes de la PR chez des patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante au MTX seul (40).

Les améliorations sont significatives sur le plan clinique, biologique, radiologique et sur la qualité de vie des patients. Cependant cette efficacité semble inférieure à celle des anti-TNF α (101). L'anakinra est donc en pratique peu utilisé et souvent réservé en cas de contre-indication aux anti-TNF α .

L'efficacité de l'anakinra se manifeste généralement en 2 semaines et atteint son maximum dans les 12 premières semaines de traitement. La demi-vie de l'anakinra est de 4 à 6 heures.

La posologie de l'anakinra est de 100 mg par jour soit une injection sous-cutanée par jour. L'administration devra se faire approximativement à la même heure chaque jour.

Les contre-indications de l'anakinra sont une hypersensibilité à l'un des composants, une insuffisance rénale sévère, la grossesse ou l'allaitement.

Les principaux effets indésirables sont des réactions bénignes au point d'injection (il conviendra de varier les sites), des céphalées, une faible augmentation du risque infectieux et de rares cas de leuconeutropénies.

La surveillance du traitement consiste simplement en un hémogramme mensuel pendant 6 mois puis tous les trois mois.

Le Kineret[®] ne devra pas être associé aux anti-TNF α (augmentation des effets indésirables sans efficacité supérieure) et aux vaccins vivants atténués.

Le Kineret[®] est disponible en officine sur PIH et PRS ou en milieu hospitalier.

2/ 3/ 3/ Autres biothérapies réservées au milieu hospitalier

Les biothérapies que nous aborderons ci-dessous, ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier, soit du fait de leur très récente mise sur le marché soit du fait des contraintes liées à leurs emplois. Elles constituent en quelque sorte, le dernier recours du traitement médicamenteux de la PR. En attendant une hypothétique sortie de la réserve hospitalière, elles ne seront abordées ici que de façon relativement succincte.

2/ 3/ 3/ 1/ Le tocilizumab (Roactemra®)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. Il est commercialisé sous le nom de Roactemra® sous la forme de solution pour perfusion intra-veineuse en flacon de 80 mg / 4 ml, 200 mg / 10 ml et 400 mg / 20 ml.

Pour rappel, l'IL-6 induit l'activation lymphocytaire, la production de protéines de l'inflammation et la résorption ostéoclastique.

Le tocilizumab est une biothérapie récente (commercialisée en 2009). Sa place dans l'arsenal thérapeutique et sa sécurité d'emploi devront donc être actualisés en fonction des études cliniques et du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation.

Le tocilizumab est indiqué en association au MTX « pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF α). Chez ces patients, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée » (77). Le tocilizumab est donc indiqué en 3^{ème} intention dans la prise en charge de la PR. Le tocilizumab, en association au MTX réduit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles (102). Selon une méta-analyse du laboratoire fabricant, le tocilizumab aurait une efficacité comparable à celle des autres biothérapies (102).

Le tocilizumab doit être administré une fois toutes les 4 semaines en perfusion d'une heure à la posologie de 8 mg/kg. La dose ne doit pas être inférieure à 480 mg. La posologie devra être adaptée en fonction de la tolérance hépatique du patient (évaluée par dosage des transaminases).

Le tocilizumab est contre-indiqué en cas d'infection sévère et d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Son administration est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec les substances métabolisées par les cytochromes CYP3A4, 1A2 et 2C9 telles que l'atorvastatine, la théophylline, la warfarine, la phénitoïne, les inhibiteurs calciques, la ciclosporine et les benzodiazépines (103).

Avant et pendant le traitement par tocilizumab il conviendra de surveiller attentivement l'hémogramme, les transaminases, le bilan lipidique et tout signe d'infection (39). Une sérologie des hépatites B et C, une intradermoréaction à la tuberculine, une recherche d'antécédents d'infection sévère et un bilan cardiaque seront également nécessaires avant de débiter le traitement (39).

Les principaux effets indésirables du tocilizumab observés au cours des essais cliniques sont :

- une augmentation du risque infectieux
- des complications de diverticulites
- des réactions aux sites d'injection
- une perturbation du bilan lipidique (augmentation du taux de cholestérol)
- une élévation des transaminases

Rappelons que le tocilizumab est réservé à l'usage hospitalier sur PRS.

2/ 3/ 3/ 2/ L'abatacept (Orencia®)

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé aux lymphocytes T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'IgG humaine.

Nous l'avons vu, les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la cascade inflammatoire et dans l'ostéoclastogenèse par le système RANK-ligand. L'abatacept module l'activation de ces derniers en mimant l'activité physiologique inhibitrice du CTLA-4 sur la voie de co-stimulation des lymphocytes T. Il en découle une réduction de la prolifération des lymphocytes T et une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (11).

L'abatacept est commercialisé sous le nom d'Orencia® et se présente sous la forme de flacon de poudre de 250 mg pour solution injectable.

L'abatacept, « en association au méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou

une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF » (104). « Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX » (104). En pratique, l'Orencia® est donc indiqué en 3^{ème} intention dans le traitement de la PR comme le tocilizumab.

L'efficacité de l'abatacept a été étudiée au cours de plusieurs études cliniques (11). Il en ressort que l'abatacept semble présenter une efficacité clinique comparable à celle de l'infliximab avec moins d'effets indésirables et peut être une réponse plus soutenue dans le temps que ce dernier. Une autre étude semble mettre en évidence une progression de la réponse thérapeutique à l'abatacept dans le temps. Les auteurs concluent également sur le fait que l'efficacité de l'abatacept pourrait être légèrement retardée par rapport aux autres biothérapies (après environ 3 mois de traitement) et que les patients peuvent passer d'un traitement par anti-TNF α à l'abatacept sans période de « wash-out ».

L'Orencia® doit être administré en milieu hospitalier en perfusion intra-veineuse de 30 minutes. Après la première perfusion, l'abatacept sera de nouveau administré aux semaines 2 et 4 puis toutes les 4 semaines. La dose perfusée dépend du poids du patient, elle sera de 500 mg pour les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les patients de 60 à 100 kg et de 1000 mg pour les patients de plus de 100 kg (104).

L'abatacept est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au constituant, en cas d'infection sévère et en cas d'antécédents de néoplasie inférieur à 5 ans. La grossesse et l'allaitement constituent également une contre-indication. Enfin, l'abatacept est déconseillé en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

L'abatacept ne devra pas être associé à une autre biothérapie. De plus, sa co-prescription à un autre médicament immunomodulateur ou immunosuppresseur devra faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration de vaccins vivants atténués pendant un traitement par abatacept est également fortement déconseillé.

Le bilan pré-thérapeutique comprendra (39) :

- une recherche d'antécédent de tuberculose (intradermoréaction à la tuberculine 5 unités) et d'infections
- la recherche d'une BPCO
- la vérification des vaccinations
- un hémogramme

- une électrophorèse des protéines sériques
- une radiographie du thorax
- les sérologies de l'hépatite B et C et du VIH (avec accord du patient)
- le dépistage d'une éventuelle néoplasie

Le suivi du traitement se fera à chaque perfusion au début du traitement puis tous les trois mois (39). Il comprendra un suivi clinique avec recherches d'effets indésirables et calcul du DAS-28. Un bilan biologique sera effectué tous les 3 mois en l'absence de problèmes particuliers, avec hémogramme et dosage des transaminases. Enfin, la surveillance radiographique de l'efficacité du traitement sera annuelle.

Les principaux effets indésirables observés sous abatacept sont (11):

- réactions liés à la perfusion (céphalées, étourdissements, hypotension...)
- augmentation du risque infectieux notamment broncho-pulmonaires
- troubles digestifs
- troubles cutanés (rashes, prurit...)
- hypertension artérielle
- risque de néoplasie (à réévaluer)

Rappelons également que comme le tocilizumab, l'Orencia[®] est réservé à l'usage hospitalier sur PRS.

2/ 3/ 3/ 3/ Le rituximab (Mabthera[®])

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin / humain) dirigé contre le CD20 présent sur tous les lymphocytes B matures. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B. Ainsi, le rituximab entraîne la destruction sélective des lymphocytes B impliqués dans la pathogénie de la PR.

Le Mabthera[®] se présente sous la forme de flacon de solution pour perfusion intraveineuse de 100 mg / 10 ml ou 500 mg / 50 ml.

Le rituximab était auparavant réservé au traitement de certains lymphomes. Depuis 2006, le rituximab « en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF » (105). Le Mabthera[®] est donc un traitement de 3^{ème} intention aux cotés du tocilizumab et de l'abatacept.

Les différentes études cliniques du Mabthera[®] dans la PR mettent en évidence une efficacité du rituximab sur le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et une amélioration des capacités fonctionnelles (77). Ces études démontrent une efficacité supérieure du rituximab quand il est associé au MTX, mais aussi que le rituximab est plus efficace quand il est administré à la dose de 1g (dose retenue pour l'AMM) au lieu de 500 mg, et enfin que le rituximab confirme son efficacité radiologique à deux ans et qu'il peut être utile de retraiter les patients 6 mois après la première cure si le DAS-28 est supérieur ou égal à 2,6 (11).

L'efficacité du rituximab survient généralement entre le 4^{ème} et 6^{ème} mois suivant la première administration. En cas d'inefficacité de la première cure, il sera préférable d'envisager une alternative thérapeutique.

Le rituximab est administré par cure de deux perfusions tous les 8 à 10 mois en général (la population de lymphocyte B diminue rapidement après chaque cure et se reconstitue progressivement). Chaque cure sera composée de deux perfusions de 1000 mg de rituximab à 15 jours d'intervalle. Les perfusions auront lieu en milieu hospitalier sous surveillance et seront précédées d'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse.

Le rituximab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants, d'infections sévères évolutives et d'insuffisance cardiaque (classe IV de la NYHA) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée (77). Son administration est par ailleurs fortement déconseillée en cas de grossesse ou allaitement.

Les principaux effets indésirables sont les suivants (11) :

- réactions liées à la perfusion
- infections respiratoires basses et hautes

- douleurs abdominales
- troubles cardiaques
- spasmes
- asthénie
- rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (maladie démyélinisante fréquemment mortelle)
- apparition d'auto-anticorps (sans lien apparent avec une diminution de l'activité ou de réaction allergique lors d'une administration suivante)

Les données disponibles actuellement sur la tolérance du rituximab en rhumatologie sont très limitées du fait de sa récente utilisation dans ce domaine.

Un bilan devra être réalisé avant l'instauration du rituximab comprenant (39) :

- une recherche des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'infections sévères ou de cancer
- la recherche d'une insuffisance cardiaque ou une hypertension artérielle mal contrôlée
- la recherche d'une infection évolutive
- un état des lieux de l'état vaccinal du patient (vaccination systématique contre le pneumocoque)
- un électrocardiogramme
- un hémogramme
- une électrophorèse des protéines sériques
- une radiographie du thorax
- une sérologie des hépatites B et C et VIH (optionnel)
- un dosage pondéral des IgG, IgM et IgA

Le suivi du traitement se base sur un bilan biologique (hémogramme, CRP et / ou VS) tous les 3 mois (39). Le rituximab ne nécessite pas de suivi clinique particulier, ce dernier sera donc celui de la PR en général. Le suivi radiologique se fera sur les radios annuelles des mains, poignets et pieds. Il est tout de même recommandé d'effectuer un dosage des IgG avant chaque retraitement pour dépister les patients ayant un risque infectieux augmenté.

2/ 3/ 4/ Futures biothérapies

Du fait de la meilleure connaissance des mécanismes immunopathologiques de la PR, il est plus que probable que l'arsenal thérapeutique s'enrichisse de nouvelles molécules dans les années à venir.

Un nouvel anticorps anti-TNF α , le golimumab (Simponi[®]) est actuellement en voie d'obtenir son AMM en France en association au MTX pour « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fonds antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate » et pour « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX » (106). Ainsi le golimumab pourra être prescrit sur PIH et PRS en première et deuxième intention dans le traitement de la PR mais toujours en association au MTX. Le golimumab s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 50 mg une fois par mois (chez les patients de plus de 100 kg et en l'absence de réponse thérapeutique, la posologie pourra être portée à 100 mg par mois) (106). L'efficacité s'observe généralement dans les 12 à 14 premières semaines suivant l'instauration du traitement. Les études cliniques menées sur le golimumab (GO-BEFORE, GO-FORWARD et GO-AFTER) ont mis en évidence une efficacité comparable du golimumab par rapport aux autres anti-TNF α (106). Ainsi, le golimumab n'apporte pas de progrès dans la prise en charge ambulatoire de la PR comparativement aux traitements déjà existants, mais il constitue une alternative thérapeutique aux autres anti-TNF α . La tolérance apparaît également comparable à celles des autres anti-TNF α . En effet, les principaux effets secondaires rapportés sont comme pour les autres molécules équivalentes, une augmentation des risques infectieux, des risques de tumeurs malignes à réévaluer, des réactions aux points d'injection et une légère augmentation des transaminases (106).

En plus d'étoffer les classes thérapeutiques existantes, les patients peuvent espérer voir se développer de nouvelles molécules innovantes. En effet, les pistes « théoriques » de traitement sont nombreuses comme par exemple (4 et 5) :

- la modulation de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-18 ou l'IL-15
- l'utilisation de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 ou l'IL-10
- la modulation des molécules d'adhésion comme l'ICAM et des chemokines intervenant dans la migration cellulaire
- la modulation de certaines voies de signalisation intracellulaire
- la modulation du système Rank-Rank ligand ou l'utilisation d'ostéoprotégérine
- des inhibiteurs de métalloprotéases

Outre ces pistes médicamenteuses, la thérapie cellulaire (utilisation de cellules souches différenciées par la suite par des facteurs de croissance) et la thérapie génique (transfert d'un gène par un vecteur afin de moduler l'expression de la molécule codée par ce gène directement au niveau local) ouvrent à long terme des horizons thérapeutiques très intéressants.

2/ 4/ Traitements médicamenteux par voie locale

Les traitements locaux sont un complément indispensable au traitement médicamenteux au cours de la PR. Ils permettent en effet un soulagement rapide des patients. Ces traitements devront être effectués par des rhumatologues en respectant scrupuleusement certaines règles indispensables d'asepsie. Nous pouvons distinguer les ponctions / infiltrations, les synoviorthèses et les lavages articulaires.

2/ 4/ 1/ Ponctions et infiltrations de corticoïdes

La ponction évacuatrice consiste simplement à prélever du liquide articulaire de l'articulation afin de réduire l'épanchement de liquide synovial. Ceci entraîne un soulagement quasi-immédiat de la douleur.

Les infiltrations de corticoïdes sont également très efficaces. Cependant elles ne doivent pas être répétées trop souvent sous peine d'aboutir à une corticothérapie générale par voie intra-articulaire. S'il est nécessaire de renouveler régulièrement les infiltrations de corticoïde au niveau de la même articulation, il sera conseillé d'avoir recours à la synoviorthèse (4). Les infiltrations de corticoïdes visent à calmer l'inflammation responsable de la douleur, du gonflement, d'un épanchement du liquide synovial et d'une gêne fonctionnelle.

Les infiltrations extra-articulaires sont indiquées en cas d'atteinte rhumatoïde non articulaire, par exemple en cas de ténosynovite. Elle sera effectuée à l'aide d'un corticoïde non retard et à distance du derme pour éviter une atrophie cutanée.

L'infiltration intra-articulaire quant à elle, est principalement recommandée en cas d'inflammation mono ou oligoarticulaire. Elle a pour but de lutter contre l'épanchement synovial (2). Le produit utilisé sera à effet retard maximal. La spécialité recommandée par la HAS pour ce type d'infiltration est l'Hexatrione® (hexacétonide de triamcinolone) (107). Après l'infiltration, une mise au repos pendant 48 à 72 heures de l'articulation traitée est conseillée. Des douleurs peuvent apparaître dans les heures suivant l'injection du fait de la nature microcristalline des solutions injectées. Toutefois, une douleur survenant quelques jours après l'infiltration pourra être le signe d'une infection. En dehors du genou, il est conseillé de réaliser l'injection intra-articulaire sous guidage scopique ou échographique (107). Habituellement, on ne dépassera pas 3 à 4 infiltrations de corticoïdes par an et par articulation.

2/ 4/ 2/ Les synoviorthèses

La synoviorthèse consiste en l'injection intra-articulaire d'un produit capable de détruire, décaper, abraser les cellules de la synoviale qui se sont multipliées afin de lutter

contre le pannus synovial (2). Une synoviorthèse doit être envisagée en cas d'infiltrations répétées de corticoïde au niveau d'une même articulation. Elle devra être réalisée dans un centre adapté par un professionnel expérimenté sous contrôle scopique.

Les synoviorthèses peuvent être chimiques (injection d'acide osmique) ou plus souvent isotopiques (injection d'un isotope radioactif). L'injection du produit actif sera suivie d'une autre d'Hexatrione[®] afin de limiter les réactions douloureuses. L'acide osmique est à l'origine de plus d'effets secondaires donc son utilisation est de moins en moins courante.

Les synoviorthèses seront d'autant plus efficaces que le cartilage articulaire sera sain. En cas de lésions ostéo-cartilagineuses importantes, l'intérêt de la synoviorthèse est discuté. L'articulation sera mise au repos pendant les trois jours suivants la synoviorthèse.

2/ 4/ 3/ Le lavage articulaire

Le lavage articulaire permet de nettoyer la cavité articulaire de ses débris et de diminuer la concentration en cytokines pro-inflammatoires et en enzymes protéolytiques par du sérum physiologique. Après le lavage à proprement parler, on procèdera à une injection d'Hexatrione[®] intra-articulaire. Il peut être proposé après l'échec de plusieurs infiltrations intra-articulaires de corticoïdes et avant la synoviorthèse.

3/ Traitement chirurgical

La PR est, encore aujourd'hui, parfois responsable d'une destruction ostéo-articulaire très importante poussant le patient à avoir recours à la chirurgie. L'acte chirurgical fait partie intégrante de la prise en charge globale de la PR.

La chirurgie sera particulièrement indiquée en cas de symptômes articulaires locaux persistants. La décision d'un acte chirurgical devra bien sûr faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire comprenant le patient, le chirurgien, le rhumatologue et une équipe de rééducation fonctionnelle.

La chirurgie a pour buts de contrôler la douleur, améliorer la fonction articulaire donc réduire le handicap fonctionnel et enfin prévenir les ruptures tendineuses et désaxations articulaires (107). Elle répond à deux principes majeurs (108) :

- la chirurgie conservatrice qui consiste à exciser le pannus synovial ou ténosynovial et à stopper la destruction articulaire
- la chirurgie non conservatrice qui « sacrifie » la fonction articulaire naturelle (réservée aux cas de destruction articulaire majeure)

Les actes chirurgicaux possibles au cours de la PR sont très nombreux et varient selon la localisation, les principaux seront la synovectomie (ablation mécanique de la synoviale), l'arthrodèse (blocage partiel ou total d'une articulation) ou l'arthroplastie (pose de prothèse). Les arthrodèses et les arthroplasties seront réservées à un stade tardif de l'évolution de la pathologie.

En cas de chirurgie, il est primordial de prendre en compte le traitement suivi par le patient afin d'adopter la bonne conduite notamment face au risque infectieux (par exemple pour les anti-TNF α).

4/ Traitements physiques, rééducation et réadaptation

Les traitements physiques, la rééducation et la réadaptation doivent être entrepris le plus tôt possible et en aucuns cas négligés par le patient et les professionnels l'accompagnant.

La réadaptation « permet à une personne handicapée de retrouver un maximum d'autonomie » (2). Elle ne doit pas être confondue avec la rééducation qui consiste à prévenir ou corriger une déficience récente. Généralement la réadaptation vient donc après la rééducation.

Les moyens utilisés varieront bien sûr selon le patient et son handicap, mais aussi selon ses besoins et son environnement. Dans tous les cas, la réadaptation et la rééducation nécessitent une prise en charge multidisciplinaire des patients auxquelles participeront principalement des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes. Les principaux objectifs seront de :

- diminuer la douleur
- prévenir ou traiter les déformations
- entretenir et récupérer la mobilité et la stabilité articulaire
- entretenir les performances musculaires
- d'adapter le patient à l'évolution du handicap

Au début de la maladie, cela consistera principalement à apprendre les bons gestes pour « économiser les articulations », rappeler l'importance de pratiquer une activité physique régulière et apprendre à utiliser les orthèses à bon escient pour prévenir l'apparition du handicap.

Une fois la pathologie à un stade plus avancé, l'objectif sera de maintenir l'autonomie du patient le plus longtemps possible.

4/ 1/ La masso-kinésithérapie

La kinésithérapie est un ensemble de techniques passives, actives ou mécaniques qui visent à restaurer l'intégralité des mouvements et donc de la fonction (109).

Les massages présentent un effet relaxant, décontracturant et antalgique reconnus. Bien entendu, ils devront respecter la fragilité cutanée, l'inflammation et le seuil douloureux du patient. Ils devront également toujours être associés aux traitements physiques.

Les mobilisations passives et les postures sont recommandées à tous les stades de la maladie pour entretenir ou restaurer les amplitudes articulaires. Le renforcement musculaire est également recommandé à tous les stades de la PR tout en respectant l'état général et articulaire du patient.

En cas d'atteinte plus sérieuse et de handicap fonctionnel ayant des répercussions dans la vie quotidienne, il devra être envisagé des techniques globales de kinésithérapie pour maintenir les capacités fonctionnelles au déplacement.

4/ 2/ L'ergothérapie

L'ergothérapie est une méthode de rééducation et de réadaptation par l'activité physique (109).

L'ergothérapie regroupe entre autre l'éducation gestuelle, la rééducation par l'activité et la réadaptation. Elle devra être commencée le plus précocement possible et considérée par les patients comme un véritable traitement de la PR. Elle permettra de lutter contre la maladie en protégeant les articulations par des gestes appropriés et de réduire les conséquences du handicap si besoin en s'aidant d'aides techniques.

L'ergothérapeute confectionne aussi les orthèses et les aides techniques pour la vie quotidienne. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important à ce niveau de la prise en charge du patient puisqu'il pourra l'aider à se procurer certaines orthèses et la plupart des aides techniques (cf Partie 3 : 1/ 3/ 4/ Conseils de vie quotidienne).

4/ 3/ Les orthèses

Les orthèses sont « des appareils qui immobilisent ou stabilisent les articulations » (2). Elles peuvent réduire une inflammation articulaire, prévenir ou corriger une déformation ou encore aider au mouvement. Les orthèses sont confectionnées sur mesure par les ergothérapeutes mais certains modèles de séries sont disponibles en officine. Au cours de la PR, ce sont le plus souvent des orthèses des mains qui sont prescrites.

Nous pouvons distinguer trois grands types d'orthèses :

- les orthèses de repos qui immobilise les articulations dans une position déterminée pour diminuer les tensions douloureuses, réduire les contractures musculaires et éviter l'enraidissement d'une articulation dans une mauvaise position. Elles doivent

généralement être portées la nuit et parfois quelques heures en journée en l'absence d'activité. Attention toutefois à limiter leur utilisation sous peine d'engendrer un enraidissement articulaire. Elles sont souvent indiquées au cours des poussées inflammatoires pour les mains et les poignets.

- les orthèses de fonction sont portées la plupart du temps pendant une activité pour en faciliter la réalisation et limiter la douleur. Elles permettent aussi à protéger une articulation de mouvements nocifs lorsqu'une déformation est en train de se constituer.
- les chaussures et semelles orthopédiques peuvent être considérées comme des orthèses plantaires destinées à limiter les déformations du pied et améliorer le confort de marche. Les pédicures-podologues peuvent réaliser des orthoplasties (orthèses pour doigts de pieds) et des chaussures thermoformées selon les besoins du patient (2). D'une manière générale, les patients polyarthritiques devront porter un soin particulier à leur pied et au choix de leur chaussure. Il leur est conseillé de choisir des chaussures souples, légères, à bouts arrondis, sans couture et avec un talon inférieur à 3cm (2).

Partie 3 :

Place et rôle du pharmacien
d'officine dans la prise en
charge des patients atteints
de polyarthrite rhumatoïde.

1/ Les grandes missions du pharmacien d'officine vis-à-vis des patients polyarthritiques

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prise en charge des patients. Il se doit d'être un acteur à part entière dans le parcours de soins de ces derniers. Cette place n'est pas acquise vis-à-vis des malades et des autres professionnels de santé. C'est pourquoi l'officinal doit s'investir et apporter ses propres compétences au sein de ce parcours de différentes manières.

Le pharmacien d'officine est sans doute le professionnel de santé le plus disponible pour les patients. En effet les officines ont l'avantage d'offrir de larges plages d'ouverture mais aussi et surtout de ne pas être dépendantes d'un « carnet de rendez-vous ».

Ces missions du pharmacien sont de plus en plus nombreuses et mieux reconnues. En effet la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoire » parue le 22 juillet 2010 au journal officiel reconnaît de nouveaux rôles aux pharmaciens d'officine par l'article 36 relatif au conseil pharmaceutique et l'article 38 relatif au rôle du pharmacien d'officine et ses nouvelles missions. Ces nouveautés législatives permettent à l'équipe officinale de toujours plus s'impliquer dans le suivi et l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques notamment en s'investissant dans l'éducation thérapeutiques, les programmes d'aide à l'observance et d'évaluation des traitements mais aussi dans le cadre du MAD (maintien à domicile) et de l'HAD (hospitalisation à domicile) (110).

Ainsi plus encore pour les patients chroniques comme les polyarthritiques, le pharmacien devra avoir un rôle d'écoute, d'information, d'éducation, de conseil et d'accompagnement. C'est avec un soin tout particulier que le pharmacien suivra et conseillera les patients prenant un traitement très spécifique comme celui par biothérapie.

1/ 1/ Etre à l'écoute des patients

Pour tous les patients venant dans l'officine et tout particulièrement pour les patients souffrant de PR, le pharmacien se doit d'être à son écoute pour l'aider à surmonter les éventuelles difficultés posées par la maladie dans la vie quotidienne, professionnelle et sociale. Chaque rencontre est donc l'occasion de discuter de la pathologie et de ses répercussions.

La polyarthrite est source de nombreuses interrogations de la part du patient. La première difficulté qu'il rencontre est l'acceptation de la maladie et par conséquent du « statut de malade chronique ». Le patient se pose alors de très nombreuses questions auxquelles le médecin spécialiste ayant posé le diagnostic doit répondre :

- qu'est ce que la polyarthrite rhumatoïde ?
- comment se manifeste la maladie ?
- pourquoi moi ?
- peut-on guérir, comment évolue la pathologie, quel pronostic ?
- doit-on se soigner et comment ?
- ...

Passée cette première étape, le patient parlera plus de sa pathologie en elle-même et des répercussions sur sa vie sociale, familiale ou encore professionnelle. C'est surtout à ce niveau que le pharmacien aura un rôle à jouer. Le principal symptôme de la maladie qui se répercute sur la vie quotidienne est la douleur (111). Ces douleurs vont peu à peu changer le comportement de la personne et de son entourage. Le patient risque alors de s'installer dans un sentiment d'isolement, de culpabilité, de déception voir de résignation pouvant conduire à une dépression. Le pharmacien doit être à l'écoute de ces malades et les conseiller ou les orienter vers des spécialistes plus à même de les aider. La maladie change aussi le regard des autres et expose le patient à une forme de discrimination sociale, parfois involontaire, mais toujours très difficile à supporter pour le malade (112 et 113).

Nombreuses pourront être également les questions du patient concernant les traitements quant aux posologies, moments de prise, interactions, effets indésirables.... Ces

conseils pharmaceutiques constituent probablement la majeure partie des dialogues entre pharmacien et patient. Le pharmacien doit donc écouter le patient et se tenir informé afin de pouvoir lui répondre. En effet s'il est un domaine où le pharmacien est le mieux à même d'apporter son expertise, c'est bien celui des médicaments et de leurs utilisations.

Chaque polyarthritique rencontrera des problèmes différents pour faire face à la maladie. L'officinal devra s'efforcer d'informer et de conseiller au mieux le patient tout en restant en adéquation avec sa place dans le parcours de soins.

1/ 2/ Informer et éduquer les patients

L'information au patient n'est pas à proprement parler de l'éducation ou du conseil puisqu'elle va précéder ces derniers. Elle consistera à expliquer au patient sa pathologie, ses traitements et son suivi. Le médecin généraliste et plus encore le spécialiste se chargent généralement de cette mission d'information néanmoins, il est important que le pharmacien soit capable de prolonger le discours du médecin et de relayer les informations données lors des consultations. Les associations de malades, vers qui le pharmacien pourra orienter son patient, contribuent aussi à ce rôle informatif. Cette information sera, de plus, capitale pour l'acceptation de la maladie, l'éducation thérapeutique qui suivra et de manière plus globale sa bonne prise en charge.

L'éducation va plus loin et vise à obtenir une participation active du patient pour qu'il adapte son mode de vie à la maladie. Cette éducation est principalement faite par le médecin et l'équipe soignante. L'objectif est d'inciter les malades à s'investir dans leur prise en charge pour qu'ils ne soient plus des « consommateurs » de soins mais vraiment des acteurs de leur santé. L'éducation thérapeutique permet donc au patient de (114) :

- connaître et comprendre la maladie et les traitements
- acquérir les bons gestes pour protéger et soulager les articulations
- adapter son mode de vie à sa pathologie (alimentation, activité physique, utilisation d'aides techniques...)
- sensibiliser l'entourage aux contraintes de la maladie et des traitements

Le pharmacien pourra contribuer à l'éducation thérapeutique du patient en prolongeant le discours du médecin notamment concernant la connaissance et l'utilisation des traitements mais aussi l'adaptation du mode de vie à la pathologie par exemple par des conseils alimentaires et sur les aides techniques. Au-delà de ces explications le pharmacien devra, si nécessaire, savoir orienter le malade vers le spécialiste le mieux à même de répondre à ses besoins.

L'information et l'éducation doivent être commencées dès le diagnostic de la maladie posé et certain. Plus vite le patient sera « formé » sur sa maladie et mieux il pourra la combattre. L'ACR considère cette étape comme la première stratégie thérapeutique. Cependant ces informations et éducations doivent être poursuivies à tous les stades de la maladie et pas seulement limitées à la prise en charge initiale.

L'éducation thérapeutique peut prendre la forme de séance personnelle entre le patient et l'équipe soignante, de séances de groupe organisées à l'hôpital ou par les associations de malades ou encore passer par des brochures explicatives (disponibles à l'hôpital ou auprès des associations de patients).

Certains services hospitaliers de rhumatologie remettent aussi à leurs patients des carnets de suivi de la maladie recensant les examens pratiqués, les traitements suivis... Le pharmacien pourra si besoin aider le patient à remplir ce véritable carnet de santé destiné à améliorer sa prise en charge.

Enfin, l'officinal peut orienter le patient vers des associations de malade leur proposant de nombreux services. Ces associations apportent notamment de nombreuses informations concernant les différentes aides financières et sociales auxquels les polyarthritiques peuvent avoir droit du fait de leur pathologie. Certaines peuvent même les accompagner pour leurs démarches administratives. Les principales associations et leurs sites internet sont :

- l'AFP^{RIC} : Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. Site internet : www.polyarthrite.org
- l'ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde. Site internet : www.polyarthrite-andar.com
- l'AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale. Site internet : www.aflar.org
- l'ARP : Association de Recherche sur la Polyarthrite rhumatoïde.

- l'APF : Association des Paralysés de France. Site internet : www.apf.asso.fr
- l'APNO : Association des Polyarthritiques du Nord-Ouest. Plus d'information par e-mail : apno.rh@orange.fr
- KOURIR : Association pour les jeunes enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou arthrite chronique juvénile. Site internet : www.kourir.org

Les patients peuvent également consulter le site internet de la SFR (Société Française de Rhumatologie sur www.rhumatologie.asso.fr) riche en conseils et explications ou encore le site internet www.rhumatismes.net qui est élaboré par l'équipe médicale et paramédicale du pôle ostéo-articulaire de l'hôpital Cochin (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris).

1/ 3/ Conseiller les patients

1/ 3/ 1/ Conseils liés aux traitements allopathiques

Les traitements symptomatiques et les traitements de fond ont déjà été décrits précédemment donc je ne rappellerai ici que les grands axes de bon usage des médicaments et les conseils généraux que le pharmacien doit délivrer en même temps que l'ordonnance. Les biothérapies et le rôle du pharmacien dans leur dispensation seront abordés ultérieurement (Partie 3 : 2/ Délivrance à l'officine des biothérapies et du méthotrexate).

Le patient polyarthritique est souvent un malade polymédicamenté. En effet en plus du traitement de la polyarthrite, il est généralement amené à suivre un traitement contre les dyslipidémies, contre les troubles cardio-vasculaires et pour prévenir l'ostéoporose. Le respect de la posologie et des précautions d'emploi de chaque médicament est primordial pour éviter au maximum la recrudescence de la maladie et, dans la mesure du possible, pour tendre vers la rémission. L'officinal doit donc accompagner sa délivrance de médicaments de conseils, tout aussi indispensables pour le patient concernant différents domaines :

- le but du traitement :

Pour assurer une bonne prise en charge et un bon suivi du traitement, le patient doit connaître le rôle de chacun de ses médicaments. Il doit être capable de classer ses traitements selon leur but : antalgique, anti-inflammatoire, traitement de fond, supplémentation (calcium, acide folique...), ostéoporose...Le pharmacien doit aider le patient à comprendre son traitement, condition indispensable à la bonne compliance et à la réussite de la stratégie thérapeutique.

- la posologie :

Le respect de la posologie est à la base de l'efficacité du traitement. Il faudra être particulièrement attentif pour les médicaments ayant une posologie autre qu'hebdomadaire (comme le méthotrexate ou les anti-TNF α). En effet la prise journalière d'un médicament s'inscrit souvent dans une forme de routine que le patient respecte mais dès lors que le traitement présente un rythme particulier d'administration, hebdomadaire, bimensuel ou autre, le patient est susceptible d'oublier sa prise ou de la décaler par rapport à l'horaire prévu. Le pharmacien peut en partie contrôler l'observance du malade en comparant la fréquence des délivrances des médicaments avec la posologie donnée par le prescripteur. Ceci est d'autant plus facile si le patient est « fidèle » à sa pharmacie ou s'il a ouvert son dossier pharmaceutique.

- le moment de prise :

On peut distinguer le moment de prise dans la journée du moment de prise par rapport aux repas. Certains médicaments se prennent plutôt le matin, d'autres le midi ou le soir ; c'est dans le rôle du pharmacien de le rappeler aux patients à chaque délivrance. Il en va de même pour la prise par rapport aux repas, par exemple les AINS devront toujours être pris au milieu des repas pour en limiter les effets indésirables digestifs.

- la gestion des effets indésirables :

Le pharmacien doit savoir conseiller le patient pour limiter les risques d'effets indésirables (par exemple rappeler l'importance de désinfecter la peau avant l'injection d'un anti-TNF α). Si ces conseils ne suffisaient pas à éviter la survenue d'un effet indésirable ou s'il n'était pas

évitable, alors le pharmacien devra savoir reconnaître un effet secondaire peu gênant n'obligeant ni l'arrêt du traitement ni une consultation médicale (comme par exemple un léger prurit après injection d'un anti-TNF α dans les premiers jours de traitements) d'un effet indésirable potentiellement grave imposant une consultation médicale d'urgence (comme une fièvre inexpliquée ou une infection chez un patient traité par anti-TNF α par exemple). Je m'attarderai davantage sur les conseils liés à la délivrance des anti-TNF α ultérieurement (cf partie 3 : 2/ Délivrance à l'officine des biothérapies et du méthotrexate).

- les examens biologiques de suivi :

Comme nous l'avons vu précédemment, la très grande majorité des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde nécessitent des examens biologiques de surveillance. Le pharmacien doit s'informer du bon respect de ces examens auprès des patients. En effet la surveillance biologique (numération formule sanguine, dosage des plaquettes...) est importante pour dépister une intolérance à un traitement ou une réaction anormale du patient vis-à-vis de ce médicament. Ces résultats seront, dans l'idéal, consignés dans le carnet de suivi du malade pour permettre un meilleur suivi de la maladie. L'officine sert souvent d'intermédiaire entre le laboratoire d'analyse médicale et le patient aussi bien pour transmettre les échantillons que pour remettre les résultats aux patients. Le pharmacien peut donc être amené, à la demande du patient bien évidemment, à commenter et expliquer dans une certaine mesure ses résultats et donc à le conseiller sur la démarche à suivre en cas d'irrégularités.

Le pharmacien est également souvent amené à conseiller les patients pour différentes pathologies bénignes de la vie courante. Face à un patient polyarthritique le pharmacien redoublera de prudence dans son conseil. Le premier risque est d'interférer avec le traitement du malade (par exemple de conseiller un AINS alors que le patient en prend déjà un au long cours) et donc d'augmenter les risques d'effets indésirables ou de recrudescence des symptômes de la maladie. Le second risque sera de sous-estimer l'importance de la pathologie, amenant à la demande de conseil, compte tenu du terrain particulier du malade. Par exemple, une toux hivernale peut être bénigne chez un individu en bonne santé générale mais elle nécessite une consultation médicale chez un patient traité par méthotrexate. De la même manière, une infection cutanée même limitée devra être prise très au sérieux chez un patient traité par anti-TNF α .

Tous ces conseils que le pharmacien d'officine doit délivrer au patient font partie intégrante de la prise en charge du malade. Dans tous les cas, l'officinal devra également rappeler au patient polyarthritique que toute automédication est à proscrire. Précisons, qu'en aucun cas le pharmacien ne devra se substituer au médecin et aller au delà de ses prérogatives.

1/ 3/ 2/ Conseils thérapeutiques complémentaires

La prise en charge thérapeutique globale et multidisciplinaire de la PR passe, nous l'avons vu, par le traitement médicamenteux général et local, la chirurgie, les traitements physiques, la rééducation et la réadaptation.

En complément de cette prise en charge, certaines thérapeutiques complémentaires peuvent être envisagées. Elles devront, bien évidemment, toujours être entreprises en accord avec le médecin traitant et le spécialiste et non pas à la place mais en complément des mesures citées ci-dessus. Le pharmacien jouera souvent un rôle important dans le conseil et le suivi de ces thérapeutiques complémentaires. Parmi celles-ci, citons notamment la phytothérapie, l'oligothérapie, l'homéopathie, l'aromathérapie, la physiothérapie, l'acupuncture ou encore le thermalisme. Ces compléments thérapeutiques pourront dans certaines situations et chez certains patients, contribuer à l'amélioration de leurs symptômes cliniques.

La phytothérapie :

En règle générale, on ne trouve dans la littérature que peu d'études visant à établir l'efficacité des plantes médicinales chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et rares sont celles qui ont réellement prouvé les bénéfices de la phytothérapie sur les douleurs articulaires des polyarthritiques (2). Mais cette réticence des scientifiques et des cliniciens à l'égard de la phytothérapie diminue progressivement face à l'engouement des patients pour les médecines dites « alternatives ». Ainsi plusieurs scientifiques, grâce à des analyses plus précises de la composition qualitative et quantitative des extraits de plantes médicinales, ont pu démontrer et expliquer certains mécanismes d'actions de ces mêmes plantes. C'est pourquoi, aujourd'hui, la phytothérapie peut-être considérée comme une aide thérapeutique à la prise en charge de la douleur. Comme il a été dit précédemment, il est toujours impératif

d'en parler à son médecin avant d'entamer un tel traitement car ces plantes peuvent avoir des contre-indications et surtout entraîner des effets indésirables non négligeables. N'oublions pas que « naturel » ne rime pas toujours avec « sans danger ».

Les plantes suivantes sont parmi les plus couramment utilisées pour améliorer le confort articulaire mais cette énumération n'est en aucun cas une liste exhaustive de la phytothérapie antirhumatismale. En effet, le bouleau, le frêne, le pissenlit ou encore le fenouil, sont par exemple parfois utilisés pour soulager les douleurs rhumatismales mais cela relève plus de la tradition que des faits scientifiques.

- L'Harpagophytum :

L'*harpagophytum procumbens* est probablement la plante la plus utilisée pour le traitement des douleurs articulaires et rhumatismales. Elle servira en quelque sorte de « traitement de fond de phytothérapie » auquel il sera possible d'associer d'autres plantes selon le profil pathologique du patient. Quelques études scientifiques ont démontré une certaine efficacité de cette plante dans la prise en charge des douleurs articulaires par deux mécanismes, une action anti-inflammatoire et un effet antalgique (115). Ses études et leurs résultats ne sont en rien spécifique à la PR d'où une certaine retenue quant à l'efficacité potentielle de l'harpagophytum chez les polyarthritiques. L'harpagophytum se présente sous forme de teinture mère ou de gélule de poudre totale. Les avantages principaux de cette plante sont son excellente tolérance et son absence d'interaction avec les principaux traitements allopathiques. Il conviendra cependant d'éviter son utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

- Le saule :

L'utilisation de l'écorce de saule en phytothérapie est due à sa teneur en dérivés de l'acide salicylique présentant donc des effets anti-inflammatoires et antalgiques (116). A l'officine il pourra être conseillé en teinture mère, en tisane ou sous forme de gélule. De part sa composition chimique, l'extrait de saule est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement et présente des risques d'interactions médicamenteuses à prendre en compte.

- La reine des prés (115) :

Les sommités fleuries de la reine des prés sont couramment utilisées en phytothérapie sous forme de gélules, teinture mère ou tisane pour leurs propriétés antalgique, anti-inflammatoire et également diurétique. Son efficacité provient de sa teneur en flavonoïdes et salicylate de méthyle analogue à l'acide salicylique.

- Le gingembre :

Les rhizomes de gingembre sont traditionnellement utilisés dans la cuisine et dans les médecines asiatiques. Il a été mis en évidence dans ces racines, la présence de constituants chimiques capables d'inhiber dans une certaine mesure la biosynthèse des prostaglandines par des mécanismes proches de ceux des AINS (117). Quelques études cliniques menées sur des patients polyarthritiques mettent en évidence une réduction des douleurs et raideurs articulaires chez les patients traités par extrait de gingembre (1 à 2 grammes par jour) (118).

- La prêle :

La prêle est une plante riche en éléments minéraux notamment en silice, calcium et potassium lui conférant des propriétés reminéralisantes pouvant être utilisées pour soulager les articulations douloureuses et surtout prévenir ou atténuer les signes de l'ostéoporose. Elle présente également un effet diurétique.

- Les plantes riches en acides gras insaturés :

Les huiles riches en acides gras insaturées extraites de nombreuses graines sont fréquemment commercialisées sous forme de gélules, seules ou additionnées d'autres principes actifs, afin d'améliorer la symptomatologie des patients souffrant de douleurs articulaires. Leurs effets sur la raideur et les douleurs articulaires sont encore controversées. Cependant plusieurs études récentes tendent à démontrer une certaine efficacité dans leurs prises en charge (119). Une synthèse des études réalisées dans ce domaine a récemment été publiée par le « Rheumatology Oxford Journal » prouvant l'efficacité des extraits concentrés en acide gamma-linolénique (120). Les acides gras polyinsaturés interviendraient dans la médiation de la réponse inflammatoire par l'intermédiaire des prostaglandines et du

TNF α . Le rôle de ces acides gras insaturés sera expliqué plus en détail ci-après (Partie 3 : 1/3/3/ Conseils nutritionnels).

L'oligothérapie :

L'oligothérapie consiste en l'administration par voie sublinguale d'une solution contenant un oligo-élément susceptible de corriger une éventuelle carence chez le patient. Ces oligo-éléments sont des ions metalloïdes intervenant pour la plupart comme cofacteurs ou catalyseurs de réactions biochimiques intracellulaires. Son efficacité est très discutée et plus encore pour les patients atteints de PR. Trois éléments chimiques ont faits l'objet d'études cliniques chez des patients polyarthritiques, le zinc, le cuivre et le sélénium mais aucune n'a mis pu mettre en évidence une efficacité supérieure de l'oligothérapie versus placebo (121, 122, 123, 124 et 125). Concernant le sélénium, il a pourtant été mis en évidence une diminution de sa concentration dans le liquide synovial des patients atteints de PR par rapport aux sujets sains et ce d'autant plus que le malade présentait un stade avancé de la pathologie (126 et 127).

L'homéopathie :

L'homéopathie (par opposition à l'allopathie) est une forme de médecine apparue à la fin du XXVIII^{ème} siècle selon la théorie du médecin Samuel Hahnemann. Elle repose sur 3 principes généraux :

- le principe de similitude : cela signifie que pour traiter une pathologie donnée et ses symptômes, l'homéopathe aura recours à une substance qui administrer à dose allopathique sera capable de provoquer ces mêmes symptômes chez une personne saine.
- le principe de globalité : ce principe énonce que le soin doit être adapté en fonction du patient, c'est l'individualisation. On ne peut donc pas dire en homéopathie que tel remède traite tel symptôme, cela dépend du « terrain » du patient.
- le principe d'infinitésimalité : afin de conserver l'efficacité du traitement malgré les très nombreuses dilutions successives Hahnemann a proposé de « secouer » la préparation après chaque dilution. Cette étape serait indispensable, selon ses expérimentations, à la conservation de l'activité thérapeutique. En homéopathie ce

n'est donc pas la dose ou la concentration finale qui importe mais la présence de la substance.

De part leur principe même de fabrication, l'efficacité thérapeutique des spécialités homéopathiques laisse souvent les spécialistes en rhumatologie dubitatifs. Ajoutons à cela qu'aucune étude clinique, réalisée sur un nombre représentatif de patients, n'a pu prouver à ce jour une réelle supériorité de l'homéopathie par rapport au placebo dans la prise en charge de la PR (128 et 129). Au-delà de ce débat, cette médecine présente l'immense avantage de n'avoir aucune interaction médicamenteuse, aucun risque de surdosage et aucune contre-indication. De plus nous l'avons vu, l'état psychologique du patient est très important sur le ressenti de sa maladie et sur ses conséquences au quotidien. Ne présentant aucun risque, l'homéopathie peut dans ce domaine grandement aider le prescripteur et surtout le patient. Ainsi le malade pourra se sentir plus encadré et mieux pris en charge s'il a accès, avec l'accord de son spécialiste, à d'autres aspects de la médecine que l'allopathie seule. De plus, l'homéopathie est prise en charge par la sécurité sociale (contrairement à la phytothérapie, l'oligothérapie et l'aromathérapie).

L'homéopathie peut donc être conseillée sans risque à l'officine si le patient est demandeur de médecine « douce » en complément du traitement traditionnel instauré par le spécialiste. Rappelons que proposer une liste de souches homéopathiques actives contre les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde quelque soit les patients va à l'encontre du principe de globalité. C'est pourquoi il est toujours préférable d'orienter le patient qui le souhaite vers un médecin homéopathe spécialisé qui pourra prescrire un traitement prenant en compte le terrain et l'historique du patient.

L'aromathérapie :

L'aromathérapie consiste à utiliser les propriétés thérapeutiques des huiles essentielles. Ce sont des complexes de différentes molécules obtenus par distillation de plantes aromatiques dont la composition et la concentration peuvent grandement varier d'un produit à l'autre. Les huiles essentielles sont très concentrées et peuvent présenter des risques liés à leur utilisation, leur qualité et leur pureté sont donc des critères sur lesquels le patient devra être très attentif.

Les huiles essentielles s'utilisent par voie orale, cutanée ou encore par diffusion. Le patient devra toujours demander l'avis à son médecin et à son pharmacien avant d'utiliser

une huile essentielle quelque soit la voie d'administration. En effet selon les huiles toutes les voies d'administration ne sont pas possibles. De plus l'utilisation de ces substances présente plusieurs contre-indications (grossesse, allaitement, asthme, allergie, épilepsie, utilisation sur les muqueuses sauf avis médical spécialisé, exposition au soleil...).

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde la voie d'administration préférée sera la voie cutanée en massage ou friction. Les huiles essentielles doivent alors, la plupart du temps, être mélangées à une huile végétale qui sert de diluant (au minimum suivant un rapport de 1 pour 2) comme l'huile de jojoba, l'huile de macadamia ou l'huile d'amande douce. Les huiles essentielles sont aussi souvent utilisées en mélange de deux ou trois huiles différentes dans une huile végétale.

Les études cliniques évaluant l'efficacité des huiles essentielles dans la prise en charge des douleurs rhumatismales sont relativement rares et réalisées la plupart du temps à petite échelle donc trop peu fiables (130 et 131). Celles spécifiques de la PR sont encore plus rares et difficilement interprétable (132). Traditionnellement les principales huiles essentielles proposées en massage pour soulager les douleurs et raideurs articulaires sont (133 et 134) :

- la gaulthérie pour ses vertus antalgiques et anti-inflammatoires. Elle est l'huile essentielle de référence pour les rhumatismes inflammatoires.
- Le genévrier pour ses propriétés diurétique, anti-inflammatoire et hypo-uricémiante.
- le romarin à chémotype camphré pour son effet myorelaxant et anti-inflammatoire.
- l'eucalyptus citronné pour son pouvoir anti-inflammatoire et antalgique.
- la menthe poivrée pour ses vertus antispasmodiques et antalgique. Elle possède notamment la caractéristique d'induire une sensation de froid utile lors des poussées inflammatoires.
- la lavande pour ses effets myorelaxants, antalgiques, anti-inflammatoires et calmants.
- le gingembre pour son pouvoir anti-inflammatoire et antalgique.
- le pin sylvestre pour son effet décontracturant.

La physiothérapie :

Parmi les différentes alternatives thérapeutiques qui peuvent être proposées aux patients polyarthritiques, nous pouvons également citer les méthodes de physiothérapie ou thérapie par des agents physiques délivrant de l'énergie. Ces méthodes sont, pour la plupart, rarement utilisées par les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais le pharmacien d'officine doit en avoir connaissance. C'est sur prescription médicale et après les éventuels bilans ou examens nécessaires réalisés que le patient pourra donc avoir recours à ces méthodes de physiothérapie. Les plus courantes sont la thermothérapie et l'électrothérapie.

- La thermothérapie :

Cela consiste à appliquer une source de chaleur ou de froid sur la ou les articulations douloureuses. D'une manière générale, le froid sera plutôt indiqué pour une articulation fortement et récemment enflammée tandis que le chaud sera indiqué pour traiter une douleur articulaire chronique mais peu ou pas inflammatoire. La Haute Autorité de Santé (HAS) reconnaît, dans ses recommandations pour la prise en charge non médicamenteuse de la PR, l'efficacité de la thermothérapie en tant que thérapeutique complémentaire en complément d'exercices physiques (135). Plusieurs études scientifiques ont tenté de démontrer l'efficacité de la thermothérapie mais les résultats ne semblent pas significatifs. Cependant, bien que cette méthode n'influence probablement pas l'évolution de la maladie, elle apporte un bienfait immédiat et temporaire au malade sans pour autant présenter de risque d'effets indésirables. La meilleure solution pour avoir recours à la thermothérapie est l'utilisation de thermo-compresse réutilisable. Ce sont des poches de gel capables d'absorber la chaleur (dans l'eau bouillante ou au micro-onde) ou le froid (au congélateur) en une dizaine de minute et de le restituer pendant environ une heure. Il conviendra cependant de ne pas appliquer ces poches directement sur la peau par risque de brûlure.

- L'électrothérapie :

Cette méthode consiste à faire passer un courant électrique entre deux électrodes situées souvent au niveau de la main ou du poignet afin de diminuer la douleur ou améliorer l'activité musculaire et / ou la force de préhension. Le courant est émis par un boîtier générateur appelé électro-stimulateur. Les programmes d'électrostimulation de très basse fréquence (type endomorphinique) présentent une action antalgique (2). L'utilisation d'une telle alternative devra être discutée entre le patient et son médecin car les bénéfices de cette

méthode ne sont pas toujours nets alors que ses éventuels effets indésirables de types brûlures cutanées le sont (2).

L'acupuncture :

Cette médecine ancestrale originaire de chine consiste à implanter de fines aiguilles sur différents points du corps. Son effet antalgique serait du à une augmentation du taux d'endorphine sécrété par l'hypothalamus et à une augmentation locale du taux d'adénosine (136 et 137). Cette alternative thérapeutique n'a pas prouvée d'efficacité supérieure à l'effet placebo dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. La Haute Autorité de Santé dans ses recommandations de 2007 reconnaît que l'acupuncture peut être un moyen complémentaire de prise en charge de la douleur. Il est néanmoins important d'informer le patient que cette médecine complémentaire ne peut en rien modifier l'évolution de la maladie et ne doit pas être perçue comme une alternative aux traitements instaurés par le médecin spécialiste.

L'officiel se doit également de rappeler au patient que certaines règles d'hygiène doivent absolument être respectées comme l'utilisation d'aiguilles stériles à usage unique pour éviter tous risques de transmissions de maladie telles que l'hépatite B, l'hépatite C ou encore le VIH. Hormis cela l'acupuncture peut entraîner des irritations cutanées surtout chez les personnes ayant la peau sensible.

Les cures thermales et la thalassothérapie (2) :

Les cures thermales et la thalassothérapie sont réputées et connues du grand public pour leurs bienfaits notamment en rhumatologie. Les cures thermales ou crénothérapie sont des traitements internes et / ou externes utilisant les eaux thermales et leurs dérivés comme les vapeurs ou les boues thermales. Leur efficacité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas clairement établie. En effet les bienfaits de ces cures seraient la résultante de plusieurs facteurs (psychologiques, environnementaux, hygiéno-diététiques...) et pas seulement le fruit des propriétés chimiques et physiques des eaux thermales en elles-mêmes. La durée des cures thermales est généralement de trois semaines. La thalassothérapie utilise quant à elle les vertus de l'eau de mer alliées aux bienfaits de l'air et du climat marin. Les bains d'eau hypertonique auraient l'avantage de réduire de façon plus significative les œdèmes.

Les eaux thermales sont souvent comprises entre 35°C et 50°C ce qui leur confère un pouvoir décontracturant, antalgique et apaisant. Ainsi les mouvements dans l'eau sont plus faciles et ne réveillent pas l'inflammation articulaire. En rhumatologie, la médecine thermique se fait par voie « externe », c'est-à-dire par des bains, des douches, des vapeurs et des enveloppements dans des boues thermales chaudes. En plus des effets directement liés aux eaux thermales, le patient apprécie souvent de prendre du recul par rapport à son environnement habituel. Cette « rupture » avec les difficultés quotidiennes du patient se fait qui plus est la plupart du temps dans un cadre privilégié pour prendre soin de soi et se reposer sans rappeler un contexte médical. De plus dans de nombreux centres de thermalisme, la cure est intégrée dans un programme plus global d'éducation et de rééducation du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (aide psychologique, accompagnement diététique...).

Les cures thermales ou les thalassothérapies n'apportent aucun effet sur le processus évolutif de la polyarthrite rhumatoïde mais l'HAS leurs reconnaît néanmoins dans l'ensemble un bénéfice sur la symptomatologie de la pathologie en complément de mesures de kinésithérapie et surtout quand les exercices doivent être pratiqués en décharge (135). De plus, les cures thermales peuvent faire l'objet d'une prise en charge par la sécurité sociale sous certaines réserves. Précisons qu'une seule cure thermique par an peut être remboursée et à condition que celle-ci soit effectuée dans un centre homologué (138 et annexe 8) pendant la durée totale et légale à savoir 21 jours.

1/ 3/ 3/ Conseils nutritionnels

Il est utopique de penser qu'un régime alimentaire puisse guérir de la polyarthrite rhumatoïde. Par contre il est possible d'améliorer la qualité de vie au quotidien en suivant une alimentation saine, équilibrée et variée.

Plusieurs régimes alimentaires sont proposés, à travers divers médias pour réduire les douleurs et les gonflements articulaires mais il faut se montrer méfiant et bien évaluer le rapport bénéfice / risque. Rares sont les régimes ou conseils alimentaires réellement efficaces ou susceptibles de l'être. Pire encore, certaines méthodes peuvent même présenter des risques de carences nutritives et donc être délétère pour la santé. Avant d'entamer un quelconque régime, il est important pour le patient d'avertir son médecin

traitant et de discuter avec lui de l'utilité de ce régime alimentaire. Il est aussi recommandé pour le patient de prendre au moins une fois l'avis d'un nutritionniste.

Cependant, selon le traitement médicamenteux suivi, le patient pourra se voir très vivement conseillé de suivre une alimentation particulière.

1/ 3/ 3/ 1/ Règles et principes nutritionnels généraux

Pour les patients atteints de PR comme pour les saines, il est toujours recommandé d'avoir une alimentation équilibrée et variée. Les apports caloriques conseillés sont calculés à partir des dépenses énergétiques de base (métabolisme de base, activité physique et thermogénèse alimentaire) auxquelles peuvent s'ajouter des dépenses liées à des situations physiologiques particulières (par exemple au cours de la grossesse). D'après l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) les apports journaliers conseillés en énergie sont d'environ 2000 kcal pour les femmes et d'environ 2500 kcal pour les hommes (139). Ces valeurs sont bien sûr des moyennes établies pour la majorité de la population dans le cadre d'activités physiques habituelles. Toujours selon l'ANSES, l'apport énergétique devrait être réparti de la manière suivante :

- 50 à 55% de glucide : 1g de glucide fournit 4kcal.
- 30 à 35% de lipide : 1g de lipide fournit 9 kcal.
- 11 à 15% de protéine : 1g de protéine fournit 4kcal.

Le poids souhaitable d'une personne est estimé par l'Indice de Masse Corporelle ou IMC selon la formule suivante :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids en Kilogramme}}{(\text{Taille en mètre})^2}$$

Les valeurs normales de l'IMC sont comprises entre 18,5 et 24,9. En dessous de 18,5, la personne est en déficit pondéral tandis qu'au dessus de 24,9 la personne est en surpoids. Un trop grand écart par rapport à son IMC normal ne peut être que délétère pour la santé et particulièrement pour les polyarthritiques. En effet un surpoids peut être

responsable d'une aggravation des lésions cartilagineuses des membres inférieurs. A l'inverse une perte de poids trop importante peut aussi entraîner des complications sur l'état de santé global du patient. Savoir adapter et contrôler son apport calorique est donc important pour les malades atteints de PR.

En plus d'apports énergétiques corrects, il peut être nécessaire de rappeler aux patients et particulièrement aux polyarthritiques quelques règles hygiéno-diététiques telles que :

- faire 3 repas structurés et variés par jour.
- boire environ 1,5L d'eau par jour.
- ne pas sauter de repas et ne pas grignoter entre les repas.
- manger 400g de fruits et légumes par jour.
- limiter les consommations journalières de matières grasses et de sel (pas plus de 5g).
- consommer des protéines à chaque repas pour éviter la fonte musculaire.
- avoir une alimentation riche en calcium.

Il est fréquemment observé une fonte musculaire chez les polyarthritiques. Cette perte de la masse musculaire résulte souvent d'une diminution de l'activité physique du patient mais elle est également imputable à l'état inflammatoire chronique qui caractérise la maladie. Ainsi, en complément d'une activité physique régulière, un apport suffisant en protéine à savoir 1gramme/ kg de poids corporel / jour est nécessaire (figure 57).

20g de protéines sont apportés par :	100g de viande
	100 à 150g de poisson
	100g d'abats
	80g de jambon
	2 œufs
	60 à 80g de fromage
	250g de fromage blanc
	500 à 600 ml de lait
	4 yaourts

Figure 57 : Equivalences d'apports protidiques.

Ces principes généraux seront bien évidemment à adapter individuellement à chaque patient selon son état physiopathologique.

1/ 3/ 3/ 2/ Conseils nutritionnels liés à la symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est avant tout caractérisée par une atteinte ostéo-articulaire. Ceci se traduit souvent par une ostéoporose et une fragilité excessive du squelette. De plus, l'ostéoporose peut être aggravée par la prise de corticoïde. Mis à part une activité physique régulière, le meilleur moyen de prévenir ou d'atténuer l'ostéoporose est d'avoir un apport suffisant en vitamine D et une alimentation enrichie en calcium.

Apports en vitamine D :

Il existe deux formes de vitamines D, la vitamine D₂ ou ergocalciférol d'origine végétale et la vitamine D₃ ou cholécalférol d'origine animale. Ces deux formes de vitamines exercent la même activité chez l'homme puisqu'elles sont toutes deux transformées en 1-25-dihydroxy-vitamine D qui est le métabolite actif chez l'homme. Les deux sources de vitamine D sont l'alimentation (environ 30 à 50%) et la synthèse endogène sous l'action des ultraviolets (environ 50 à 70%) (139).

Le rôle principal de la vitamine D dans l'organisme est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Ceci a deux conséquences majeures, tout d'abord assurer une minéralisation optimale des tissus ciblés (os, dent, cartilage) et aussi maintenir un taux plasmatique suffisant de calcium et de phosphore nécessaire entre autre aux échanges cellulaires et à l'activité musculaire.

Les apports conseillés par l'ANSES en vitamine D, pour des personnes saines, sont de 5µg (ou 200UI) par jour pour les adultes et de 10µg (ou 400UI) par jour pour les personnes âgées. Il est considéré qu'une heure d'exposition au soleil par jour visage et avant-bras découverts suffit pour un bon apport journalier (40). Cependant la France, vue sa situation géographique, bénéficie d'un ensoleillement réduit d'octobre à avril. De plus, l'alimentation seule ne suffit pas à apporter la dose journalière nécessaire en vitamine D (figure 58). L'apport journalier est donc parfois insuffisant et une supplémentation peut être

prescrite par le médecin souvent en association avec le calcium ou sous forme d'ampoule buvable généralement à raison d'une tous les trois mois en entretien.

Produits	µg / 100g
Huile de foie de morue.	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard.	12 – 20
Sardine, truite arc-en-ciel, maquereau, margarine.	8 - 12
Anguille, huître, thon, caviar, jaune d'œuf.	3 – 8
Truite des rivières, limande, œufs de lompe.	1,5 – 3
Rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons	0,6 – 1,5

Figure 58 : Sources alimentaires de vitamine D (139).

Apports en calcium :

Le calcium joue un rôle majeur dans la prévention de l'ostéoporose puisqu'il est un composant majeur des os, dents et cartilages.

Un apport journalier suffisant en calcium est donc primordial pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Pour les adultes l'apport journalier recommandé est de 900 mg par jour mais il passe à 1200 mg par jour pour les hommes de plus de 65 ans. Au-delà de 75 ans et chez les femmes ménopausées il est de 1500 mg par jour. Un traitement par corticoïde chez un adulte entraîne aussi une augmentation de l'apport journalier recommandé à 1500 mg par jour. Une portion de produit laitier apporte en moyenne 200 mg de calcium et l'on considère que l'alimentation journalière, autres que les produits laitiers, apporte environ 300 mg de calcium. Il est donc aisé de se rendre compte qu'il est très difficile pour une femme, qui plus est de plus de 35 ans et traitée par corticoïde, d'atteindre son apport journalier recommandé en calcium. Le lait, les laitages et les fromages sont les aliments les plus riches en calcium (annexe 9). Il faut conseiller aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde d'en consommer au moins 4 par jour. Cette quantité est à adapter individuellement selon les critères cités ci-dessus.

En compléments des produits laitiers, certaines eaux minérales peuvent participer à la couverture des besoins journaliers en calcium mais attention toutefois à ne pas consommer en grande quantité une eau trop riche en sel (annexe 9).

Il est important de pouvoir évaluer l'apport journalier en calcium des patients. Pour cela il est possible de s'aider de questionnaires comme celui proposé par l'AP-HP (cf annexe 10). Si malgré tout, le patient n'a pas un apport journalier suffisant en calcium, le médecin peut prescrire une supplémentation médicamenteuse en calcium. Cette dernière sera souvent associée à de la vitamine D afin d'améliorer l'absorption intestinale du calcium.

1/ 3/ 3/ 3/ Conseils alimentaires liés aux traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde ne nécessitent pas de suivre un régime particulier toutefois la prise de glucocorticoïdes doit dans certaines situations amener le patient à adapter son régime alimentaire. Pour cela deux conditions doivent être remplies (140) :

- le patient doit suivre une corticothérapie pendant plus de 15 jours sans interruptions.
- la dose de corticoïde doit être ≥ 15 mg d'équivalent prednisone par jour.

Si dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde la première condition est souvent remplie, il n'en est pas de même pour la seconde. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, pour les patients polyarthritiques, il est recommandé de ne pas dépasser 10 mg d'équivalent prednisone par jour afin d'éviter une imprégnation cortisonique et une inertie surrénalienne. Rappelons que les corticoïdes présentent différents effets indésirables dont une rétention hydro-sodée, une diminution de la densité osseuse et une tendance à l'hyperglycémie. De ce fait si les conditions précédentes sont remplies, il faudra conseiller au patient traité par corticothérapie au long cours de suivre un régime pauvre en sel, pauvre en sucre mais riche en calcium. Le pharmacien est souvent consulté par le patient pour avoir des conseils sur les régimes spécifiques. Sans pour autant remplacer le médecin nutritionniste, l'officinal doit pouvoir donner au patient des recommandations de bases.

Régime pauvre en sel (141 et 142) :

Le but est de réduire l'apport en sel pour prévenir l'apparition d'œdème et de troubles hydro-électriques ayant des conséquences sur le système cardio-vasculaire. Pour cela certaines règles peuvent être respectées comme ne pas resaler à l'assiette et cuisiner sans sel, vérifier les étiquetages des produits ou encore utiliser du sel de régime (Bouillet® ou Xal®). Ces sels de régime sont enrichis en potassium donc à utiliser avec prudence chez certains patients.

Les principaux aliments riches en sel à éviter sont les viandes et poissons fumés ou séchés, la charcuterie, le pain, tous les plats ou conserves cuisinés et pré-cuisinés du commerce, les assaisonnements et sauces prêtes à l'emploi, les condiments et bouillons de cuisson, les fruits secs, les biscuits apéritifs et salés. Cette liste bien sûr ne se veut en aucun cas exhaustive. De manière générale, il conviendra de privilégier les aliments frais que le patient cuisinera lui-même ainsi que les sucres lents (pâtes, riz, semoule...).

Régime pauvre en sucres (141 et 142) :

Un traitement au long cours par corticoïde selon les conditions vues précédemment doit être accompagné d'un régime pauvre en sucres rapides qui plus est pour les patients diabétiques. Les sucres lents comme les féculents ne posent pas de problèmes majeurs puisqu'ils n'induisent pas de pic de glycémie aussi marqué que les sucres dits « rapides ». Ces sucres rapides pourront être remplacés si besoin par des édulcorants non caloriques.

Les principaux aliments à éviter ou dont la consommation doit être limitée sont donc les sucres et dérivés, sucreries et confiseries, biscuits, viennoiseries et pâtisseries, fruits secs ou encore les laitages et autres desserts sucrés. Les officinaux peuvent fournir aux patients des tables présentant l'indice glycémique des principaux aliments. L'indice glycémique mesure l'impact sur la glycémie d'un aliment, c'est-à-dire son pouvoir glycémiant par rapport au glucose qui sert de référence.

1/ 3/ 3/ 4/ Régimes particuliers ou manipulations

diététiques

Les « régimes spéciaux » contre les rhumatismes et les douleurs articulaires prétendent réduire ces phénomènes inflammatoires et avoir des vertus antalgiques mais la majorité du temps ils n'ont aucun fondement scientifique. Ils peuvent généralement être classés en trois catégories, le jeûne, les régimes d'exclusions et les régimes d'additions.

Le jeûne :

Si une diminution de l'inflammation peut être parfois observée au début du jeûne, cette amélioration de la symptomatologie articulaire ne se maintient pas à la reprise d'une alimentation normale. En plus de cela un tel régime est extrêmement contraignant pour le patient et peut entraîner de graves carences à moyen ou long terme. Tous les spécialistes s'accordent donc à dire qu'un tel régime présente plus de risques que d'avantages à long terme et donc qu'il ne peut pas être préconisé pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les régimes d'exclusions :

Ces types de régimes excluant un ou plusieurs aliments du régime alimentaire censés améliorer la symptomatologie de la PR reposent sur deux hypothèses (2) :

- certains aliments (généralement els produits laitiers et céréaliers) sont soupçonnés d'entraîner des manifestations de type allergiques se traduisant par une poussée de la maladie.
- la seconde hypothèse voudrait que ces mêmes aliments interfèrent avec la flore intestinale et avec le système immunitaire ce qui entrainerait des poussées inflammatoires. Ceci implique une suppression totale de l'aliment.

Si la l'exclusion complète des produits laitiers et céréaliers n'est pas recommandée en raison du risque de carences alimentaires, la première hypothèse quant à elle mérite discussion. En effet il est reconnu que certains aliments notamment les produits laitiers et le

gluten peuvent être impliqués dans le déclenchement de poussées inflammatoires articulaires. Cependant ces manifestations s'expliquent par des phénomènes allergiques dont les mécanismes physiopathologiques diffèrent de ceux de la polyarthrite rhumatoïde (143). En fait il est probable que ces patients ne soient pas atteints de polyarthrite rhumatoïde mais plutôt de « rhumatisme allergique » ou du moins que ce soit un « rhumatisme allergique » qui vienne s'ajouter à la polyarthrite rhumatoïde sous-jacente.

En résumé, l'exclusion d'un aliment précis ne doit pas être faite de manière systématique mais elle doit reposer sur une démonstration fondée de son implication dans l'aggravation de la symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde. Ceci passe par un bilan biologique complet puis une période d'exclusion de l'aliment suivi d'un nouveau bilan complet afin de pouvoir comparer objectivement (2).

Les régimes d'additions :

Ces régimes consistent à enrichir l'alimentation quotidienne en un ou plusieurs aliments ce qui aurait pour conséquence la diminution des douleurs et de l'inflammation des articulations. Différentes suppléments alimentaires sont proposées aux patients polyarthritiques.

- la supplémentation en collagène (2) :

L'origine d'un tel régime vient de l'hypothèse selon laquelle la PR serait due au fait que l'organisme ne reconnaît plus comme sien son cartilage est riche en collagène mais tolère le collagène extérieur apporté par l'alimentation. L'idée était donc d'enrichir l'alimentation des polyarthritiques en collagène animal (souvent de volaille) par des gélules de « concentrés » de collagène afin d'en améliorer la symptomatologie. Les vertus d'un tel régime sont souvent vantées mais aucune étude scientifique rigoureuse n'a mis en évidence une quelconque amélioration de la symptomatologie quelque soit l'origine du collagène utilisé et la dose administrée.

- la supplémentation en acides gras polyinsaturés (AGPI) :

Les scientifiques s'intéressent beaucoup à ces AGPI pour leurs effets cardio-vasculaires mais aussi pour leurs rôles dans la réaction inflammatoire. Les AGPI sont plus connus sous

le nom d'acides gras oméga-3 et acides gras oméga-6 (figure 59). L'intérêt porté à ces acides gras vient de la constatation que les populations Inuits sont moins fréquemment touchés par la PR et surtout que la maladie est moins sévère une fois déclarée que dans les autres populations. Or, les Inuits ont une alimentation très riche en huiles et chairs de poissons elles-mêmes très riches en acides gras oméga-3 et oméga-6.

<p style="text-align: center;"><u>Principales sources alimentaires d'oméga-6 :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- huile de tournesol et pépins de raisin- huile de noix et maïs- huile de soja- huile d'arachide et de colza- huile d'olive- germes de blé
<p style="text-align: center;"><u>Principales sources alimentaires d'oméga-3 :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- les poissons gras (saumon, sardine, maquereau, hareng, thon, anguille)- certaines huiles végétales : huile de colza, de soja, de noix, de germes de blé

Figure 59 : Principales sources alimentaires d'oméga-6 et d'oméga-3 (2).

Les AGPI jouent en effet un rôle connu dans le mécanisme des réactions inflammatoires. Ce sont les précurseurs de nombreuses molécules de signalisation inter et intracellulaires servant de médiateurs et de régulateurs dans les phénomènes inflammatoires. Les oméga-3 et oméga-6 sont à l'origine de deux voies métaboliques proches mais concurrentes activant ou au contraire inhibant ces médiateurs de l'inflammation parmi lesquels nous pouvons citer les prostaglandines (PGE2), les leucotriènes (LTB4) ou encore le thromboxane (TXA2) (figure 60 et 61). Le rôle des AGPI dans la régulation de ces phénomènes n'est pas encore totalement connu et les modalités de ces mécanismes ne sont pas clairement établies d'où quelques variantes dans les explications de ces phénomènes.

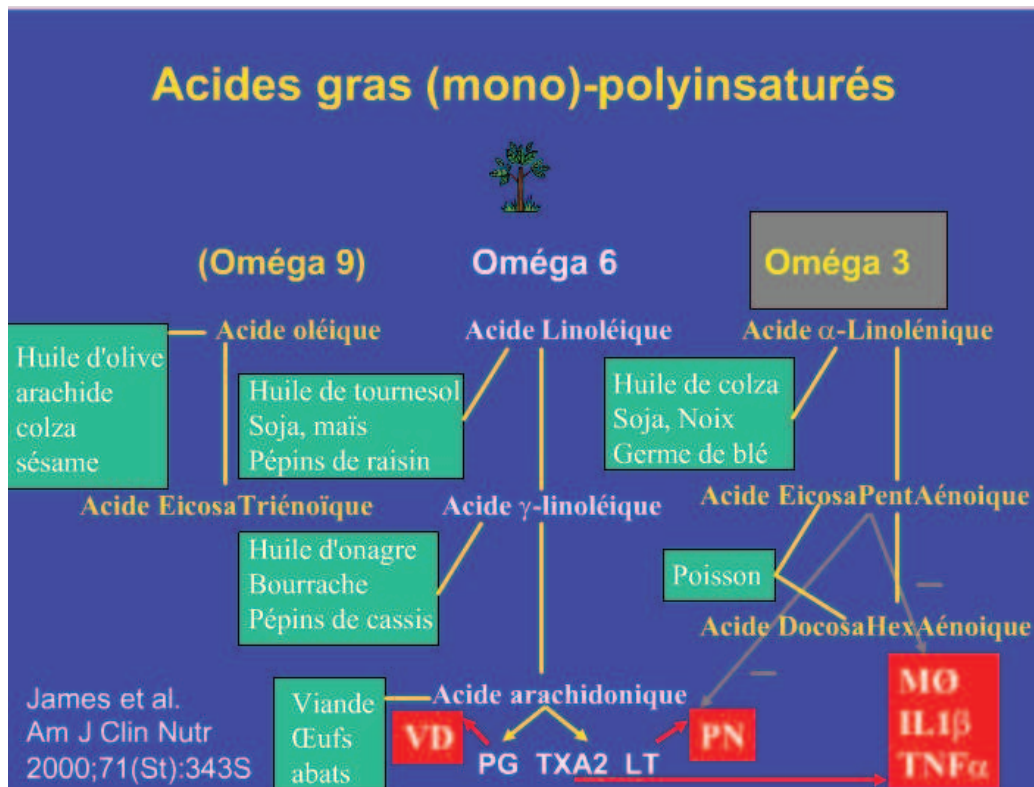


Figure 60 : Sources alimentaires, voies métaboliques et rôles des AGPI dans les réactions inflammatoires (144).

Les oméga-6 sont métabolisés en acide arachidonique lui-même précurseur, par l'action des cyclo-oxygénases, de la PGE₂, du LTB₄ et du TXA₂. La PGE₂ est principalement responsable de mécanismes de vasodilatation (VD) tandis que les LTB₄ entraînent un chimiotactisme des polynucléaires (PN). Le TXA₂ est à l'origine, à partir des macrophages, de la synthèse IL-1 β et du TNF α . Les oméga-6 sont donc dans l'ensemble pro-inflammatoires et susceptibles d'entretenir les manifestations articulaires inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant ceci est à nuancer car la PGE₂ présente aussi un rôle inhibiteur sur l'action du TXA₂ et des LTB₄ par rapport aux macrophages et aux polynucléaires.

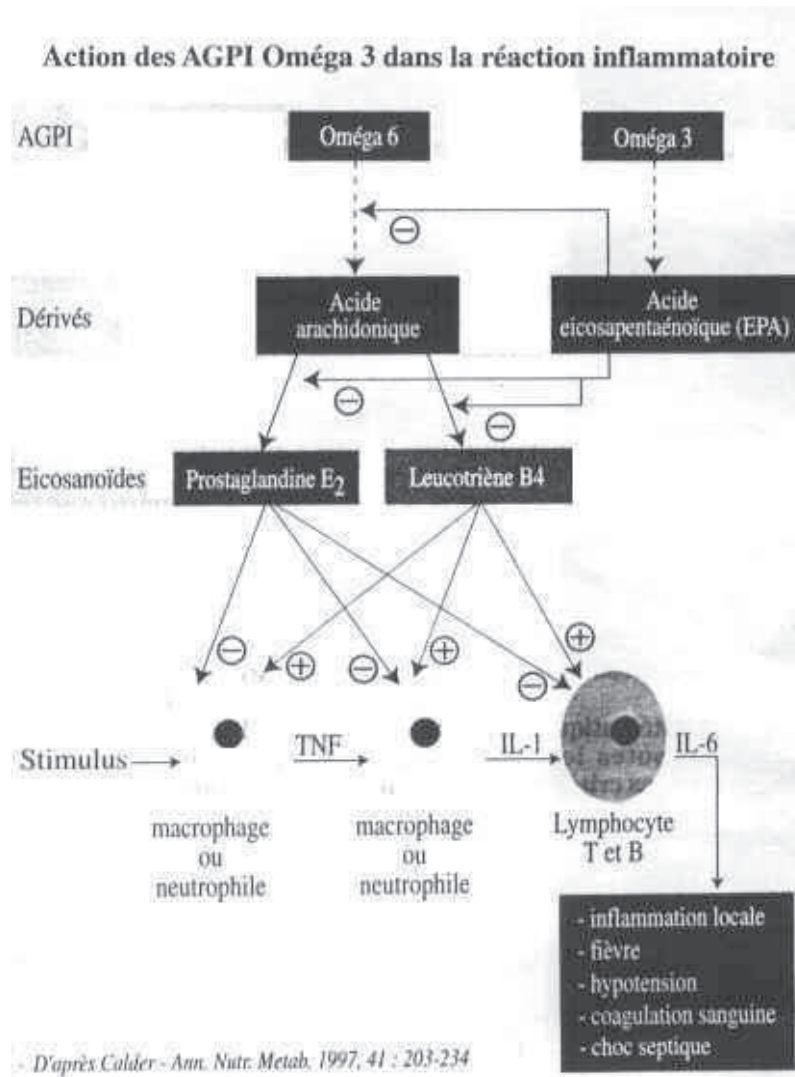


Figure 61 : Action des AGPI dans la réaction inflammatoire (144).

Les oméga-3 quant à eux, sont métabolisés en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahéxaénoïque (DHA) qui inhibent les phénomènes pro-inflammatoires du TXA₂, de la PGE₂ et des LTB₄. Les oméga-3 freinent également la synthèse de l'acide arachidonique et présentent donc des vertus anti-inflammatoires. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde de nombreuses études scientifiques portent sur l'efficacité d'une supplémentation en EPA et / ou en DHA pour améliorer la symptomatologie de la maladie. Une analyse de 13 études scientifiques réalisées entre 1966 et 2004 chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques notamment de polyarthrite rhumatoïde ayant une supplémentation en EPA (de 1 à 3,5g par jour) et / ou en DHA (de 0,5 à 1,8g par jour) montre une amélioration de la symptomatologie de la maladie (145). Dans l'ensemble, ces études cliniques mettent en évidence un bénéfice modeste mais certain sur le nombre d'articulations douloureuses, le dérouillage matinal, le nombre d'articulations gonflées et

l'évaluation de la douleur globale après au moins trois mois de supplémentation en DHA et EPA à raison d'une moyenne de 2,6g par jour (144).

Les oméga-6, bien que plus controversés du fait de leur rôle physiologique aussi pro-inflammatoire, semblent également améliorer la symptomatologie de la polyarthrite rhumatoïde (146).

Le rôle exact des AGPI dans la régulation des phénomènes inflammatoires n'est pas encore totalement expliqué mais les effets bénéfiques sur la symptomatologie de la maladie sont donc démontrés à plusieurs reprises (144, 145, 146 et 147). Cependant il semblerait que l'efficacité de tels traitements soit directement liée au ratio du rapport entre les oméga-6 et les oméga-3 (148). Actuellement dans l'alimentation occidentale, le rapport est très en faveur des oméga-6, de l'ordre de 15 à 20 pour 1 tandis qu'il devrait être de 1 à 4 pour 1.

Au-delà des conseils alimentaires indispensables, le pharmacien d'officine dispose de compléments alimentaires enrichis en oméga-3 visant à rééquilibrer les apports journaliers en AGPI qu'il pourra conseiller aux patients polyarthritiques. Il faut savoir que ces médicaments souvent présentés sous forme de gélule, sont relativement faiblement dosés en oméga-3, leurs bienfaits seront par conséquent probablement limités. Toutefois, ils permettront à certains patients de diminuer leurs doses d'anti-inflammatoires ou d'antalgiques représentant en cela un bon traitement complémentaire.

- la supplémentation dite « régime méditerranéen » ou « régime crétois ».

Le régime dit « méditerranéen » est en fait un régime riche en fruit, en légume, en produits céréaliers et en huile d'olive. Ce régime permet dans certaines situations une amélioration de la symptomatologie de la maladie. Les effets bénéfiques sur l'inflammation (149, 150 et 151) mais aussi sur le système cardio-vasculaires, les triglycérides ou encore le diabète d'un tel régime découlent en fait principalement de sa richesse en vitamines, acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-9 (acide oléique) et des composés antioxydants de l'huile d'olive.

Les oméga-9 dans les phénomènes inflammatoires vont avoir un effet synergique sur l'action des oméga-3 (144) et donc réduire la symptomatologie de la maladie. De plus un tel régime présente un meilleur ratio entre oméga-6 et oméga-3 que l'alimentation occidentale classique car il privilégie les graisses d'origines végétales à celles d'origine animale. Le régime méditerranéen ne devra pas se transformer en régime végétarien ou végétalien qui eux présentent des risques de carences et qui seront délétères au patient.

1/ 3/ 4/ Conseils de vie quotidienne

Nous l'avons vu précédemment, la PR est une pathologie lourde que le patient devra s'efforcer de combattre dans tous les gestes de la vie courante. Afin d'en limiter l'impact sur sa vie quotidienne et d'en ralentir l'évolution, le patient devra apprendre les bons gestes épargnant ses articulations, à utiliser certaines aides techniques selon son état physiopathologique mais aussi à pratiquer une activité physique adaptée. Tous ces aspects sont traités par les équipes pluridisciplinaires des services hospitaliers spécialisés lors de séances d'éducation thérapeutique. Ces conseils sont principalement apportés par les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes. Le pharmacien pourra dans une certaine mesure relayer certains conseils de bases (pour une bonne gestuelle et concernant la pratique d'une activité physique) mais aussi et surtout aider le patient à se procurer les différentes aides techniques dont il aura besoin.

Education gestuelle :

Comme précisé ci-dessus, l'éducation gestuelle du patient relève des compétences de l'ergothérapeute. Je ne rappellerai ici que les principales règles de bases :

- garder l'axe de la main (représenté par le majeur) dans le prolongement de l'axe de l'avant-bras (figure 62).



Figure 62 : Axe anatomique entre la main et l'avant-bras.

- limiter l'utilisation du pouce et de l'index en tant que « pince ».
- privilégier les objets de grosse taille (à ceux plus petits) qui seront plus faciles à saisir et épargneront les articulations des doigts.
- épargner les articulations phalangiennes par exemple en appuyant sur les interrupteurs avec la paume de la main ou en portant les objets avec une main en-dessous et une au-dessus plutôt qu'avec les doigts en « crochet ».

Pratique d'une activité physique adaptée et exercices d'entraînement :

L'absence d'activité physique, plus encore chez le patient atteint de PR que chez les personnes saines, contribue entre autre à l'enraidissement articulaire, à la perte de masse osseuse et musculaire et donc réduit l'indépendance et l'autonomie du malade. La polyarthrite rhumatoïde ne doit en aucun cas signifier l'arrêt de toute activité physique du patient. De plus en plus d'études scientifiques sont menées pour mesurer l'impact que peut avoir une activité physique régulière sur la qualité de vie des patients (152, 153 et 154). Toutes s'accordent à dire que pratiquer une ou des activités physiques lorsque l'on est atteint de PR améliore de façon significative et nette la qualité de vie et la capacité fonctionnelle. Cela peut notamment se ressentir sur la force de préhension, la souplesse articulaire, les douleurs et bien d'autres critères autres que physiques comme le stress, la fatigue, l'anxiété... Cependant il est toujours recommandé d'en parler à son médecin avant d'envisager la pratique d'un sport. Le kinésithérapeute est également très bien placé pour pouvoir conseiller le patient vers un sport plutôt qu'un autre et surtout sur la façon de le pratiquer dans les meilleures conditions possibles.

L'intensité et la fréquence de cette activité devra être adaptée au patient et notamment à l'état inflammatoire de ses articulations. Les poussées inflammatoires de la maladie fragilisent les articulations du malade, l'activité devra donc être réduite, aménagée ou interrompue durant ces périodes pour ne pas entraîner de déformations articulaires. En sortie de crise, l'activité physique devra être reprise progressivement pour redevenir quotidienne. En effet en dehors des poussées inflammatoires, il est préférable d'effectuer une activité physique quotidienne et régulière même si les séances sont courtes, plutôt que s'obliger à une activité longue et épuisante de façon hebdomadaire.

D'une manière générale, le patient devra privilégier les activités physiques non traumatisantes pour les articulations telles que la marche, la natation ou encore la gymnastique (155).

Les exercices d'entraînement quotidien ne remplacent pas la pratique d'un sport. Au contraire ils viennent compléter l'activité physique du patient. Ces exercices sont particulièrement intéressants pour reprendre progressivement une activité physique après une poussée inflammatoire ou une intervention chirurgicale mais ils sont également recommandés pour entretenir la souplesse articulaire et la masse musculaire. Il est vivement conseillé de pratiquer ce type d'exercice tous les jours. Une tablette traduite par l'AFP^{RIC} et réalisée par le PARE Manifesto (branche de l'European League Against Rheumatism s'occupant des campagnes de communications) a été présentée à la Journée Mondiale de l'Arthrite 2006. Cette tablette illustre certains exercices d'entraînement quotidien préconisés pour les patients arthritiques (annexe 11). Les exercices présentés sont indépendants les uns des autres et donc peuvent être pratiqués en plusieurs séances courtes au fil de la journée, au domicile ou même sur le lieu du travail. Encore une fois ces exercices sont à retenir ou à écarter selon l'avis du médecin rhumatologue ou du kinésithérapeute et l'atteinte physiopathologique du patient.

Aménagement de l'habitat et aides techniques :

Les aides techniques ou aides à la compensation sont des appareils confectionnés par des fabricants spécialisés pour améliorer l'autonomie des personnes handicapées dans les actes de la vie quotidienne. Pour se les procurer, de nombreux patients, notamment dans les zones rurales, se tourneront vers le pharmacien d'officine. Les aides techniques doivent avant tout être adaptées à la personne et surtout à son degré de déficience. De plus elles doivent être simples à utiliser pour être acceptées au quotidien par le malade. Certaines aides techniques méritent d'être acquises précocement car elles réduisent les contraintes articulaires et donc préviennent l'aggravation de la pathologie. A l'inverse d'autres aides utilisées trop précocement ou un excès d'aides techniques peut favoriser une absence de fonction entraînant alors un enraidissement articulaire. En effet il est important de rappeler que les aides compensant totalement une fonction articulaire ne sont pas recommandées dans la mesure où la PR est une pathologie évolutive, une fonction perdue à un moment peut être récupérée médicalement ou chirurgicalement par la suite (4).

Le pharmacien peut orienter également le patient vers les Centres d'Information et de Conseil sur les Aides Techniques (CICAT) afin d'essayer différentes aides techniques avant de les acheter (liste des centres sur le site internet www.fencicat.fr). Malheureusement aucun de ces centres n'existe en Haute-Normandie. Certains ergothérapeutes de ces centres peuvent aussi faire des visites à domicile afin de mieux conseiller le patient sur l'aménagement de son environnement et sur les aides techniques qui lui seraient les plus

utiles. Les aides techniques ne sont que rarement prises en charge par la sécurité sociale. Néanmoins les personnes handicapées peuvent bénéficier d'aides financières pour l'achat d'aides techniques et l'aménagement du domicile par le biais de la prestation de compensation du handicap. Les conseils généraux des départements peuvent également aider à la prise en charge des aménagements par l'intermédiaire des allocations personnalisées d'autonomie. Ces différentes aides sont allouées en fonction des revenus du foyer. Une assistante sociale peut aider les patients dans leurs démarches administratives. Certaines complémentaires santé peuvent aussi prendre en charge une partie des dépenses liées à l'acquisition d'aides techniques

Les conséquences de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas les mêmes pour tous les patients ainsi les différentes aides techniques sont à évaluer et à retenir ou écarter selon les besoins de chacun. L'aménagement du logement doit favoriser le confort et surtout améliorer la vie pratique du malade (157). Ces conseils ne sont pas habituels pour l'officiel mais dans le cadre de la loi HSPT et des nouvelles missions du pharmacien d'officine notamment pour l'hospitalisation à domicile, le pharmacien sera de plus en plus confronté à des demandes de la sorte. Les aides techniques sont extrêmement nombreuses et souvent méconnues du grand public et des médecins. De ce fait, l'acquisition par le patient de l'une de ces aides devra être l'objet d'une démarche véritablement personnalisée.

Il est impossible de dresser une liste exhaustive des aides techniques de part leur multiplicité. Je ne citerai donc ici que certains exemples que les officinaux peuvent se procurer par l'intermédiaire de prestataires (158, 159 et 160) :

- les rampes d'accès, mains-courantes, poignées de porte ergonomique, revêtements antidérapants, prises électriques et robinets électriques ... pour l'aménagement intérieur et l'accessibilité du domicile.
- les barres d'appui ou de relèvements, fauteuils de repos releveurs électriques, planches de bains... pour les aides aux transferts.
- les cannes de marche, déambulateurs, fauteuils roulants... pour les aides au déplacement.
- les couverts ergonomiques, ouvre-bouteille, coupe-comprimés, manches grossisseurs pour les objets courants... pour faciliter les gestes de la vie quotidienne.

2/ Délivrance à l'officine des biothérapies et du méthotrexate

Depuis une quinzaine d'années, les biothérapies sont venues élargir le panel des médicaments employés pour lutter contre la PR. Ces nouvelles thérapeutiques sont pour beaucoup sorties peu à peu de la réserve hospitalière pour être aujourd'hui disponibles en officine de ville. L'avènement de ces thérapies ciblées a aussi apporté son lot de nouvelles interrogations pour les patients. Les officinaux ont également dû actualiser leurs connaissances pour répondre aux attentes des patients de plus en plus nombreux traités par biothérapie. Afin d'évaluer ces deux aspects relativement récents de la prise en charge des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde à l'officine, le CHU de Rouen et le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Haute-Normandie ont réalisé deux études courant 2009.

La première étude a été menée auprès des patients afin de définir leurs attentes envers les officinaux tandis que la seconde étude visait à évaluer si les pharmaciens se sentaient suffisamment formés pour répondre aux interrogations des patients. Ces deux études et leurs résultats ont permis d'animer un atelier lors de la 4^{ème} Journée de Partage des Expériences (JPE) organisée par le laboratoire Roche® et le Collège Français des Médecins Rhumatologue (CFMR) le 13 novembre 2009 sur le rapport qu'entretient le patient traité par biothérapie avec son pharmacien d'officine. Cet atelier présidé par le Professeur X. Le Loët (rhumatologue au CHU de Bois-Guillaume) s'est déroulé en deux temps :

- d'une part la présentation des études et de leurs résultats par les Docteurs N. Donnadiou (pharmacienne au CHU de Rouen) et J-C. Larant (pharmacien président du conseil régional de l'ordre de Haute-Normandie).
- d'autre part un débat entre professionnel de santé impliqué dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde afin de partager les expériences de chacun et de suggérer des pistes pour améliorer cette prise en charge et notamment le rôle du pharmacien d'officine.

2/ 1/ Etude des attentes des patients traités par biothérapies et de leurs rapports aux officinaux

Cette première étude s'est déroulée au service de rhumatologie du CHU de Bois-Guillaume auprès de 59 patients traités soit par biothérapie intra-veineuse en hôpital de jour soit par biothérapie sous-cutanée en soins ambulatoires. Un questionnaire (annexe 12) leur était alors remis par les infirmières du service concerné. Les questions posées ont permis de préciser certaines données épidémiologiques et surtout le rapport qu'a le patient traité par biothérapie avec son pharmacien d'officine. Il est important de préciser qu'aucun patient n'a refusé de répondre à cette enquête, ceci démontre l'intérêt qu'ils portent à leur traitement mais aussi aux différents professionnels de santé concernés par leur prise en charge.

Les résultats de cette enquête sont réellement très intéressants pour les officinaux. Tout d'abord, sur le panel de patient ayant répondu à l'enquête, seulement 24% sont traités par biothérapie depuis 5 ans ou plus et 30% le sont depuis moins de 3 ans. Précisons que parmi ces 30% de patients traités par biothérapie depuis moins de 3 ans, 78% bénéficient de la voie sous-cutanée. Ces chiffres démontrent donc de façon très nette que les patients traités par biothérapies sont en constante augmentation et plus important encore, que le traitement sera de plus en plus souvent susceptible de passer par l'intermédiaire du pharmacien d'officine.

De plus, cette étude met en avant un point capital pour le réseau officinal, aux yeux des patients, le pharmacien joue clairement un rôle important dans leur prise en charge. Ainsi 61% des patients avaient eu recours à leur pharmacien d'officine pour des conseils concernant ce traitement et 38% pensaient le faire à l'avenir. Plus intéressant encore, ce questionnaire a permis de dresser une liste des points les plus souvent abordés lors de ces demandes de conseil et des sujets qui le seraient probablement à l'avenir. Le tableau suivant récapitule les domaines d'interrogations et les pourcentages de patient qui ont déjà abordé ou qui aborderont potentiellement le sujet avec leur pharmacien (figure 63) :

Sujet de la demande de conseil	Patient ayant déjà demandé conseil à leur pharmacien (*)	Patient susceptible de demander conseil à leur pharmacien à l'avenir (*)
Elimination des seringues usagées	29% (31%)	9% (12%)
Association à d'autres médicaments	22% (19%)	17% (9%)
Vaccination	17% (6%)	9% (3%)
Modalités de conservation des biothérapies	15% (22%)	3% (6%)
Précautions à prendre lors de voyage	12% (9%)	8% (12%)
Résultats d'examens biologiques	10% (9%)	12% (6%)

* : résultats obtenus uniquement sur l'échantillon de patient traité par biothérapie sous-cutanée.

Figure 63 : Domaines d'interrogations des patients traités par biothérapies.

D'autres sujets ont été abordés ou pourraient faire l'objet d'une demande de conseil de la part du patient auprès des pharmaciens d'officine mais ils concernaient moins de 6% des patients interrogés :

- conseils concernant la réalisation de l'injection.
- conseils en cas de réaction allergique ou de fièvre.
- conseils en cas de survenue d'infection cutanée, urinaire, ORL ou troubles digestifs.

- conseils en cas de soins dentaires.
- avis sur l'efficacité du traitement et les risques possibles.

Cette étude permet de mettre en avant la place du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde puisqu' en recoupant les données, seulement 34% des patients n'ont et ne pense jamais demander un jour conseil à leur pharmacien à propos de leur traitement par biothérapie. Ainsi près des deux tiers des polyarthritiques traités par ces thérapies ciblées considèrent le pharmacien officinal comme un interlocuteur de choix en cas d'interrogation liée à ce traitement. Cette étude présente également le mérite de préciser les sujets d'interrogations les plus fréquents et donc de mettre en avant les domaines de connaissances à approfondir, si besoin, par les officinaux.

Le pharmacien a donc le devoir d'actualiser ses connaissances et de se former pour être en mesure de répondre rapidement et de façon sûre aux attentes de ces patients chaque jour de plus en plus nombreux. La question se pose alors de savoir s'il est réellement préparé à cela. Ceci était l'objet de la deuxième étude menée en Haute-Normandie et présentée aux 4^{ème} JPE. Nous ne pouvons que regretter le nombre relativement faible de patient interrogé, en effet il serait intéressant de mener une telle enquête à une plus grande échelle afin de vérifier ces résultats et cette tendance.

2/ 2/ Etude menée auprès des officinaux de Haute-Normandie

Nous l'avons vu, les patients traités par biothérapie attendent de leur pharmacien un véritable rôle de conseiller en matière de santé. Les biothérapies sont des traitements relativement récents et surtout très complexes. Cette seconde étude organisée par le conseil de l'ordre des pharmaciens de Haute-Normandie a permis de faire un état des lieux auprès des officinaux de Seine-Maritime et de l'Eure afin d'évaluer s'ils se sentaient suffisamment formés pour la délivrance de ces thérapeutiques non dénuées d'effets secondaires. Notons qu'il est regrettable que seulement 14% des officines de Haute-Normandie (soit 76 officines) aient répondu à l'enquête. Cette enquête ne concernait bien sûr que les biothérapies disponibles en ville en novembre 2009 à savoir Enbrel[®], Humira[®] et Kineret[®].

Sur les 76 officines interrogées, 63 soit 83% avaient délivré une des trois spécialités au cours des six derniers mois précédents l'enquête. Ceci met en avant une nouvelle fois deux points importants, premièrement que les patients traités par biothérapies sont de plus en plus nombreux et deuxièmement qu'une très large majorité des officines est confrontée à ce type de délivrance. Rappelons également que la fréquence de ces délivrances en officine est croissante. S'informer et se former sur les biothérapies représente donc un enjeu majeur pour tous les pharmaciens officinaux.

Le questionnaire distribué aux officinaux a donc aussi permis de détaillé plus précisément si les pharmaciens s'estimaient assez bien formés pour être en mesure de conseiller le patient face à différentes situations. Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus (figure 64) :

Questions posées par l'enquête	OUI	NON	Ne se prononce pas
Votre malade était-il au courant des modalités d'injection ou lui avez-vous expliqué ?	68%	11%	11%
Avez-vous donné des conseils relatifs à la surveillance du traitement ?	39,5%	39,5%	21%
Vous sentez-vous assez formé pour les conseils à donner lors de la délivrance d'une biothérapie ?	13%	75%	12%
Vous sentez-vous assez formé pour les conseils à donner pour son association à un autre traitement ?	17%	71%	12%
Vous sentez-vous assez formé pour les conseils à donner pour les précautions à prendre lors d'une vaccination ?	20%	72%	8%
Vous sentez-vous assez formé pour les conseils à donner si une infection se développe chez le malade ?	28%	68%	4%

Vous sentez-vous assez formé pour les conseils à donner s'il a une réaction au lieu d'injection ?	29%	66%	5%
Vous sentez-vous formé pour les conseils à donner sur les précautions à prendre lors d'un voyage ?	30%	67%	3%
Avez-vous informé votre malade sur les risques possibles ?	33%	45%	22%

Figure 64 : Synthèse des résultats de l'étude menée auprès des officinaux de Haute-Normandie.

A la première question, « Votre malade était-il au courant des modalités d'injection ou lui avez-vous expliqué ? » 68% des pharmaciens ont répondu positivement. Ce bon résultat s'explique probablement par deux phénomènes, tout d'abord les patients sont souvent bien informés par les équipes médicales hospitalières sur les conditions d'administration de leur traitement. L'éducation thérapeutique que font ces services est donc très utile. La deuxième hypothèse qui explique ce résultat peut-être le fait que ces traitements sont de plus en plus souvent utilisés sous forme de stylos auto-injecteurs très pratiques et simples d'utilisation. Les officinaux connaissent bien les modalités d'utilisation de ces formes galéniques puisque bon nombre de diabétiques sont traités par insuline sous forme de stylos pré-remplis similaires à ceux utilisés pour s'auto-administrer les biothérapies.

Près de 40% des pharmaciens déclarent avoir donnés des conseils relatifs à la surveillance du traitement mais seulement 13% se sentent suffisamment formés pour les conseils à donner lors de la délivrance d'une biothérapie. Ces deux résultats sont liés mais pas nécessairement incohérent, ne s'estimant pas assez formé pour conseiller le patient lors de la délivrance d'une biothérapie, les conseils relatifs à la surveillance du traitement donnés étaient peut-être des conseils plus généraux comme le bon respect de la posologie ou la surveillance de l'apparition d'un effet non souhaité. Ainsi, il aurait été intéressant de savoir quels étaient les conseils donnés lors de la dispensation et s'ils étaient spécifiques aux biothérapies.

Globalement donc, 75% des pharmaciens ne se sentent pas assez formés pour accompagner la délivrance d'une biothérapie de conseils adaptés. Il est donc tout à fait

logique de retrouver des résultats assez proches (autour des 70% de réponse négative) pour les différentes situations proposées dans les questions suivantes. Ces situations particulières font justement partie des thèmes sur lesquels les patients sont les plus à même de demander conseil auprès de leur pharmacien. Le fait que moins d'un tiers des pharmaciens s'estiment apte à y répondre démontre un manque flagrant de formation et d'information.

Notons également que seul un tiers des pharmaciens informe son patient sur les risques possibles de ces traitements. Cependant, comme pour les modalités d'administration, les patients sont souvent très bien informés par les services hospitaliers spécialisés à l'instauration de ces traitements. De plus si le pharmacien doit rappeler certains conseils systématiquement lors de la délivrance du traitement, il ne rappelle pas toujours au patient les risques possibles lorsque ce dernier prend son traitement depuis plusieurs mois voire plusieurs années. Les risques possibles des traitements sont donc plus souvent abordés lors des premières dispensations que lors des renouvellements.

Dans l'ensemble, cette étude met en évidence un cruel manque de formation des officinaux sur ces récentes classes thérapeutiques. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour sécuriser la délivrance et améliorer le suivi des patients traités par biothérapies par les pharmaciens d'officine mais cela passe avant tout par une meilleure connaissance de ces médicaments. La réalisation et la mise à disposition auprès des officinaux de fiches conseils pour ces biothérapies constitue un premier pas dans cette voie.

2/ 3/ Les fiches conseils pour les biothérapies, un premier pas pour améliorer et sécuriser leurs dispensations à l'officine

Nous l'avons vu, les patients attendent de leur pharmacien qu'il puisse répondre à leur préoccupation concernant leur traitement par biothérapie. Ces mêmes pharmaciens ressentent eux le besoin d'en savoir davantage sur ces traitements. Suite à la 4^{ème} JPE et avec l'aide des Dr N.Donnadieu, J-C.Larant et du Pr X.Le Loët j'ai donc pu réaliser des fiches conseils, destinées aux pharmaciens d'officines, propre à chaque biothérapie disponible en officine pour le traitement de la PR à savoir : l'etanercept ou Enbrel® (annexe

6), l'adalimumab ou Humira® (annexe 4), le certolizumab pegol ou Cimzia® (annexe 5) et enfin l'anakinra ou Kineret® (annexe 7). Cela permet d'avoir rapidement et facilement accès à l'essentiel des informations concernant une biothérapie.

Pour avoir un véritable impact et réellement aider à la délivrance des biothérapies en officine, ces fiches doivent être facilement accessibles aux pharmaciens. L'idéal aurait été qu'elles soient intégrées dans les logiciels pharmaceutiques afin que l'information apparaisse directement à l'écran lors du scan du médicament au moment de la délivrance. Malheureusement ceci pose des problèmes de droits relatifs à la propriété des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, après validation, ces fiches seront prochainement mises en ligne sur le site internet du conseil de l'ordre des pharmaciens de Haute-Normandie et directement accessible pour l'ensemble des pharmaciens officinaux. Il serait intéressant de voir l'impact de ces fiches en surveillant le nombre de pharmacien qui les visionneront. Une mise à jour régulière en fonction de l'évolution des recommandations et des RCP devra être envisagée afin que ces fiches demeurent utiles et fiables.

Les fiches sont conçues en trois parties distinctes afin de remplir trois objectifs :

- la première partie reprend de façon synthétique les principaux points à savoir pour assurer une dispensation en toute sécurité du traitement :
 - l'indication thérapeutique de l'AMM
 - les conditions de prescription et délivrance
 - la forme galénique, le conditionnement et les modalités de conservation
 - la posologie
 - les contre-indications majeures et les interactions médicamenteuses.
- la deuxième partie des fiches est constituée d'un tableau récapitulatif des principaux effets indésirables susceptibles d'être rencontrés à l'officine avec les conseils nécessaires pour limiter leurs apparitions et /ou les gérer au mieux en cas de survenue.
- enfin, la dernière partie des fiches apporte des éléments de réponses destinés aux pharmaciens pour qu'ils soient en mesure de répondre aux préoccupations les plus fréquentes des patients et les principaux conseils à rappeler lors de la délivrance tels que :
 - les conseils liés à l'auto-injection du médicament et aux risques infectieux

- les recommandations en cas d'oubli d'une administration d'une dose
- les conseils en cas de chirurgie programmée
- les conseils liés à la vaccination
- les conseils pour l'élimination des seringues usagées

Par ces différents conseils, le pharmacien d'officine prolonge donc le discours du médecin initiateur du traitement et de son équipe soignante en termes de prévention et de sécurité d'emploi du médicament. Afin de s'assurer de la pertinence des informations données, ces dernières ont toutes été validées par le Pr X.Le Loët, professeur en rhumatologie et chef de service au CHU de Rouen. Notons que les situations particulières abordées dans ces fiches permettent aussi de répondre aux attentes mises en évidence par l'étude menée auprès d'un échantillon de patient à l'hôpital de Bois-Guillaume présentée précédemment. Les conseils liés à ces situations particulières et ceux relatifs au bon usage du médicament sont abordés dans les fiches de façon résumée. Toutefois, ils méritent d'être plus largement détaillés et expliqués.

Conseils liés à l'injection de la biothérapie (161) :

Les biothérapies à l'officine sont toutes disponibles sous une forme destinée à être injectée en voie sous-cutanée. Cela signifie que le produit doit être injecté sous le derme. Plusieurs étapes doivent être scrupuleusement respectées pour que l'injection du médicament soit correctement réalisée, c'est-à-dire la moins douloureuse possible et surtout sans risque de complication notamment infectieuse. En effet les médecins spécialisés s'accordent à dire que le point principal sur lequel les officinaux doivent relayer le discours du prescripteur est la prévention du risque infectieux. Ainsi respecter les bonnes consignes pour l'administration du traitement est primordial.

- Les biothérapies se conservent toutes au réfrigérateur. Il est conseillé de sortir le produit du réfrigérateur entre 15 et 30 minutes avant l'injection pour diminuer l'éventuelle douleur due à l'injection d'un produit froid.
- Juste avant de réaliser l'injection le patient doit se laver puis se sécher soigneusement les mains.

- Le site d'injection doit être judicieusement choisi, la peau doit être saine (c'est-à-dire sans plaie, rougeur ou contusion) et sans veine apparente. Les injections se font au niveau des cuisses ou de l'abdomen. Il est possible d'appliquer de la glace sur le site d'injection quelques minutes avant celle-ci pour limiter la douleur. Attention toutefois à ne jamais appliquer la glace directement en contact avec la peau par risque de brûlure.
- Désinfecter soigneusement la peau à l'endroit choisi pour l'injection grâce à un tampon alcoolisé fourni avec le médicament puis laisser sécher la peau (1 minute environ). Le site d'injection doit être distant du précédent d'au moins 3 centimètres.
- Pincer légèrement la zone de la peau désinfectée entre le pouce et l'index pour former un pli. Le produit devra alors être injecté sous ce pli formé. Deux situations sont alors possible, si le patient utilise une seringue pré-remplie, il faut enfoncer la totalité de l'aiguille sous la peau avec un angle d'environ 45° puis injecter lentement le produit en pressant le piston. Si le patient utilise un stylo pré-rempli, ce dernier doit être appliqué fermement sur le pli de la peau à la perpendiculaire puis le patient doit presser le bouton déclencheur pour injecter le produit (maintenir environ 10 secondes le bouton enfoncé pour injecter la totalité du produit).
- Après l'injection il ne faut ni masser ni frotter la zone. Il est par contre conseillé de compresser le site avec le tampon alcoolisé fourni pendant 1 ou 2 minutes. En cas de saignement, il est possible de mettre un pansement adhésif.
- La seringue ou le stylo doivent être jetés dans un collecteur approprié sans chercher à recapuchonner l'aiguille.

Que faire en cas d'oubli d'une dose :

Le pharmacien d'officine, de part sa disponibilité, est souvent le premier professionnel de santé que le patient interroge sur la conduite à tenir si ce dernier a oublié de prendre une dose de son traitement. Dans tous les cas le pharmacien devra rassurer son patient et lui expliquer que cet oubli ne remettra pas en cause la poursuite ou l'efficacité du traitement.

Concernant les anti-TNF α , la conduite à tenir est la même pour toutes les molécules à savoir que le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il s'en rend compte sauf si une autre dose doit être prise le jour même. Ensuite le patient devra reprendre son traitement aux jours prévus comme si aucun oubli n'avait eu lieu. Cependant il peut être judicieux d'en

discuter avec son médecin notamment si l'oubli est de plusieurs jours et que cela entraînerait l'administration de 2 doses de façon très rapprochées.

Pour les patients traités par Kineret[®], la conduite à tenir dépend du délai de l'oubli. En effet l'anakinra doit être administré de façon journalière donc le plus sûr est de contacter le médecin traitant du patient pour savoir la conduite à tenir.

Conseils liés à la vaccination (162) :

De manière générale, seuls les vaccins « vivants » atténués sont contre-indiqués en cas de traitement par biothérapie, cela inclus le BCG, le ROR (rougeole-oreillons-rubéole), les vaccins contre la varicelle, la fièvre jaune et la polio par voie buccale. Tous les autres vaccins dits « inertes » ne sont donc pas contre-indiqués pendant le traitement. Selon les situations ils seront conseillés voire obligatoires.

- Avant l'instauration du traitement par biothérapie :

Plusieurs vaccins doivent être envisagés. Tout d'abord, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la polio doit être obligatoirement réalisé si le patient n'est pas à jour dans ses rappels. Il peut être conseillé d'y associer le vaccin contre la coqueluche ou encore la vaccination anti-pneumococcique. La vaccination contre l'hépatite B quant à elle peut être envisagée surtout si le patient présente des facteurs de risques. Enfin, si le patient présente des sérologies négatives, il peut également être envisagé de réaliser les vaccins contre la rougeole, la rubéole ou encore la varicelle.

Si le patient est susceptible de se rendre dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, mieux vaut le faire avant l'instauration du traitement par biothérapie. Cette vaccination peut être réalisée en prévision d'un voyage à moyen terme puisqu'elle est efficace pendant 10 ans. Attention cependant à avoir un délai d'au moins 3 semaines entre la vaccination anti-amarile et l'instauration du traitement par biothérapie.

Notons que même en cas d'IDR (intra-dermo réaction) négative, le BCG reste contre-indiqué même avant l'instauration du traitement par biothérapie face aux risques de bécégite.

- Pendant le traitement par biothérapie :

Le pharmacien d'officine doit rappeler aux patients polyarthritiques traités par biothérapie qu'il est indispensable de tenir à jour sa vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la polio.

Le vaccin contre la grippe saisonnière doit être systématiquement conseillé tous les ans et la vaccination anti-pneumococcique par le Pneumo23® tous les 5 ans.

Enfin, la vaccination contre *l'haemophylus influenza* de type b peut être envisagée en cas de facteurs de risques ou pour les patients les plus fragiles.

Que faire en cas d'intervention chirurgicale programmée (163) :

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients traités par biothérapies présentent un risque supérieur de déclarer des infections que les patients non traités. Certaines précautions doivent donc être prises en fonction de la nature de la chirurgie et du risque septique per-opératoire. Dans tous les cas, le pharmacien devra orienter son patient vers son médecin qui déterminera la durée d'interruption du traitement nécessaire en fonction du risque de la chirurgie et du rapport bénéfice / risque que cela représente pour l'évolution de la maladie. Les recommandations ont récemment été durcies face à la multiplication des complications infectieuses post-chirurgicales chez les patients traités par anti-TNF α . Ainsi concernant ces biothérapies, les recommandations actuelles sont les suivantes :

Risque septique per-opératoire	Faible	Moyen	Elevé	Très élevé
Molécule et sa demi-vie	2 demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept ; 70H	10j \approx 2 sem	15j \approx 2 sem	20j \approx 3 sem	25j \approx 4 sem
Adalimumab ; \approx 15j	30j \approx 4 sem	45j \approx 6 sem	60j \approx 8 sem	75j \approx 10 sem
Certolizumab ; 10-15j	30j \approx 4 sem	45j \approx 6 sem	60j \approx 8 sem	75j \approx 10 sem

Figure 65 : Recommandations actuelles concernant l'interruption du traitement par anti-TNF α en cas de chirurgie programmée.

Concernant l'anakinra, l'interruption du traitement, si elle est nécessaire, sera déterminée par le médecin traitant en fonction de la situation.

Que faire en cas de soins dentaires (163) :

Comme pour tous les patients que l'officinal est amené à rencontrer au cours de son exercice, il est nécessaire de recommander l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire et de soins réguliers. D'une façon générale, un bilan dentaire est conseillé avant l'instauration du traitement par biothérapie ainsi, les soins les plus importants seront réalisés sans précautions particulières. La polyarthrite rhumatoïde peut-être responsable d'atteintes du parodonte, de plus d'après une étude menée sur des patients traités par infliximab, les anti-TNF α majorent l'inflammation gingivale (164). Ainsi, les patients traités par biothérapies plus encore que les patients sains doivent avoir un suivi dentaire régulier par un dentiste ou un stomatologue.

Pour les soins usuels (caries, détartrage...) l'arrêt des anti-TNF α n'est pas nécessaire mais une antibioprofylaxie peut-être envisagée. La conduite sera la même en cas de pose d'implants dentaires. Les soins dentaires imposant l'arrêt transitoire du traitement par biothérapie sont ceux présentant le plus grand risque infectieux, c'est-à-dire les soins les plus invasifs comme par exemple les extractions, ou le traitement des abcès dentaires. La conduite à tenir sera alors précisée par le dentiste ou stomatologue en accord avec le médecin traitant du patient.

Que faire en cas de brûlures ou de traumatismes (163) :

L'officinal est très souvent confronté aux blessures ou contusions de la vie quotidienne. Cependant ces traumatismes le plus souvent bénins peuvent rapidement devenir graves et dangereux chez les patients immunodéprimés. Le pharmacien doit donc être extrêmement vigilant face à ce genre de situation chez un patient traité par biothérapie. En cas de brûlure ou contusion importante, c'est-à-dire étendue ou profonde, le pharmacien devra orienter le patient vers son médecin traitant qui pourra mettre en place une antibiothérapie et suspendre le traitement par biothérapie jusqu'à cicatrisation si nécessaire. Face à ce genre de situation le pharmacien devra aussi s'assurer que les vaccins du patients, notamment celui contre le tétanos sont à jour, et que la plaie a été désinfectée correctement et le plus rapidement possible.

Que faire en cas de désir de grossesse ou en cas de grossesse déclarée

(165 et 166) :

Concernant l'anakinra, peu de données sont disponibles sur son utilisation chez des femmes au cours de leur grossesse. Ainsi, l'utilisation du Kineret[®] pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas recommandée.

Nous disposons de plus d'informations pour les anti-TNF α mais les données ne portent que sur de faibles échantillons donc leur utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ne sont pas non plus recommandées par les RCP. Ces recommandations sont toutefois à nuancer selon les différentes situations.

- Avant l'instauration du traitement par anti-TNF α :

Avant toute instauration de traitement par anti-TNF α , le médecin doit s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse auprès de la patiente. L'instauration du traitement ne sera alors pas recommandée si une grossesse est envisagée dans les quelques mois qui suivent. Toutefois en cas de nécessité absolue pour la patiente et en accord avec elle, le traitement pourrait être mis en place et donc le projet de grossesse différé jusqu'à que l'état physiologique de la patiente le permette.

- Désir de grossesse au cours du traitement par anti-TNF α :

Les RCP de l'adalimumab et du certolizumab recommande 5 mois d'arrêt de traitement avant toute conception chez l'homme et la femme. Ces recommandations reposent principalement sur un principe de précaution. Les données de la littérature se contredisent quant à l'innocuité du traitement pendant la grossesse. Ainsi, l'anti-TNF α ne sera poursuivi pendant la grossesse que si l'activité de la maladie met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente et qu'il n'y a pas d'autre alternative.

- Grossesse déclarée sous anti-TNF α :

Les données de la littérature récente étant rassurantes, le pharmacien doit rassurer le couple et principalement la patiente traité par anti-TNF α . Toutefois la poursuite du traitement doit être rediscutée en fonction du rapport bénéfice / risque et des résultats des examens échographique avec le médecin traitant. Il est aussi important pour enrichir la littérature

scientifique de faire une déclaration de pharmacovigilance. Précisons que le nouveau-né d'une mère traitée par anti-TNF α pendant sa grossesse sera considéré comme immunodéprimé pendant ses 6 premiers mois.

- Allaitement et anti-TNF α :

Si le traitement par anti-TNF α a été arrêté avant la conception, l'allaitement peut-être envisagé sans aucun risque. Le traitement par anti-TNF α ne reprendra qu'une fois l'allaitement terminé. Les autres situations seront discutées au cas par cas sachant que d'après les études de pharmacocinétique, les anti-TNF α ne sont sécrétés dans le lait maternel qu'en très faible quantité.

Gestion des stylos et seringues usagés :

Les seringues ou stylos usagés sont des DASRI (déchets d'activité de soins à risques infectieux). Ils doivent être éliminés dans un collecteur spécifique et destiné à cet usage. Rappelons que les patients ne doivent pas essayer de recapuchonner les seringues. Les collecteurs sont disponibles et gratuitement distribués par l'ensemble des officines. Le collecteur une fois rempli, doit être scellé et éliminé selon la filière des DASRI. Certaines déchetteries ou certains établissements de santé sont équipées de bornes pour la collecte de ces déchets. Selon les collectivités locales, soit les officines peuvent se charger de la récupération de ces collecteurs, soit les patients doivent les apporter le jour précis où la collectivité locale organise le ramassage des DASRI (collecte souvent mensuelle).

Conseils en cas de voyages :

Le traitement par biothérapie n'empêche pas les patients de voyager mais certaines précautions doivent être prises. Tout d'abord, il faut rappeler au patient que selon les destinations (surtout en Afrique et en Asie), certains vaccins peuvent être obligatoires (cf « conseils liés à la vaccination »). Les précautions habituelles de prévention comme celles concernant l'exposition au soleil, la prévention des piqûres d'insecte ou encore celles relatives à l'alimentation seront d'autant plus importantes pour les patients traités par biothérapies qu'ils sont plus fragiles que les patients sains.

- Voyages à l'étranger :

En cas de voyage de moins de 15 jours et pour les patients traités par anti-TNF α , il est plus simple dans la mesure du possible, d'effectuer le voyage sur la période entre deux injections. Dans les autres situations, le patient doit toujours emmener avec lui l'intégralité du traitement pour la période de son voyage. Le pharmacien doit également rappeler au patient que le respect de la chaîne du froid pendant le trajet et sur le lieu du voyage est primordial. Ainsi le patient devra se munir d'un sac isotherme et de packs de congélation pour le transport. En cas de voyage en avion, le médicament ne doit pas aller en soute, il doit rester en cabine dans un sac isotherme. Pour cela le malade doit en faire la demande auprès du personnel de l'avion à l'embarquement en présentant une ordonnance et un certificat médical. Sur le lieu du séjour, la biothérapie doit être également conservée au réfrigérateur.

- Voyages en France :

En cas de séjour prolongé, le patient peut contacter une officine sur le lieu de son séjour et commander son traitement sur place. Bien sûr pour cela le patient ne doit pas oublier de se munir de sa carte vitale et de son ordonnance. Sinon, les mêmes précautions que pour les voyages à l'étranger s'imposent quant au respect de la chaîne du froid.

2/ 4/ La délivrance du méthotrexate à l'officine

Le méthotrexate est une molécule bien connue des pharmaciens et utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de fond de la PR. Cette molécule étant même le traitement de fond de référence, elle est donc couramment délivrée en officine. Cependant, le MTX n'est pas dénué d'effets secondaires, ainsi comme pour les biothérapies, j'ai pu réaliser une fiche conseil à destination des officinaux pour le méthotrexate (annexe 3). Les objectifs sont les mêmes que pour les biothérapies c'est-à-dire sécuriser la délivrance du médicament et rappeler aux pharmaciens les principaux conseils à associer à la dispensation. Dans le cas du MTX, le principal risque associé à sa délivrance est lié à ses nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec certains antibiotiques. Le

pharmacien devra également insisté auprès du patient sur le fait que le MTX s'administre de façon hebdomadaire.

Rappelons toutefois que le méthotrexate n'est pas une biothérapie mais un médicament immunosuppresseur, qu'il se conserve à température ambiante, qu'il existe en voie injectable mais aussi en comprimé et qu'il est strictement contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement car tératogène. Les conseils relatifs aux vaccinations, voyage et prévention des événements infectieux sont quant à eux les mêmes que pour les biothérapies.

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie chronique invalidante très hétérogène responsable d'atteintes articulaires importantes amenant encore trop souvent à un handicap fonctionnel. Elle est la forme la plus courante de rhumatisme inflammatoire chronique. Cette maladie pose un réel problème de santé publique de part ses nombreux retentissements sociaux-économiques.

La physiopathologie complexe de cette maladie est de mieux en mieux comprise permettant ainsi l'amélioration constante de sa prise en charge. Aujourd'hui, tous les professionnels s'accordent à dire qu'un diagnostic et un traitement les plus précoces possibles ralentissent grandement l'évolution de la maladie et améliorent significativement la qualité de vie des patients.

Traiter un patient polyarthritique ne se résume pas à prescrire et délivrer un médicament. En effet, une prise en charge multidisciplinaire du patient est indispensable. Cela passe par une information et une éducation thérapeutique précoce du malade ainsi que par un soutien médico-psychologique permanent et par l'intervention de nombreux professionnels de santé apportant tous leurs compétences propres. Toutes ces professions médicales et paramédicales accompagnant le patient dans son combat quotidien face à la maladie tendent à ralentir l'évolution de la pathologie afin de maintenir une qualité de vie socio-professionnelle satisfaisante.

Le pharmacien d'officine se doit de jouer un rôle important dans cette prise en charge. L'excellent maillage du territoire par la profession et la très grande disponibilité des pharmaciens en font probablement le professionnel de santé le plus accessible et le plus qualifié après les médecins. Au-delà de la délivrance des traitements médicamenteux, le pharmacien d'officine doit avoir un rôle d'écoute, d'accompagnement et de conseil. En effet les compétences du pharmacien d'officine aujourd'hui, lui permettent en plus de son rôle traditionnel de spécialiste du médicament, de conseiller le patient sur des thérapeutiques complémentaires, sur l'obtention et l'utilisation d'orthèses ou encore sur l'acquisition d'aides techniques et d'appareillages. De plus le pharmacien peut informer le patient sur ses droits et l'orienter vers des associations de malades qui jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la prise en charge des malades.

De nombreux traitements existent aujourd'hui pour lutter contre cette pathologie et régulièrement de nouveaux progrès sont réalisés dans cette voie. Ainsi, depuis une quinzaine d'années, l'avènement des biothérapies a constitué une avancée majeure dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde leur permettant plus d'optimisme quant à l'avenir. Cette nouvelle classe thérapeutique a poussé les pharmaciens à toujours plus s'investir pour actualiser leurs connaissances. Dans cette même optique de sécurisation et d'amélioration de la qualité des délivrances des biothérapies à l'officine, j'ai pu avec l'aide des Docteurs N. Donnadieu, J-C. Larant et du Professeur X. Le Loët, participer à la réalisation et à la mise à disposition de fiches conseils pour les officinaux. D'autres pistes peuvent être envisagées pour toujours améliorer le suivi et la prise en charge des patients comme l'organisation de formation continue, la fusion des dossier pharmaceutique et dossier médical personnalisé, ou encore la création de réseau de soin comprenant pharmaciens hospitaliers et officinaux, médecins hospitaliers et généralistes afin d'unifier les discours relayés aux patients...

Les progrès effectués dans la compréhension de la pathologie et dans les domaines des biothérapies promettent encore de nouvelles avancées thérapeutiques majeures pour l'avenir. Plusieurs molécules novatrices sont d'ores et déjà à l'étude en attendant de peut-être un jour pouvoir guérir totalement les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Bibliographie

[1] <http://homeopourtous.over-blog.com/article-31502796.html> (Le 20/06/2012).

[2] M. Dougados, A. Kahan, M. Revel, et al.
Polyarthrite rhumatoïde en 100 questions. NHA communication, Paris, 2005.

[3] Société Française de Rhumatologie. Dossier Polyarthrite rhumatoïde. 2006.
<http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0D-dossier-polyarthrite/sommaire-polyarthrite.asp> (Le 20/06/2012).

[4] J. Sany.
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2003.

[5] C.J Menkès, Y. Allanore, J-S. Giraudet - Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, A. Kahan, X. Puéchal, R. Tubiana.
La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004.

[6] F. Guillemin, A. Saraux, P. Guggenbuhl, C.H. Roux, P. Fardellone, E. Le Bihan, A. Cantagrel, L. Chary-Valckenaere, L. Euller-Ziegler, R.M. Flipo, R. Juvin, J.M. Behier, B. Fautrel, C. Masson, J. Coste.
Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005, 64, (10), p.1427-1430.

[7] L. Carmona, V. Villaverde, C. Hernandez-Garcia, J. Ballina, R. Gabriel, A. Laffon.
The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford, England). 2002, 41, (1), p.88-95.

[8] D. Symmons, G. Turner, R. Web, P. Asten, E. Barrett, M. Lunt, D. Scott, A. Silman.
The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford, England). 2002, 41, (7), p.793-800.

[9] S.E. Gabriel, C.S. Crowson, W.M O'Fallon.
The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. Arthritis Rheum. 1999, 42, (3), p.415-420.

[10] F. Guillemin, S. Briançon, J.M. Klein, E. Sauleau, J. Pourel.
Low incidence of rheumatoid arthritis in France. Scand J Rheumatol. 1994, 23, (5), p.264-268.

[11] E. Radideau, S. Bah, C. Dupont, P. Hilliquin.
Polyarthrite rhumatoïde (1^{ère} partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament). 2010, XXXI, (4).

[12] A.K. Andersson, C. Li, F.M. Brennan.

Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008, 10, (2), p.204.

[13] P.K. Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester.

The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987, 30, (11), p.1205-12013.

[14] D. Revirion, A. Perdriger, E. Toussiro, D. Wendling, N. Balandraud, S. Guis, G. Semana, P. Tiberghien, P. Mercier, J. Roudier.

Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, (3), p.535-540.

[15] E. Lundström, H. Källberg, M. Smolnikova, B. Ding, J. Rönnelid, L. Alfredsson, L. Klareskog, L. Padyukov.

Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, (4), p.924-930.

[16] A. Snijders, D.G. Elferink, A. Geluk, A.L. Van Der Zanden, K. Vos, G.M. Schreuder, F.C. Breedveld, R.R. De Vries, E.H. Zanelli.

An HLA-DRB1-derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis is naturally processed by human APCs. *J Immunol.* 2001, 166, (8), p.4987-4993.

[17] H. Kallberg, H. Padyukov, R.M. Plenge, J. Ronnelid, P.K. Gregersen, A.H. Van Der Helm-Van Mil, R.E. Toes, T.W. Huizinga, L. Klareskog, L. Alfredsson.

Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2007, 80, (5), p.867-875.

[18] B.A. Lie, M.K. Viken, S. Odegard, D. Van Der Heijde, R. Landewé, T. Uhlig, T.K. Kvien.

Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66, (12), p.1604-1609.

[19] M. Ben Hamad, F. Cornelis, H. Mbarek, G. Chabchoub, S. Marzouk, Z. Bahloul, A. Rebai, F. Fakhfakh, H. Ayadi, E. Petit-Teixeira, A. Maalel.

Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2011.

[20] R.M. Plenge, M. Sejelstad, L. Padyukov, A.T. Lee, E.F. Remmers, B. Ding, A. Liew, et al.

TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007, 357, (12), p.1199-1209.

[21] E.F. Morand, M. Leech.

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol.* 2001, 79, (4), p.395-399.

[22] R.L. Wilder.

Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996, 44, (Suppl), p.10-12.

- [23] A.T. Masi, J.C. Aldag, R.T. Chatterton, R.F. Adams, A.E. Kitabchi.
Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset. *Z Rheumatol.* 2000, 59, (Suppl 2), p.54-61.
- [24] A.T. Masi, S.L. Feigenbaum, R.T. Chatterton.
Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum.* 1995, 25, (1), p.1-27.
- [25] M. Cutolo, B. Serio, B. Villaggio, C. Pizzorni, C. Craviotto, A. Sulli.
Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, 966, p.131-142.
- [26] E.M. Sternberg.
Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol.* 2001, 169, (3), p.429-435.
- [27] M. Cutolo, S. Capellino, P. Montagna, P. Ghiorzo, A. Sulli, B. Villaggio.
Sex hormone modulation of cell growth and apoptosis of the human monocytic/macrophage cell line. *Arthritis Res Ther.* 2005, 7, (5), p.1124-1132.
- [28] J.E. Oliver, A.J. Silman.
Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006, 35, (3), p.169-174.
- [29] D. Sugiyama, K. Nishimura, K. Tamaki, G. Tsuji, T. Nakazawa, A. Morinobu, S. Kumagai.
Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, (1), p.70-81.
- [30] P. Stolt, C. Bengtsson, B. Nordmark, S. Lindblad, I. Lundberg, L. Klareskog, L. Alfredsson et al.
Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003, 62, (9), p.835-841.
- [31] K.H. Costenbader, D. Feskanich, L.A. Mandl, E.W. Karlson.
Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006, 119, (6), p.503.e1-9.
- [32] S.Y. Bang, K.H. Lee, S.K. Cho, H.S. Lee, K.W. Lee, S.C. Bae.
Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, (2), p.369-377.
- [33] S. Blaschke, G. Schwarz, D. Moneke, L. Binder, G. Müller, M. Reuss-Borst.
Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000, 27, (4), p.866-873.
- [34] E. Toussirot, J. Roudier.
Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme.* 2007, 74, (5), p.418-426.
- [35] R.I. Fox, M. Luppi, P. Pisa, H.I. Kang.

Potential role of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992, 32, (Suppl), p.18-24.

[36] T. Takeda, Y. Mizugaki, L. Matsubara, S. Imai, T. Koike, K. Takada.
Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, (6), p.1218-1225.

[37] F. Pratesi, C. Tommasi, C. Anzilotti, D. Chimenti, P. Migliorini.
Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, (3), p.733-741.

[38] S.S. Deo, R.R. Shetty, K.J. Mistry, A.R. Chogle.
Detection of Viral Citrullinated Peptide Antibodies Directed Against EBV or VCP: In Early Rheumatoid Arthritis Patients of Indian Origin. *J Lab Physicians.* 2010, 2, (2), p.93-99.

[39] Club Rhumatismes et Inflammation. <http://www.cri-net.com/> (Le 20/06/2012).

[40] M.C. Husson, D. Dardelle, A. Darque, I. Jolivet, V. Lecante, S. Limat, B. Sarrut.
Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament).* 2003, XXIV, (5)

[41] <http://www.canalcarpien.org/Mallet-finger-ou-doigt-en-maillet.html> (Le 20/06/2012).

[42] G. Herzberg.
Le poignet rhumatoïde. Sauramps Medical. 2007.

[43] Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Synthèse des recommandations. 2007, p.2-9.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale?xtmc=polyarthrite%20rhumatoide&xtr=1 (Le 20/06/2012).

[44] B. Combe.
Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et aspects cliniques. Encyclopédie médico-chirurgicale 2007. 2007, 14-220-A-10.

[45] S.W. Syversen, G.L. Goll, D. Van Der Heijde, R. Landewe, B.A. Lei, S. Odegard, et al.
Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin : results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, p.345-351.

[46] B. Fautrel, N. Rincheval, B. Combe, M. Dougados.
Degré de concordance des critères de classification de l'ACR 1987 et ACR/EULAR 2010 : une analyse à partir des données de la cohorte ESPOIR. 23^{ème} congrès Français de rhumatologie 2010 de la Société Française de Rhumatologie. 2010.

[47] B. Combe.
Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* 2007, 74, (3), p.14-21.

[48] A. Gough, J. Faint, M. Salmon, A. Hassell, P. Wordsworth, D. Pilling, A. Birley, P. Emery.
Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum.* 1994, 37, (8), p.1166-1170.

[49] N.J. Wiles, M. Lunt, E.M. Barrett, A.J. Silman, D.P. Symmons, G. Dunn.
Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, (5), p.1033-1042.

[50] Groupe d'Experts Spécialisés dans la Polyarthrite Rhumatoïde (GESPR). Module 5.

<http://www.cri-net.com/formation/getFile.asp?folder=fmc&file=DAS-GesPR&format=pdf> (Le 20/06/2012).

[51] <http://www.das-score.nl/> (Le 20/06/2012).

[52] J.T. Sharp, D.Y. Young, G.B. Bluhm, A. Brook, A.C. Brower, et al.
How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985, 28, (12), p.1326-1335.

[53] <http://www.rhumato.info/Steinbrocker.htm> (Le 20/06/2012).

[54] X. Puéchal.

Quelle rémission dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Revue du rhumatisme.* 2008, 75, p.377-381.

[55] R.S. Pinals, A.T. Masi, R.A. Larsen.

Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981, 24, (10), p.1308-1315.

[56] M.L. Prevoo, A.M. Van Gestel, M.A. Van T Hof, et al.

Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996, (35), p.1101-1105.

[57] D.T. Felson, J.S. Smolen, G. Wells, B. Zhang, L.H. van Tuyl, J. Funovits, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, et al.

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, (3), p.573-586. doi: 10.1002/art.30129.

[58] J.M. Albers, H.H. Kuper, P.L. van Riel, M.L. Prevoo, M.A. Van't Hof, A.M. Van Gestel, J.L. Severens.

Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford, England).* 1999, 38, (5), p.423-430.

[59] J. Sany, P. Bourgeois, A. Saraux, S. Durieux, A. Lafuma, J.P. Daurès, F. Guillemin, J. Sibilia.

Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63, (10), p.1235-1240.

[60] F. Wolfe, D.M. Mitchell, J.T. Sibley, J.F. Fries, D.A. Bloch, C.A. Williams, P.W. Spitz, M. Haga, S.M. Kleinheksel, M.A. Cathey.

The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994, 37, (4), p.481-494.

[61] M.F. Doran, G.R. Pond, C.S. Crowson, W.M. O'Fallon, S.E. Gabriel.

Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, (3), p.625-631.

[62] S.E. Gabriel, C.S. Crowson, H.M. Kremers, M.F. Doran, C. Turesson, W.M.W. O'Fallon, E.L. Matteson.

Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, (1), p.54-58.

[63] B. Combe.

Pronostic à long terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Société Française de Rhumatologie : flash-conférence 19^e congrès.* 2006. (Le 20/06/2012).

<http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/Flashconfs/2006/SympoTempActu/189/>

[64] I.D. del Rincon, K. Williams, M.P. Stern, G.L. Freeman, A. Escalante.
High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, (12), p.2737-2745.

[65] D.H. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm, C.C. Cannuscio, L.A. Mandl, J.E. Manson, M.J. Stampfer, G.C. Curhan.
Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003, 107, (9), p.1303-1307.

[66] V.P. van Halm, M.J. Peters, A.E. Voskuyl, M. Boers, W.F. Lems, M. Visser, C.D. Stehouwer, A.M. Spijkerman, J.M. Dekker, G. Nijpels, R.J. Heine, L.M. Bouter, Y.M. Smulders, B.A. Dijkmans, M.T. Nurmohamed.
Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, (9), p.1395-1400.

[67] B. Combe.
Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme.* 2007, 74, (3), p.18-25.

[68] O. Vittecoq.
Polyarthrite rhumatoïde. Société Française de Rhumatologie : flash-conférence 23^e congrès. 2010.
<http://sfr.larhumatologie.fr/docRhumato/congres/congres2010/FlashConferences2010/index.phtml> (Le 20/06/2012).

[69] N. Kusunoki, K. Kitahara, F. Kojima, N. Tanaka, K. Kaneko, H. Endo, T. Suquro, S. Kawai.
Adiponectin stimulates prostaglandin E(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, (6), p.1641-1649.

[70] K.W. Frommer, B. Zimmermann, F.M. Meier, D. Schröder, M. Heil, A. Schäffler, C. Büchler, J. Steinmeyer, F. Brentano, et al.
Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, (10), p.2886-2899.

[71] M. Korpela, L. Laasonen, P. Hannonen, H. Kautiainen, M. Leirisalo-Repo, M. Hakala, L. Paimela, et al.
Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, (7), p.2072-2081.

[72] J.J. Anderson, G. Wells, A.C. Verhoeven, D.T. Felson.
Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, (1), p.22-29.

[73] T. Möttönen, P. Hannonen, M. Korpela, M. Nissilä, H. Kautiainen, J. Ilonen, L. Laasonen, et al.
Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, (4), p.894-898.

[74] H. Chapel, M. Haeney, S. Misbah, N. Snowden.
Immunologie Clinique : De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. De Boeck, Bruxelles, 2004.

[75] Haute Autorité de Santé.

Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Guide-Affection de longue durée. 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf (Le 20/06/2012).

[76] Haute Autorité de Santé.
Polyarthrite rhumatoïde, synthèse des recommandations. Recommandations professionnelles. 2007.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide -
_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf) (Le 20/06/2012).

[77] <http://www.vidal.fr> (Le 20/06/2012).

[78] J.R. Kirwan.
Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001, 27, (2), p.389-403.

[79] A.A. van Everdingen, D.R. Siewertsz van Reesema, J.W. Jacobs, J.W. Bijlsma.
The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheum.* 2004, 51, (2), p.233-238.

[80] M.F. Kahn, T. Bardin, O. Meyer, P. Orcel.
Cortisonothérapie et polyarthrite rhuamtoïde : le point en 2007. *L'actualité rhumatologique 2007.* Elsevier Masson, Paris, 2007.

[81] F. Buttgereit, G. Doering, A. Schaeffler, S. Witte, S. Sierakowski, E. Gromnica-Ihle, S. Jeka, K. Krueger, J. Szechinski, R. Alten.
Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, (7), p.1275-1280.

[82] R. Alten, G. Döring, M. Cutolo, E. Gromnica-Ihle, S. Witte, R. Straub, F. Buttgereit.
Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol.* 2010, 37, (10), p.2025-2031.

[83] American College Of Rheumatology Ad Hoc Committee On Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.
Recommandations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, (7), p.1496-1503.

[84] J.A. Wessels, T.W. Huizinga, H.J. Guchelaar.
Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2008, 47, (3), p.249-255.

[85] J. Berthelot, B. Combe.
Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du rhumatisme.* 2002, 69, (2), p.34-43.

[86] K. Visser, W. Katchamart, E. Loza, J.A. Martinez-Lopez, C. Salliot, J. Trudeau, C. Bombardier, L. Carmona, D. van der Heijde. Et al.
Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, (7), p.1086-1093.

[87] J.S. Smolen, J.R. Kalden, D.L. Scott, B. Rozman, T.K. Kvien, A. Larsen, et al.
Efficacy and safety of léflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind randomized, multicentre trial. *Lancet.* 1999, 353, p.259-266.

- [88] R.S. Pinals, S.B. Kaplan, J.G. Lawson, B. Hepburn.
Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986, 29, p.1427-1434.
- [89] P. Hannonen, T. Möttönen, M. Hakola, M. Oka.
Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis : a 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993, 36, p.1501-1509.
- [90] M. Boers, A.C. Verhoeven, H.M. Markusse, M.A. van de Laar, R. Westhovens, J.C. van Denderen, et al.
Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997, 350, p.309-318.
- [91] C. Gaujoux-Viala, J.S. Smolen, R. Landewé, M. Dougados, T.K. Kvien, E.M. Mola, M. Scholte-Voshaar, P. van Riel, L. Gossec.
Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, (6), p.1004-1009.
- [92] K. Eberhardt, L. Rygdren, E. Fex, B. Svensson, F.A. Wolleim.
D-penicillamine in early rheumatoid arthritis : experience from a 2-year double blind placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 1996, 14, p.625-631.
- [93] G. Pasero, P. Pellegrini, U. Ambanelli, M.L. Ciompi, V. Colamussi, G. Ferraccioli, et al.
Controlled multicenter trial of tiopronin and d-penicillamine for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1982, 25, p.923-929.
- [94] Haute Autorité de Santé.
Polyarthrite rhumatoïde : Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits). Recommandations professionnelles. 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_des_resumes_traitements_de_fond.pdf
(Le 20/06/2012).
- [95] F. Salaffi, M. Carotti, C. Cervini.
Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996, 25, (1), p.16-23.
- [96] P. Tugwell, T. Pincus, D. Yocum, M. Stein, O. Gluck, G. Kraag, R. McKendry, J. Tesser, P. Baker, G. Wells.
Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med.* 1995, 333, (3), p.137-141.
- [97] R. Maini, E.W. St Clair, F. Breedveld, D. Furst, J. Kalden, M. Weisman, J. Smolen, P. Emery, G. Harriman, M. Feldmann, P. Lipsky.
Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999, 354, (9194), p.1932-1939.
- [98] E.W. St Clair, D.M. van der Heijde, J.S. Smolen, R.N. Maini, J.M. Bathon, P. Emery, E. Keystone, M. Schiff, J.R. Kalden, et al.
Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, (11), p.3432-3443.

- [99] M. Connock, S. Tubeuf, K. Malotti, A. Uthman, J. Round, S. Bayliss, C. Meads, D. Moore.
Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of rheumatoid arthritis. Health Technol Assess. 2010, 14, (2), p.1-10.
- [100] Y.F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton, S. Jowett, S. Bryan, W. Clark, A. Fry-Smith, A. Burls.
A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess. 2006, 10, (42), p.1-229.
- [101] B. Combe.
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. Encyclopédie médico-chirurgicale 2006. 2006, 14-220-A-20.
- [102] Haute Autorité de Santé.
Commission de la transparence : Avis Roactemra®. 2009.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra - ct-6352.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra_-_ct-6352.pdf)
(Le 20/06/2012).
- [103] <http://www.giesips.org/> (Le 20/06/2012).
- [104] Haute Autorité de Santé.
Commission de la transparence : Avis Orenicia®. 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5592_orencia_.pdf (Le 20/06/2012).
- [105] Haute Autorité de Santé.
Commission de la transparence : Avis Mabthera®. 2010.
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/mabthera - ct-7017.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/mabthera_-_ct-7017.pdf)
(Le 20/06/2012).
- [106] Haute Autorité de Santé.
Commission de la transparence : Avis Simponi®. 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/simponi_01022012_avis_ct11419.pdf (Le 20/06/2012).
- [107] Haute Autorité de Santé.
Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge en phase d'état. Recommandations professionnelles. 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf (Le 20/06/2012).
- [108] R. Nizard.
Principes de la chirurgie dans la polyarthrite rhumatoïde. La revue du praticien. 2005, (55), p.2158-2159.
- [109] Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFPRIC).
<http://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=82ddb1a89f87d028c924526e652fcbe2> (Le 20/06/2012).
- [110] M. Rioli et al.
Synthèse du groupe de travail pharmaciens d'officine. Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins. 2009, p.6.

- [111] C. Thon, C. Colombier, M. Ferrère, et al.
Brochure « ARTICULE ! » n°2 de l'ANDAR, Douleur et polyarthrite rhumatoïde. 2003.
- [112] C. Thon, C. Colombier, M. Ferrère, et al.
Brochure « ARTICULE ! » n°3 de l'ANDAR, La polyarthrite rhumatoïde et les autres. 2003.
- [113] C. Thon, C. Colombier, M. Ferrère, et al.
Brochure « ARTICULE ! » n°5 de l'ANDAR, Polyarthrite rhumatoïde et image de soi. 2004.
- [114] Haute autorité de Santé.
Guide affection de longue durée : La prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde. 2008, p.3.
- [115] M. Tétou.
Rhumatismes : votre ordonnance naturelle. Alpen, Monaco, 2009.
- [116] T. Bardin, MF. Kahn, D. Kuntz, O. Meyer, P. Orcel.
L'actualité rhumatologique 2002. Elsevier Masson, Paris, 2002, p.137.
- [117] F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa.
Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from ginger. Chem Pharm Bull. 1982, 30, p.754-757.
- [118] MD. Alan R Gaby.
Alternative treatments for rheumatoid arthritis. Altern Med Rev. 1999, 4, (6), p.398.
- [119] M. Cameron, J.J. Gagnier, C.V. Little, T.J. Parsons, A. Blümle, S. Chrubasik.
Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Phytotherapy research. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [120] K.L. Soeken, S.A. Miller, E. Ernst.
Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis : a systematic review. Rheumatology (Oxford, England). 2003.
- [121] J.J. Rasker, S.H. Kardaun.
Lack of beneficial effect of zinc sulphate in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1982, 11, p.168-170.
- [122] P.C. Mattingly, A.G. Mowat.
Zinc sulphate in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1982, 41, p.456-457.
- [123] C. Job, C.J. Menkes, F. Delbarre.
Zinc sulfate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis rheum. 1980, 23, p.1408-1409.
- [124] C. Duraffourd, J.C. Lapraz.
Traité de phytothérapie clinique : endobiogénie et médecine. Elsevier Masson, Paris, 2002.
- [125] A. Peretz, V. Siderova, J. Nève.
Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol. 2001, 30, (4), p.208-212.
- [126] M. Yazar, S. Sarban, A. Kocyigit, U.E. Isikan.

Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2005, 106, (2), p.123-132.

[127] U. Tarp, K. Overvad, J.C. Hansen, E.B. Thorling.
Low selenium level in severe rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1985, 14, p.97-101.

[128] P. Fisher, D.L. Scott.
A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2001, 40, (9), p.1052-1055.

[129] L.E. Andrade, M.B. Ferraz, E. Atra, A. Castro, M.S. Silva.
A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991, 20, (3), p.204-208.

[130] S.Y. Chang.
Effects of aroma hand massage on pain, state anxiety and depression in hospice patients with terminal cancer. *Taehan Kanho Hakhoe Chi .* 2008, 38, (4), p.493-502.

[131] Y.B. Yip, A.C. Tam.
An experimental study on the effectiveness of massage with aromatic ginger and orange essential oil for moderate-to-severe knee pain among the elderly in Hong Kong. *Complement Ther Med.* 2008, 16, (3), p.131-138.

[132] M.J. Kim, E.S. Nam, S.I. Paik.
The effects of aromatherapy on pain, depression, and life satisfaction of arthritis patients. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2005, 35, (1), p.186-194.

[133] D. Roux.
Conseil en aromathérapie (2^{ème} édition). Pro-Officina, Reuil-Malmaison, 2008.

[134] P. Goeb, D. Pesoni.
Huiles essentielles : guide d'utilisation. Ravintsara, Issy Les Moulineaux, 2010.

[135] Haute Autorité de Santé.
Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Recommandations professionnelles – Argumentaires. 2007.

[136] J.S. Han, J. Tang, M.F. Ren, Z.F. Zhou, S.G. Fan, X.C. Qiu.
Central neurotransmitters and acupuncture analgesia. *Am J Chin Med.* 1980, 8, (4), p.331-348.

[137] N. Goldman, M. Chen, T. Fujita, et al.
Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neuroscience.* 2010, 13, p.883-888.

[138] <http://www.france-thermale.org/soins-cure/La-Rhumatologie,1> (Le 20/06/2012).

[139] Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
<http://www.anses.fr/> (Le 20/06/2012).

- [140] B. Wechsler, O. Chosidow.
Corticoïdes et Corticothérapie. John Libbey Eurotext, Montrouge, 1997.
- [141] Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes et l'association de patients Pemphigus-Pemphigoïde France.
Conseils pour un régime sans sel et pauvre en sucre lors d'une corticothérapie générale. 2008.
http://www.chu-rouen.fr/crnmba/conseils_alimentation.pdf (Le 20/06/2012).
- [142] Hôpital Henri Mondor.
Alimentation et corticothérapie. 2007.
www.pti-ahai.fr/z_4647/images/regime.pdf (Le 20/06/2012).
- [143] Service de rhumatologie, Hôpital de Cahors.
Diététique et polyarthrite rhumatoïde. ANDAR infos n°41. JPM éditions, Saint-Etienne-De-Fursac, 2009.
- [144] G. Chales.
Alimentation, diététique dans la PR. Société Française de Rhumatologie : flash-conférence 18^e congrès. 2005.
<http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/FlashConfs/2005/150/index.htm> (Le 20/06/2012).
- [145] L.K. Stamp, M.J. James, L.G. Cleland.
Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2005, 35, (2), p.77-94.
- [146] M.D. Alan R Gaby.
Alternative treatments for rheumatoid arthritis. Altern Med Rev. 1999, 4, (6), p.396-398.
- [147] R.A. Harrison, B.J. Harrison.
Fish oils are beneficial to patients with established rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001, 28, (11), p.2563-2565.
- [148] A.P. Simopoulos.
Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr. 2002, 21, (6), p.495-505.
- [149] C. Sales, F. Oliveiro, P. Spinella.
The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases. Reumatismo. 2009, 61, (1), p.10-14.
- [150] G. Smedslund, M.G. Byfuglien, S.U. Olsen, K.B. Hagen.
Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. J Am Diet Assoc. 2010, 110, (5), p.727-735.
- [151] L. Sköldstam, L. Hagfors, G. Johansson.
An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003, 62, (3), p.208-214.
- [152] E.O. Lee, J.I. Kim, A.H. Davis, I. Kim.
Effects of regular exercise on pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. Fam Community Health. 2006, 29, (4), p.320-327.

- [153] G.B. Neuberger, L.S. Aaronson, B. Gajewski, S.E. Embretson, P.E. Cagle, J.K. Loudon, P.A. Miller.
Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007, 57, (6), p.943-952.
- [154] P. Gaudin, S. Leguen-Guegan, B. Allenet, A. Baillet, L. Grange, R. Juvin.
Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint, Bone, Spine : revue du rhumatisme.* 2008, 75, (1), p.11-17.
- [155] Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{RIC}).
PolyTonic. Jouve, Paris, 2009.
- [156] Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{RIC}).
Exercices d'entraînement quotidien. PolyTonic. Jouve, Paris, 2009.
D'après la tablette réalisée par le People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE) Manifesto présentée à la Journée Mondiale de l'Arthrite 2006.
- [157] Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{RIC}).
Polydéco. Jouve, Paris, 2008.
- [158] Catalogue Oxypharm[®].
http://www.cerp-rouen.fr/DNL/Catalogue_Oxypharm_2012_11355.pdf (Le 20/06/2012).
- [159] Catalogue Locapharm[®].
http://www.locapharm.fr/flipbook_pro/index.html (Le 20/06/2012).
- [160] Catalogue Orkyn[®].
http://www.catalogue-orkyn.fr/accueil_pr.html (Le 20/06/2012).
- [161] Laboratoire Abbott[®].
Parcours bon usage anti-TNF α .
http://www.lesantitnf.fr/patient_contenu.asp?contenu_rub=Vivre+au+quotidien+avec+un+traitement+anti%2DTNF%26alpha%3B&contenu_ssrub=Pour+en+savoir+plus&contenu_titre=R%E9duire+les+r%E9actions+ou+la+douleur+due+%E0+la+piq%FBre&specialite=gastro&icone=micirhumato (Le 20/06/2012).
- [162] Club Rhumatismes et Inflammations.
Conduite à tenir en cas de vaccination. 2010.
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=22_Vaccination (Le 20/06/2012).
- [163] Club Rhumatismes et Inflammations.
Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes. 2010. p.6-8.
http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=17_Chirurgie-soins-dentaires (Le 20/06/2012).
- [164] J.O Pers, A. Saraux, R. Pierre, P. Youinou.
Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008, 79, (9), p.1645-51.
- [165] AP-HP Hôpital Armand Trousseau. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes.

<http://lecrat.org> (Le 20/06/2012).

[166] Club Rhumatismes et Inflammations.
Conduite à tenir en cas de grossesse. 2010.

http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=Anti-TNF_Dec2010&chap=19_Grossesse (Le 20/06/2012).

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle HAQ (11).

INSTRUCTIONS : Notre intérêt est d'apprendre dans quelle mesure votre maladie affecte votre capacité à vivre votre quotidien. Veuillez cocher par un (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités habituelles au cours de la semaine écoulée. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à toutes les questions.

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	Incapable de le faire
■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : Êtes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ SE LEVER : Êtes-vous capable de :				
- Vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MANGER : Êtes-vous capable de :				
- Couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MARCHER : Êtes-vous capable de :				
- Marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ HYGIÈNE : Êtes-vous capable de :				
- Vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Prendre un bain dans la baignoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vous asseoir et vous relever d'un siège de toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : Êtes-vous capable de :				
- Atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	Incapable de le faire
■ PRÉHENSION : Êtes-vous capable de :				
- Ouvrir une portière de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ AUTRES ACTIVITÉS : Êtes-vous capable de :				
- Faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces accessoires ou appareils pour effectuer les activités suivantes :				
S'habiller et se préparer, se lever, manger et marcher :		Hygiène, attraper et prendre :		
<input type="checkbox"/> Canne(s)	<input type="checkbox"/> Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton, crochet à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche, etc.)	<input type="checkbox"/> Siège de WC surélevé	<input type="checkbox"/> Instrument à long manche ou pince ramasse-objet	
<input type="checkbox"/> Déambulateur	<input type="checkbox"/> Ustensiles spécialement adaptés	<input type="checkbox"/> Siège de baignoire	<input type="checkbox"/> Appareils à long manche pour salle de bains	
<input type="checkbox"/> Béquilles	<input type="checkbox"/> Chaise spécialement adaptée	<input type="checkbox"/> Pince à bords pour bords déjà ouverts	<input type="checkbox"/> Une poignée ou barre de baignoire	
<input type="checkbox"/> Chaise roulante	<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :	<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :		
■ Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> S'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/> Hygiène corporelle	<input type="checkbox"/> Manger	<input type="checkbox"/> Atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> Se lever
<input type="checkbox"/> Hygiène corporelle	<input type="checkbox"/> Manger	<input type="checkbox"/> Atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> Se lever	<input type="checkbox"/> Saisir et ouvrir des objets
<input type="checkbox"/> Manger	<input type="checkbox"/> Atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> Se lever	<input type="checkbox"/> Saisir et ouvrir des objets	<input type="checkbox"/> Marcher
<input type="checkbox"/> Atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> Se lever	<input type="checkbox"/> Saisir et ouvrir des objets	<input type="checkbox"/> Marcher	<input type="checkbox"/> Courses et tâches ménagères

Annexe 2 : EMIR court (4).

EMIR COURT

N° IDENTIFICATION :

Adaptation Française du AIMS, groupe qualité de vie, SFR, 1995.

INSTRUCTIONS : Voici un questionnaire sur votre état de santé au cours des **quatre dernières semaines**. Répondez en mettant une simple croix (x) dans la case qui correspond le mieux à votre état. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à **toutes** les questions. Merci de retourner, sans délai, ce document au médecin qui vous l'a remis, dans l'enveloppe timbrée à son nom.

	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
■ AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES :					
1. Avez-vous été physiquement capable de conduire une voiture ou d'utiliser les transports en commun ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Êtes-vous resté(e) assis(e) ou couché(e) presque toute la journée ou toute la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à faire certaines activités physiques intenses telles que : courir, soulever des objets lourds ou faire du sport ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des difficultés à marcher plusieurs centaines de mètres ou monter plusieurs étages ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pour marcher, avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un ou d'une canne, de béquilles ou d'un appareillage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous été capable d'écrire facilement avec un stylo ou un crayon ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous été capable de boutonner facilement des vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous été capable de tourner facilement une clé dans une serrure ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous été capable de vous peigner facilement ou brosser vos cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été capable d'atteindre facilement des étagères situées au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous mettre au lit ou en sortir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous eu de fortes douleurs articulaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Votre raideur matinale a-t-elle duré plus d'une heure après votre réveil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vos douleurs vous ont-elles gêné(e) pour dormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Toujours	Très souvent	Quelquefois	Presque jamais	Jamais
■ AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES :					
16. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous été gêné(e) par votre nervosité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous eu mauvais moral ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avez-vous eu le sentiment que vous étiez une charge, un fardeau pour les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
■ AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES :					
21. Vous êtes-vous réuni(e) avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Avez-vous passé un moment au téléphone avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Avez-vous assisté à une réunion organisée par une association sportive, politique, religieuse, etc. ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous pensé que votre famille ou vos amis étaient attentifs à vos besoins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
■ RÉPONDEZ AUX QUESTIONS SUIVANTES SI VOUS AVEZ EXERCÉ UN TRAVAIL RÉMUNÉRÉ, MÉNAGER OU SCOLAIRE, AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES :					
25. Avez-vous été dans l'incapacité de faire un travail rémunéré, ménager ou scolaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Les jours où vous avez travaillé, avez-vous été obligé(e) de changer de façon de travailler ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 3: Fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine pour une bonne utilisation du MTX.

Fiche METHOTREXATE professionnels de santé

Rédaction : Décembre 2010
Validation : Janvier 2011

METHOTREXATE

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« Le méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite ». C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate-réductase et de la thymidilate synthétase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN et donc la prolifération cellulaire.

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué pour le traitement :
- des « **formes actives de la PR chez l'adulte** ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Le méthotrexate est un médicament inscrit sur la liste 1. Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Le méthotrexate est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous plusieurs formes et différentes spécialités :
- **NOVATREX[®]** (CIP : 3400933498269) ou **METHOTREXATE BELLON[®]** (CIP : 3400930670682) en comprimé à 2,5mg ou **IMETH[®]** en comprimé à 10mg (CIP : 3400938974041).
- **METHOTREXATE BELLON[®]** en solution injectable (voie IM, IV ou SC) en flacon de solution injectable à 5mg/2ml (CIP : 3400930670804) ou en flacon de solution injectable à 25mg/1ml (CIP : 3400934539725).
- **METOJECT[®]** en solution injectable (voie IV, IM ou SC) à 10mg/ml en boîte unitaire de seringue pré-remplie à usage unique de 0,75ml, 1ml, 1,5ml, 2ml ou 2,5ml.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C à l'abri de la lumière.
Dans le cas du METHOTREXATE BELLON[®] en solution injectable, la solution peut être conservée après reconstitution au maximum 12H à l'abri de la lumière.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est comprise **entre 7,5mg et 25mg** (7,5 à 20mg pour IMETH[®]) **par semaine en une prise** (les prises sont réparties au maximum sur 36H). La posologie de départ est de 7,5mg par semaine.
En cas d'inefficacité la posologie pourra être augmentée par paliers de 2,5mg par semaine pour le METOJECT[®] et par paliers de 2,5 à 5mg par semaine pour le METHOTREXATE BELLON[®] et le NOVATREX[®] sans jamais dépasser 25mg par semaine.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Contre-indications :

- Insuffisants rénaux, hépatiques ou respiratoires.
- Grossesse et allaitement (médicament tératogène).
- Phénytoïne ou fosphénytoïne, vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprime, phénylbutazone et pour les doses de méthotrexate supérieures à 15mg par semaine, les salicylés (aspirine et AINS).
- Abus d'alcool.

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Surveillance renforcée de l'INR avec les anticoagulants oraux.
- Tacrolimus, ciclosporine, sirolimus.
- Vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale...).
- Aspirine et AINS (y compris les coxibs).
- Triméthoprime, pénicillines et sulfamides antibactériens.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Pneumopathies	Surveillance de signes évocateurs, souvent une toux.	Interrompre le traitement et contacter son médecin traitant afin d'effectuer les examens nécessaires.
Troubles digestifs, nausées, stomatites...	Avaler le comprimé avec un verre d'eau.	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles cutanéomuqueux (alopécie, éruption cutanée, photosensibilité ...)	Bien hydrater la peau et utiliser des protections solaires.	Traitement par des soins locaux ou généraux selon l'étendue.
Toxicité hématopoïétique	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NFS et plaquettes) des patients.	Contacteur son médecin traitant.
Atteinte hépatique et rénale	Surveillance attentive et régulière de la créatinine, clairance rénale et des transaminases.	Contacteur son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque accru par le traitement par méthotrexate) et **pour les formes injectables réaliser l'injection dans l'asepsie** la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).

- **En cas d'oubli d'une dose, prenez la dose oubliée le plus rapidement possible** et contactez votre médecin pour préciser la conduite à tenir.

- **Respecter scrupuleusement les prises hebdomadaires** de méthotrexate (risque de surdosage grave en cas de prise quotidienne) et d'acide folique en cas de co-prescription. L'acide folique ne doit jamais être pris le même jour que le méthotrexate.

- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).

- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23[®] tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).

- Contacter le médecin si une chirurgie viscérale ou dentaire est programmée pour suspendre le traitement par méthotrexate si nécessaire.

- Réaliser les **examens de surveillance biologique** et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.

- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par méthotrexate (médecin, pharmacien, dentiste...).

- L'utilisation de méthotrexate chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.

- Eviter toute consommation excessive de café ou de thé noir.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

Annexe 4 : Fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine pour une bonne utilisation de l'Humira®.

Fiche HUMIRA® professionnels de santé

Rédaction : Décembre 2010
Validation : Janvier 2011

HUMIRA® (adalimumab)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'*adalimumab* est un anticorps monoclonal humain recombinant anti-TNF α ». « Il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, il est indiqué en association au méthotrexate dans le traitement :

- « de la **PR modérément à sévèrement active de l'adulte** lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le méthotrexate est inadéquate ».
- « de la **PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate** ».

« Humira® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, HUMIRA® est un médicament d'exception à **prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes** en rhumatologie ou en médecine interne.

Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

HUMIRA® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous deux formes :

- boîte de **2 seringues uni-doses pré-remplies** à 40mg/0,8ml avec 2 tampons d'alcool (CIP : 3400936223059).
- boîte de **2 stylos uni-doses pré-remplis** à 40mg/0,8ml avec 2 tampons d'alcool (CIP : 3400937801454).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est **une dose unique de 40mg toutes les 2 semaines** par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par HUMIRA®.

Contre-indications :

- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères et infections opportunistes.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV de la NYHA).
- Grossesse et allaitement.

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Anakinra (KINERET®).
- Les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab, certolizumab).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est déconseillée.

PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NF et plaquette) des patients.	Contacteur son médecin traitant.
Dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contacteur son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par HUMIRA®) **et réaliser l'injection dans l'asepsie** la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).
 - **En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.**
 - Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).
 - Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).
 - **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.
 - Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par HUMIRA® (médecin, pharmacien, dentiste...).
 - Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.
 - L'utilisation d'HUMIRA® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.
 - Ne pas jeter les emballages ni les seringues et stylos dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.
 - Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.
- Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

Annexe 5 : Fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine pour une bonne utilisation du Cimzia®.

Fiche CIMZIA® professionnels de santé

Rédaction : Décembre 2010
Validation : Janvier 2011

CIMZIA® (certolizumab pegol)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« Le *certolizumab pegol* est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), exprimé dans *Escherichia Coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol ».

« CIMZIA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué :

- « en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fonds, y compris le méthotrexate, est inadéquate ».

« CIMZIA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, CIMZIA® est un médicament d'exception à **prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes** en rhumatologie ou médecine interne.

Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

CIMZIA® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous une seule forme :

- boîte de **2 seringues pré-remplies** à 200mg/1ml pour injection sous-cutanée avec 2 tampons alcoolisés. (CIP : 3400939732008)

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est :

- **Dose initiale : 400mg en 2 injections de 200mg le même jour aux semaines 0, 2 et 4** par voie sous-cutanée.

- **Dose d'entretien : 200mg en 1 injection sous-cutanée toutes les 2 semaines** par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le méthotrexate, les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par CIMZIA®.

Contre-indications :

- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères et infections opportunistes.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV de la NYHA).

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Anakinra (KINERET®) ; Abatacept (ORENCIA®).
- Les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est fortement déconseillée.
- La grossesse et l'allaitement sont déconseillés.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NF et plaquette) des patients.	Contacteur son médecin traitant.
Dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contacteur son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par CIMZIA®) et **réaliser l'injection dans l'asepsie** la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (cuisses ou abdomen).

- **En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.**

- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).

- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).

- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.

- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par CIMZIA® (médecin, pharmacien, dentiste...).

- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.

- L'utilisation de CIMZIA® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.

- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et stylos dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

Annexe 6 : Fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine pour une bonne utilisation de l'Enbrel®.

Fiche ENBREL® professionnels de santé

Rédaction : Décembre 2010
Validation : Janvier 2011

ENBREL® (etanercept)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'*etanercept* est une protéine de fusion du récepteur du TNF ». « Il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires et améliore les capacités fonctionnelles seul ou en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, il est indiqué pour le traitement :

- « de la **PR modérément à sévèrement active de l'adulte**, en association au méthotrexate, **en cas de réponse inadéquate** aux traitements de fond y compris le méthotrexate ».
- « de la **PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate** ».

« L'*etanercept* peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par ce dernier est inadaptée ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, ENBREL® est un médicament d'exception à :

- **prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes** en rhumatologie ou en médecine interne.
 - renouvellement réservé aux spécialistes hospitaliers en rhumatologie ou en médecine interne.
- Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

ENBREL® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous cinq formes :

- **coffret de 4 seringues pré-remplies à 25mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400937719100).
- **coffret de 4 seringues pré-remplies à 50mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400937719568).
- **boîte de 4 stylos pré-remplis à 50mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400939605227).
- coffret de 4 flacons de poudre à 50mg d'*etanercept* et 8 tampons alcoolisés (CIP : 3400936585850).
- coffret de 4 flacons de poudre (à 50mg) + 4 seringues pré-remplies de solvant + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés. La solution est à utiliser immédiatement après reconstitution (CIP : 3400936586222).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR il existe deux schémas thérapeutiques possibles :

- **une dose de 25mg administrée 2 fois par semaine** par voie sous-cutanée.
- **une dose de 50mg administrée 1 fois par semaine** par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le méthotrexate ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par ENBREL®.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Septicémie ou risque de septicémie et infections évolutives (chroniques ou localisées).
- Grossesse et allaitement.

Associations médicamenteuses déconseillées:

- *Anakinra* (KINERET®) ; *Abatacept* (ORENCIA®).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est déconseillée.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NF et plaquette) des patients.	Contacteur son médecin traitant.
dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contacteur son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par ENBREL®) **et réaliser l'injection dans l'asepsie** la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).
- **En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.**
- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).
- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).
- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.
- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par ENBREL® (médecin, pharmacien, dentiste...).
- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.
- L'utilisation d'ENBREL® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.
- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et flacons dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

Annexe 7 : Fiche conseil destinée aux pharmaciens d'officine pour une bonne utilisation du Kineret®.

Fiche KINERET® professionnels de santé

Rédaction : Décembre 2010
Validation : Janvier 2011

KINERET® (anakinra)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'*anakinra* est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine produit sur des cellules d'*Escherichia Coli* par la technique de l'ADN recombinant ».

« L'*anakinra* est indiqué dans le **traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate**, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, KINERET® est un médicament d'exception à :

- **prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes** en rhumatologie ou en médecine interne.
- **renouvellement annuel réservé aux spécialistes hospitaliers** en rhumatologie ou en médecine interne.
- **renouvellement interannuel possible par les médecins traitants.**

KINERET® est disponible dans les pharmacies de ville (Liste 1) sur ordonnance de médicament d'exception.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

KINERET® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous une seule forme :

- boîte de **7 seringues pré-remplies à usage unique** pour injection sous-cutanée à 100mg/0,67ml (CIP : 3400935946614).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.
Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la dose recommandée de KINERET® est de **100mg administrée une fois par jour en injection sous-cutanée**.
La dose doit être administrée chaque jour approximativement à la même heure.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antalgiques et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde peuvent être poursuivis pendant le traitement par KINERET®.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Patient ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).
- Grossesse et allaitement.

Interactions médicamenteuses :

- L'association aux anti-TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab) n'est pas recommandée.

Précautions d'emploi :

- Les vaccins vivants (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale, tuberculose) ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par anakinra.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques (neutropénie)	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NF et plaquette) des patients.	Contacteur son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contacteur son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par KINERET®) **et réaliser l'injection dans l'asepsie** la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (cuisses ou abdomen).

- **En cas d'oubli d'une prise, contacter son médecin pour préciser la conduite à tenir.**

- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).

- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).

- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.

- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par KINERET® (médecin, pharmacien, dentiste...).

- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue avant instauration et pendant le traitement.

- L'utilisation de KINERET® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.

- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et flacons dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

- Du fait de son administration quotidienne, les patients sont fréquemment amenés à transporter KINERET® avec eux (par exemple en week-end), dans ce cas il faut conseiller de garder le médicament dans un **sac isotherme** pouvant être fourni par le laboratoire fabricant.

- KINERET® peut être sorti du réfrigérateur pendant 12H pour un usage ambulatoire (à la fin de ces 12H le médicament ne doit pas être remis au réfrigérateur, s'il n'est pas utilisé il devra être éliminé).

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

Annexe 8 : Liste des établissements agréés et conventionnés de thermalisme dans le cadre de la rhumatologie (138).

Aix-les-Bains (Savoie - 73)
Allevard-les-Bains (Isère - 38)
Amélie-les-Bains-Palalda (Pyrénées-Orientales - 66)
Amnéville-les-Thermes (Moselle - 57)
Aurensan (Gers - 32)
Ax-les-Thermes (Ariège - 09)
Bagnoles-de-l'Orne (Orne - 61)
Bagnols-les-Bains (Lozère - 48)
Bagnères-de-Bigorre (Hautes-Pyrénées - 65)
Bains-les-Bains (Vosges - 88)
Balaruc-les-Bains (Hérault - 34)
Barbotan-les-Thermes (Gers - 32)
Barèges-Sers-Barzun (Hautes-Pyrénées - 65)
Beaucens-les-Bains (Hautes-Pyrénées - 65)
Berthemont-les-Bains (Alpes-Maritimes - 06)
Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire - 71)
Bourbon l'Archambault (Allier - 03)
Bourbonne-les-Bains (Haute-Marne - 52)
Brides-les-Bains (Savoie - 73)
Cambo-les-Bains (Pyrénées Atlantiques - 64)
Camoins-les-Bains (Bouches-du-Rhône - 13)
Capvern-les-Bains (Hautes-Pyrénées - 65)
Casteljaloux (Lot-et-Garonne - 47)
Cauterets (Hautes-Pyrénées - 65)
Chaudes-Aigues (Cantal - 15)
Châteauneuf-les-Bains (Puy-de-Dôme - 63)
Châtel-Guyon (Puy-de-Dôme - 63)
Cilaos (Ile de la Réunion - 974)
Cransac-les-Thermes (Aveyron - 12)
Dax (Landes - 40)
Digne-les-Bains (Alpes-de-Haute-Provence - 04)
Eaux-Bonnes (les) (Pyrénées Atlantiques - 64)
Eaux-Chaudes (les) (Pyrénées Atlantiques - 64)
Eugénie-les-Bains (Landes - 40)
Evaux-les-Bains (Creuse - 23)
Evian-les-Bains (Haute-Savoie - 74)
Gréoux-les-Bains (Alpes-de-Haute-Provence - 04)
Guagno-les-Bains (Corse du Sud - 2A)
Jonzac (Charente-Maritime - 17)
Lamalou-Les-Bains (Hérault - 34)
La Preste - Prats-de-Mollo (Pyrénées-Orientales - 66)
Léchère-les-Bains (la) (Savoie - 73)
Lectoure (Gers - 32)
Lons-le-Saunier (Jura - 39)
Luchon (Haute-Garonne - 31)
Luxeuil-les-Bains (Haute-Saône - 70)
Molitg-les-Bains (Pyrénées-Orientales - 66)

Montbrun-les-Bains (Drôme - 26)
Mont-Dore (le) (Puy-de-Dôme - 63)
Morsbronn-les-Bains (Bas-Rhin - 67)
Neyrac-les-Bains (Ardèche - 07)
Niederbronn-les-Bains (Bas-Rhin - 67)
Néris-les-Bains (Allier - 03)
Pietrapola-les-Bains (Haute-Corse - 2B)
Plombières-les-Bains (Vosges - 88)
Préchacq-les-Bains (Landes - 40)
Rennes-les-Bains (Aude - 11)
Rochefort (Charente-Maritime - 17)
Royat-Chamalières (Puy-de-Dôme - 63)
Saint-Amand-les-Eaux (Nord - 59)
Saint-Claude Matouba-Papaye (La Guadeloupe - 971)
Saint-Honoré-les-Bains (Nièvre - 58)
Saint-Lary-Soulan (Hautes-Pyrénées - 65)
Saint-Laurent-les-Bains (Ardèche - 07)
Saint-Paul-les-Dax (Landes - 40)
Salies-de-Béarn (Pyrénées Atlantiques - 64)
Salies-du-Salat (Haute-Garonne - 31)
Salins-les-Bains (Jura - 39)
Saubusse-les-Bains (Landes - 40)
Tercis-les-Bains (Landes - 40)
Thonon-les-Bains (Haute-Savoie - 74)
Uriage-les-Bains (Isère - 38)
Vernet-les-Bains (Pyrénées-Orientales - 66)
Vichy (Allier - 03)
Vittel (Vosges - 88)

Annexe 9 : Apports calciques alimentaires par les produits laitiers et les eaux minérales (2).

Aliments	Quantité d'aliment apportant 200 mg de CALCIUM
Lait entier Lait ½ écrémé Lait écrémé	180 ml = 1 verre
Yaourt nature Yaourt aux fruits Yaourt à boire	1 pot = 125 g 1 pot 200 ml = 1 verre
Fromage blanc : - 0 % MG - 20 % MG - 40 % MG	2 pots = 200 g 2 pots 2 pots
Crème dessert Mousse au chocolat Crème glacée	2 pots 3 pots 3 boules
Liégeois	2 pots
Camembert Roquefort Comté Fromage fondu Chèvre frais	50 g 40 g 20 g 7 portions 200 g
Eau Hépar [®] , Courmayeur [®] , Taliens [®] Contrex [®] , Vittel [®]	400 ml = 2 verres 1 litre

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

Annexe 10 : Questionnaire destiné à évaluer les apports calciques quotidiens (2).

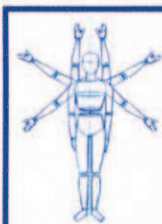
<p>1- Buvez-vous du lait tous les jours? ■ Si oui, combien en buvez-vous par jour? - nombre de verres __ - nombre de tasses __ - nombre de bols __ ■ Si non, combien en buvez-vous par semaine? - nombre de verres __ - nombre de tasses __ - nombre de bols __ </p> <p>2- Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert? ■ Si oui, combien par semaine ? __ </p> <p>3- Mangez-vous du fromage blanc ? Si oui : ■ Combien de pots de 100 g par semaine? __ ■ Combien de pots de 500 g par semaine? __ ■ Combien de pots d'1 kg par semaine? __ </p> <p>4- Mangez-vous des petits suisses? Si oui : ■ Combien de petits modèles par semaine? __ ■ Combien de grands modèles par semaine? __ </p> <p>5- Mangez-vous du gruyère, édam, gouda... ou un autre fromage à pâte cuite? ■ Si oui : Combien de fois par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>6- Mangez-vous du camembert, brie, chèvre... ou un autre fromage à pâte molle? ■ Si oui : Combien de fois en mangez-vous par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>7- Mangez-vous de la viande ou du poisson (jambon, charcuterie compris) tous les jours? ■ Si oui, combien de fois par jour __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses ■ Si non, combien de fois par semaine __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>8- Combien d'oeufs mangez-vous en moyenne par semaine? __ </p> <p>9- Combien de fois mangez-vous de pommes de terre (vapeur, à l'eau...) par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>10- Combien de fois mangez-vous des frites par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p>	<p>11- Combien de fois mangez-vous des pâtes ou de la semoule par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>12- Combien de fois mangez-vous des légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches...) par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>13- Combien de fois mangez-vous des légumes verts (potages compris) par semaine? __ Vos portions sont-elles : <input type="checkbox"/> petites <input type="checkbox"/> moyennes <input type="checkbox"/> grosses</p> <p>14- Quelle quantité de pain mangez-vous en moyenne par jour? - ficelles par jour __ - baguettes par jour __ - biscottes par jour __ </p> <p>15- Combien mangez-vous de fruits par semaine? __ </p> <p>16- Mangez-vous du chocolat au lait (ou blanc) dans la semaine? - nombre de barres par semaine __ - nombre de tablettes par semaine __ </p> <p>17- Mangez-vous du chocolat noir dans la semaine? - nombre de barres par semaine __ - nombre de tablettes par semaine __ </p> <p>18- Quelle quantité d'eau du robinet buvez-vous par jour? - nombre de verres par jour __ - nombre de litres par jour __ </p> <p>19- Buvez-vous de l'eau minérale? ■ Si oui : - nombre de verres par jour __ - nombre de litres par jour __ ■ Laquelle buvez-vous le plus souvent ? <input type="checkbox"/> Badoit <input type="checkbox"/> Contrex <input type="checkbox"/> Evian <input type="checkbox"/> Perrier <input type="checkbox"/> Vichy <input type="checkbox"/> Vittel Grande Source <input type="checkbox"/> Vittel Hépar <input type="checkbox"/> autre</p> <p>20- Buvez-vous chaque jour : vin, bière, cidre, ou jus de fruits? Quelle quantité d'eau du robinet buvez-vous par jour? ■ Si oui, nombre de verres par jour __ </p>	<p>Teneur en calcium journalière</p> <p>1 _____</p> <p>2 _____</p> <p>3 _____</p> <p>4 _____</p> <p>5 _____</p> <p>6 _____</p> <p>7 _____</p> <p>8 _____</p> <p>9 _____</p> <p>10 _____</p> <p>11 _____</p> <p>12 _____</p> <p>13 _____</p> <p>14 _____</p> <p>15 _____</p> <p>16 _____</p> <p>17 _____</p> <p>18 _____</p> <p>19 _____</p> <p>20 _____</p> <p>Ration calcique journalière</p> <p>TOTAL :</p> <p> __ </p>
--	--	--

Exercices d'entraînement quotidien

Ces exercices sont issus de la plaquette « Exercise for people with rheumatoid arthritis », réalisée par le PARE Manifesto dans le cadre de la Journée Mondiale de l'Arthrite 2006, dont le but est de promouvoir une meilleure qualité de vie pour les personnes souffrant d'arthrite⁽¹⁾.

Ces exercices peuvent être réalisés lorsque vous le souhaitez et indépendamment les uns des autres. Ils représentent une bonne façon de se remettre doucement à l'activité physique si vous êtes resté longtemps inactif : faites travailler doucement et progressivement vos articulations les unes après les autres, vous verrez ainsi quelles sont celles qui retrouvent facilement leur souplesse et celles qui restent douloureuses ; ceci vous aidera peut-être à choisir par la suite une activité physique que vous pourrez pratiquer plus assidûment et régulièrement (voir les chapitres II et III).

↳ Les épaules



■ Faites doucement rouler les épaules en arrière 5 à 10 fois.

← Rotation arrière des bras

■ Commencez les bras détendus le long du corps. Tout en maintenant les épaules baissées, levez lentement les bras devant vous et au-dessus de la tête. Les baisser lentement sur les côtés et en arrière. Répéter 5 à 10 fois.



← Rotation des épaules

■ Pliez les bras à angle droit, les avant-bras parallèles face à vous, paumes vers le ciel. Serrez les coudes contre la taille et tirez lentement les avant-bras vers l'arrière aussi loin que possible. Tenir 5 à 6 secondes et les ramener à la position de départ. Répéter 5 à 10 fois.



← Mobilisation des épaules

■ Roulez une serviette de toilette et tenez-la comme si vous essuyiez votre dos. Tirez doucement la serviette vers le haut et maintenez-la 5 à 6 secondes, puis descendez-la et maintenez-la 5 à 6 secondes. Répétez 5 à 10 fois et inversez les mains pour faire travailler l'autre épaule.

■ **Astuce** : il est possible d'effectuer cet exercice en utilisant une écharpe plus lourde que la serviette de toilette afin d'utiliser son balancement pour mieux l'attraper et la prendre en main.

Terminez les exercices les épaules relâchées vers le bas et l'arrière.

↳ Mains, poignets et coudes



■ Replier les doigts jusqu'à former un poing puis les rouvrir en écartant les doigts le plus possible. Répéter 5 à 10 fois.

■ Faire des cercles avec les pouces d'avant en arrière et d'arrière en avant, 5 à 10 fois dans chaque sens.

← Exercice digital

■ Tendre le pouce au maximum et lui faire toucher l'extrémité de chaque doigt à tour de rôle. Répéter de 2 à 5 fois pour chaque main.



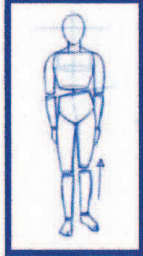
← Rotation du coude

■ Faire pivoter les avant-bras de façon à ce que les paumes des mains soient dirigées vers le haut, puis vers le bas. Répéter 5 à 10 fois.

■ Plier les poignets, mains vers le haut, puis les plier, mains vers le bas, 5 à 10 fois.



↳ Lomaires



← Mouvements de hanches

■ Les mouvements de hanches font travailler la taille et permettent d'augmenter la souplesse de la région lombaire. La colonne vertébrale étirée, contracter légèrement les abdominaux, tout en conservant la cambrure naturelle du bas du dos. Pousser sur la jambe droite vers le bas en l'écartant du corps tout en remontant la hanche gauche vers le haut puis écarter lentement la jambe gauche en remontant la hanche droite. Le mouvement doit être lent et sans à-coups. Répéter 5 à 10 fois de chaque côté.

■ **Astuce** : il est possible de faciliter l'exercice en se tenant par exemple au dossier d'une chaise ; cela permet de garder l'équilibre. Veillez à conserver les épaules bien droites.

↳ Hanches



← Améliorer la mobilité des hanches

■ Allongé sur le côté droit, soulevez lentement la jambe du dessus

d'une soixantaine de centimètres sans faire rouler la hanche. Abaissez lentement la jambe et répétez le mouvement 10 fois. Tournez-vous sur l'autre côté et répétez le mouvement avec la jambe droite.

■ **Astuce** : si vous éprouvez des difficultés à vous allonger ou vous relever, effectuez ces exercices lorsque vous êtes couché dans votre lit, le soir avant de dormir ou bien le matin au réveil.



← Rotation de la hanche

■ Assis bien droit sur une chaise, tendez la jambe droite devant vous et décollez-la légèrement du sol. Faites pivoter lentement la cuisse vers l'extérieur par rapport à la hanche puis vers l'intérieur.

Il s'agit d'un petit mouvement

et vous ne devez ressentir aucune tension dans le genou. Répétez 5 à 10 fois avec chaque jambe.

N.B. : Il faut rappeler que nous sommes tous différents, des exercices qui aideront une personne pourront ne pas convenir à une autre. Vérifiez toujours auprès de votre médecin spécialiste avant d'entamer un programme de gymnastique.

↳ Genoux



← Raffermer les genoux

■ Assis bien droit sur une chaise ou un tabouret, rentrez le ventre et tendre la jambe droite, la pointe du pied tournée vers le haut, de sorte que le pied soit décollé du sol. Sentez les muscles à l'avant de la cuisse (les quadriceps) se contracter. Tenir une

dizaine de secondes et répéter 5 à 10 fois avec chaque jambe (voir illustration 9).

↳ Chevilles et pieds



■ Remuez les doigts de pieds et essayez de les écarter. Tendez et pliez les pieds de 5 à 10 fois.

← Mobilisation des chevilles

■ Assis les genoux serrés, les talons écartés touchant le sol, faire pivoter les pieds vers l'extérieur et lever les petits orteils en direction de la face externe des chevilles. Faire pivoter les pieds vers l'intérieur et lever les gros orteils vers la face interne des chevilles. Répéter 5 à 10 fois.

Toutes ces informations sont données à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'AFP^{ric} ou des auteurs de la plaquette.

Source : Cette page est une traduction par l'AFP^{ric} (merci à Stéphane Salvetti) de la plaquette « Exercice for people with rheumatoid arthritis », réalisée par le PARE Manifesto dans le cadre de la Journée Mondiale de l'Arthrite 2006, dont le but est de promouvoir une meilleure qualité de vie pour les personnes souffrant d'arthrite.

Pour plus d'informations sur le PARE Manifesto : www.paremanifesto.org

Pour plus d'informations sur la Journée Mondiale de l'Arthrite : www.worldarthritisdays.org

Remerciements : Plaquette réalisée en collaboration avec le Professeur Mike Hurley, Professeur de Physiothérapie, King's College, Londres, Royaume-Uni, et validée par le Professeur Anthony Woolf, Service de Rhumatologie, Royal Cornwall Hospital, Truro, Royaume-Uni.

Le PARE Manifesto (groupe européen des RIC) a réalisé ce travail en 2006 et l'a mis à la disposition de toutes les associations pour qu'elles le diffusent.

¹⁹ Brochure réalisée avec le soutien de Pfizer.



Annexe 12 : Questionnaire remis aux patients des services de rhumatologie du CHU de Rouen à Bois-Guillaume pour l'enquête : « Les attentes des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde traitée par biothérapie, vis-à-vis de leur pharmacien d'officine ».

**Enquête : Les attentes des patients
ayant une polyarthrite rhumatoïde
traitée par biothérapie,
vis-à-vis de leur PHARMACIEN d'officine**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Afin d'optimiser votre prise en charge et, notamment, celle assurée par votre pharmacien habituel, nous vous soumettons ce bref questionnaire.

Merci d'y répondre simplement et, bien entendu, de façon anonyme.

Les résultats de cette enquête nous aideront à mieux vous aider, en collaboration avec votre pharmacien.

Vous remerciant, nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus dévoués.

Professeur Xavier LE LOËT,

■ **Merci de nous donner les quelques renseignements suivants :**

- âge : _____ sexe : _____
- profession : _____
- commune : _____ quartier (si grande ville) : _____
- ancienneté de votre polyarthrite rhumatoïde : années

- **quels médicaments prenez-vous ?** (merci de cocher et de remplir, SVP)

■ **Nom de la biothérapie :**

- enbrel humira remicade orenica rituximab kineret

- ancienneté de la biothérapie : _____ années

■ **Traitement associé :**

- méthotrexate arava
 salazopyrine plaquénil
 autre ; préciser _____
 aucun

■ **Cortisone** oui non

■ **Anti-inflammatoires** oui non

■ **Médicaments pour la tension artérielle ou le cœur** oui non

■ **Médicaments pour l'ostéoporose** oui non

Commentaires :

■ **Quels sont les domaines où vous avez été amené à demander conseil à votre pharmacien dans le passé depuis que vous êtes sous biothérapie** (merci de cocher les domaines correspondants)

■ **Si vous recevez Enbrel®, Humira®, Kineret®** (merci de cocher les domaines correspondants)

Réalisation de l'injection sous-cutanée (désinfection de la peau, façon d'enfoncer l'aiguille, etc...)

Commentaires :

Conservation de la biothérapie (température, transport)

Elimination des seringues usagées

Autre, précisez :

■ **Si vous recevez l'une des biothérapies suivantes : Enbrel®, Humira®, Kineret®, Mabthera®, Orencia®, Remicade®** (merci de cocher les domaines correspondants)

Conseils si vous avez une réaction allergique au lieu d'injection ou une réaction allergique générale

Commentaires :

Conseils à propos de la surveillance de la biothérapie

en cas d'infection de la peau

en cas de « rhinopharyngite » (infection nez, gorge, oreilles)

en cas d'infection urinaire

en cas d'infection des bronches ou du poumon

en cas d'autre infection ; précisez

en cas d'éruption sur la peau

en cas de troubles digestifs

en cas de douleur articulaire

en cas de fièvre

autres symptômes ; précisez

Conseils concernant le résultat de vos examens biologiques de surveillance

Conseils concernant les associations de la biothérapie à d'autres médicaments

Conseils concernant les vaccinations

Conseils concernant les soins dentaires

Conseils concernant les précautions lors d'un voyage

Autres conseils ; précisez

Avis concernant l'efficacité de votre traitement

Avis concernant les risques possibles du traitement

Si vous le souhaitez, merci de faire des commentaires sur le rôle du pharmacien.

■ **Quels sont, à vos yeux, les domaines où vous êtes susceptibles de demander conseil à votre pharmacien ?**

- **Si vous recevez Enbrel®, Humira®, Kineret®** (merci de cocher les domaines correspondants)

Réalisation de l'injection sous-cutanée (désinfection de la peau, façon d'enfoncer l'aiguille, etc...)

Commentaires :

Conservation de la biothérapie (température, transport)

Elimination des seringues usagées

Autre, précisez :

- **Si vous recevez l'une des biothérapies suivantes : Enbrel®, Humira®, Kineret®, Mabthera®, Oencia®, Remicade®** (merci de cocher les domaines correspondants)

Conseils si vous avez une réaction allergique au lieu d'injection ou une réaction allergique générale

Commentaires :

Conseils à propos de la surveillance de la biothérapie

en cas d'infection de la peau

en cas de « rhinopharyngite » (infection nez, gorge, oreilles)

en cas d'infection urinaire

en cas d'infection des bronches ou du poumon

en cas d'autre infection ; précisez

en cas d'éruption sur la peau

en cas de troubles digestifs

en cas de douleur articulaire

en cas de fièvre

autres symptômes ; précisez

Conseils concernant le résultat de vos examens biologiques de surveillance

Conseils concernant les associations de la biothérapie à d'autres médicaments

Conseils concernant les vaccinations

Conseils concernant les soins dentaires

Conseils concernant les précautions à prendre lors d'un voyage

Autres conseils ; précisez

Avis concernant l'efficacité de votre traitement

Avis concernant les risques possibles du traitement

Si vous le souhaitez, merci de faire des commentaires sur le rôle du pharmacien.

Résumé de la Thèse :

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle touche près d'1% de la population générale et plus précisément les femmes au-delà de 45ans. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie multifactorielle dont les causes ne sont encore aujourd'hui que partiellement connues.

La physiopathologie extrêmement complexe de cette pathologie demeure imparfaitement expliquée. Cependant, les phénomènes inflammatoires amenant progressivement à des destructions ostéo-articulaires et à un handicap fonctionnel sont de mieux en mieux expliqués.

Ainsi, cette meilleure connaissance des mécanismes immunopathologiques mis en jeu a permis l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques comme les biothérapies. Parmi ces nouvelles molécules, les anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge globale des patients polyarthritiques.

Le pharmacien d'officine, de part sa disponibilité et sa formation, occupe une place importante dans le parcours de soin du patient. Il pourra ainsi contribuer au maintien de la qualité de vie du patient par un accompagnement quasi-quotidien et par de nombreux conseils complémentaires. Toutefois, son rôle primordial restera la délivrance et le suivi des traitements médicamenteux.

Le pharmacien devra se montrer tout particulièrement attentif aux patients traités par méthotrexate ou par anti-TNF α afin d'assurer leurs délivrances à l'officine en toute sécurité. Deux études menées en Haute-Normandie respectivement auprès des patients traités par biothérapies en ambulatoires et auprès des officinaux de la région sont à ce sujet particulièrement riches en enseignements. Il en ressort notamment que le pharmacien demeure un interlocuteur de choix pour les patients mais qu'il doit sans cesse affiner et actualiser ses connaissances pour être en mesure de répondre à leurs principales préoccupations concernant l'emploi des anti-TNF α .

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, physiopathologie, biothérapies, pharmacien d'officine, anti-TNF α , méthotrexate, délivrance officinale.

Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R Médecine-Pharmacie de ROUEN,