



Identification des déterminants conduisant au passage à la voie sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept ou tocilizumab administré par voie intra-veineuse

Marie-Olivia Saucez Duquesne

► To cite this version:

Marie-Olivia Saucez Duquesne. Identification des déterminants conduisant au passage à la voie sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept ou tocilizumab administré par voie intra-veineuse. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01656381

HAL Id: dumas-01656381

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01656381>

Submitted on 5 Dec 2017

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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN
UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIÈRE –
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tenant lieu de

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2017

par

SAUCEZ DUQUESNE Marie-Olivia

Née le 25/11/1989 à Roanne (42)

**IDENTIFICATION DES DÉTERMINANTS CONDUISANT AU
PASSAGE À LA VOIE SOUS-CUTANÉE DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE TRAITÉE PAR ABATACEPT OU
TOCILIZUMAB ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRA-VEINEUSE**

Président du jury et co-directeur :

Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH

Directeur de thèse :

Pr Olivier Vittecoq, Médecin, PU-PH

Membres du jury :

Pr Thierry Lequerré, Médecin, PU-PH

Pr Benoît Allenet, Pharmacien, PU-PH

Dr Catherine Chenailler, Pharmacien, PH

UNIVERSITÉ DE ROUEN
UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIÈRE –
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tenant lieu de

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2017

par

SAUCEZ DUQUESNE Marie-Olivia

Née le 25/11/1989 à Roanne (42)

**IDENTIFICATION DES DÉTERMINANTS CONDUISANT AU
PASSAGE À LA VOIE SOUS-CUTANÉE DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE TRAITÉE PAR ABATACEPT OU
TOCILIZUMAB ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRA-VEINEUSE**

Président du jury et co-directeur :

Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH

Directeur de thèse :

Pr Olivier Vittecoq, Médecin, PU-PH

Membres du jury :

Pr Thierry Lequerré, Médecin, PU-PH

Pr Benoît Allenet, Pharmacien, PU-PH

Dr Catherine Chenailler, Pharmacien, PH

Remerciements

Au Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'évaluer mon travail,

Pour m'avoir conseillée durant ces quatre années d'internat de Pharmacie Hospitalière,

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance.

Au Professeur Olivier Vittecoq,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail,

Pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils dans la mise en œuvre de ce projet,

Veillez trouver ici mes profonds remerciements.

Au Professeur Thierry Lequerré,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Pour votre accueil durant le semestre que j'ai passé en Rhumatologie,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Professeur Benoît Allenet,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur Catherine Chenailler,

Pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury,

Veillez trouver ici mon respect et ma gratitude.

Aux externes de Pharmacie dont l'aide pour mon recueil de données a été précieuse : Agathe, Aurélie, Eloi, Pauline, et Juliette.

À l'équipe du service de Rhumatologie, médecins, infirmières, secrétaires, cadres... qui m'ont accueillie si gentiment, avec une attention particulière aux internes de médecine que j'ai rencontrés : Alexandra D., Alexandra P., Alice, Camille D., Camille P., Célia, Sara, et Sandra.

Aux différentes équipes pharmaceutiques avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant ces quatre années d'internat et auprès desquelles j'ai beaucoup appris : l'équipe du CHI d'Elbeuf qui m'a accueillie pour mon 1^{er} semestre et qui a rendu mon arrivée en Normandie si agréable, à l'équipe des essais cliniques/pôle viscéral, de l'analyse pharmaceutique, des rétrocessions, de l'informatisation et enfin celle de la stérilisation.

À mes co-internes successifs, et aux pharmaciens assistants avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui sont devenus au cours de ces 4 années de véritables amis : Charlotte et Damien, Anne-Fleur et Alex, Elisa et Nicolas, Clélia et Antoine, Henri, Jennifer, Constance LG., Domitille, Anaïs, Maxime et Emmanuelle, Isabelle, Xavier, Eulalie, Marie D. et Antoine, Constance L., Tiphaine D., Thibault, Pierre P., Camille B., et Marion. Un merci particulier à Henri pour ton aide si précieuse concernant mes statistiques, et à Domitille et Anaïs pour leur soutien et leur compréhension durant ce dernier semestre à la stérilisation.

À mes amis rencontrés durant l'internat : Wafa et Mickaël, Mathilde et Paul, Pierre B., Caroline et Bruno, Tristan, Claire, et Laurent.

À mes amis de longue date : tout d'abord à mes copines de fac Pauline, Marie T. Aurélie, et Marine, merci pour ces formidables années passées ensemble ! Mais aussi à mes amis de toujours Guillemette et Alban.

À ma famille,

À mes parents, Maman et Arnault,

Merci pour votre amour, votre présence, et surtout votre soutien à chaque étape de ma vie. À tous les moments heureux passés et à venir.

À ma sœur Clémence,

La meilleure grande sœur qui soit, merci pour notre complicité, pour ton écoute et tes conseils, pour ton soutien sans faille et ton amour qui dépasse les frontières. Loin des yeux mais jamais loin du cœur ! Et à Nina, ma nièce, et son petit sourire malicieux qui nous fait tous craquer !

À ma sœur Clara,

La meilleure petite sœur qui soit, merci pour tous ces moments passés toutes les 2, pour ta présence et ton soutien quoiqu'il arrive. Je suis fière de la femme que tu es devenue petite sœur.

À Pierre,

Merci pour tous les moments de bonheur que nous passons ensemble, pour notre complicité et nos fous rires, merci pour ton soutien et ton amour. À notre histoire et tout ce qu'elle réserve.

À Mamie et Papi, à Laure...

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 – 2017

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

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHO	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
Mr Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Benoît MISSET	HCN	Réanimation médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale

Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombré</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles TOURNEL	HCN	Médecine légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombré</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

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 SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières	15
Liste des tableaux	20
Liste des figures	21
Liste des abréviations.....	22
1. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde	25
2. Physiopathologie et facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde....	25
2.1. Facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde	26
2.1.1. Facteurs génétiques	26
2.1.2. Facteurs environnementaux.....	26
2.1.3. Facteurs socio-économiques	27
2.1.4. Facteurs hormonaux.....	27
2.2. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	27
2.2.1. Phase d'initiation.....	27
2.2.2. Phase de recrutement et inflammation	28
2.2.2.1. Rôle des cytokines	28
2.2.2.2. Rôle des lymphocytes B	29
2.2.2.3. Rôle des polynucléaires neutrophiles	29
2.2.3. Pannus synovial	29
2.2.4. Phase de réparation	30
3. Clinique et diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	30
3.1. Les manifestations cliniques de la Polyarthrite rhumatoïde	30
3.1.1. La polyarthrite rhumatoïde débutante.....	30
3.1.2. La phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde.....	31
3.1.2.1. Atteinte articulaire.....	31
3.1.2.2. Manifestations extra-articulaires.....	32

3.1.2.3.	Nodules rhumatoïdes	32
3.1.2.4.	Atteinte broncho-pulmonaire.....	33
3.1.2.5.	Vascularite rhumatoïde	33
3.1.2.6.	Syndrome sec.....	34
3.1.2.7.	Atteinte cardiaque	34
3.1.3.	Évolution de la polyarthrite rhumatoïde	34
3.2.	Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	35
3.2.1.	Critères de classification.....	35
3.2.1.1.	Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde – ACR 1987	35
3.2.1.2.	Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde – ACR/EULAR 2010	36
3.2.2.	Les explorations complémentaires.....	37
3.2.2.1.	Radiographies	37
3.2.2.2.	Examens biologiques	38
4.	Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde	39
4.1.	Objectifs thérapeutiques	39
4.2.	Traitements symptomatiques	39
4.2.1.	Antalgiques.....	39
4.2.2.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	40
4.2.3.	Glucocorticoïdes	40
4.3.	Traitements de fond	40
4.3.1.	DMARDs conventionnels	40
4.3.2.	DMARDs biologiques ou biomédicaments	40
4.3.2.1.	Effets indésirables des biomédicaments	43
4.3.2.2.	Contre-indications et précautions d’emploi des biomédicaments.....	44
4.3.2.3.	Le bilan pré-thérapeutique	44
4.3.2.4.	Surveillance de l’injection du biomédicament.....	45
4.4.	Suivi du patient	46
4.5.	L’algorithme thérapeutique	47
4.5.1.	Première ligne de traitement (Phase 1)	48
4.5.2.	Deuxième ligne de traitement (Phase 2).....	48
4.5.3.	Troisième ligne de traitement (Phase 3)	49
4.6.	Impact des comorbidités sur la mise en place d’un biomédicament, le choix de la molécule et le suivi du patient	51
4.6.1.	Risque infectieux	51

4.6.2.	Diabète	52
4.6.3.	Pathologies broncho-pulmonaires	52
4.6.3.1.	Dilatation des bronches	52
4.6.3.2.	BPCO/asthme.....	53
4.6.3.3.	Pneumopathies interstitielles diffuses	53
4.6.4.	Diverticulose, diverticulite.....	53
4.6.5.	Risque cardiovasculaire	54
4.6.6.	Antécédents carcinologiques	54
4.6.6.1.	Tumeurs solides	54
4.6.6.2.	Cancers cutanés non mélaniques	55
4.6.6.3.	Mélanomes	55
4.6.6.4.	Hémopathies	55
4.6.7.	Ostéoporose	56
4.7.	Focus sur l'abatacept (Orencia®)	56
4.7.1.	Mécanisme d'action	56
4.7.2.	Indications	57
4.7.3.	Formes et présentations	57
4.7.4.	Posologie	57
4.7.5.	Contre-indications	58
4.7.6.	Mises en garde et précautions d'emploi	59
4.7.7.	Effets indésirables	60
4.8.	Focus sur le tocilizumab (Roactemra®)	61
4.8.1.	Mécanisme d'action	61
4.8.2.	Indications	61
4.8.3.	Formes et présentations	61
4.8.4.	Posologie	61
4.8.5.	Contre-indications	62
4.8.6.	Mises en garde et précautions d'emploi	62
4.8.7.	Effets indésirables	64
4.9.	Polyarthrite rhumatoïde en rémission	64
5.	Rotation de la voie IV à la voie SC	64
5.1.	Abatacept (ABA)	64
5.1.1.	Dose fixe SC <i>versus</i> dose/poids IV	65

5.1.2.	Efficacité clinique	65
5.1.3.	Profil de sécurité de la forme SC	66
5.1.4.	L'immunogénécité.....	67
5.2.	Tocilizumab (TCZ)	67
5.2.1.	Dose fixe SC <i>versus</i> dose/poids IV	67
5.2.2.	Efficacité clinique	68
5.2.3.	Profil de sécurité de la forme SC	68
5.2.4.	Immunogénécité	69
5.3.	Adhésion du patient	69
6.	Problématique.....	71
7.	Objectifs	72
7.1.	Objectif primaire	72
7.2.	Objectifs secondaires.....	72
8.	Méthodologie	72
8.1.	Critères d'éligibilité et période d'inclusion.....	73
8.2.	Recueil de données.....	74
8.3.	Etude des différents profils.....	78
8.4.	Etude de coûts.....	79
8.5.	Analyse statistique	80
9.	Résultats	81
9.1.	Description de la cohorte totale.....	81
9.1.1.	Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de la cohorte.	81
9.1.2.	Comorbidités et antécédents	85
9.2.	Description par groupe de traitement.....	86
9.2.1.	Caractéristiques démographiques.....	88
9.2.2.	Caractéristiques cliniques et biologiques	96
9.2.2.1.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{totale}	96
9.2.2.2.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	97
9.2.2.3.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	98
9.2.2.4.	Comparaison SC _{laire} vs SC _{laire}	99
9.2.2.5.	Comparaison ABA _{IV} vs ABA _{SC}	100
9.2.2.6.	Comparaison TCZ _{IV} vs TCZ _{SC}	101

9.2.3.	Caractéristiques thérapeutiques	102
9.2.3.1.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{totale}	102
9.2.3.2.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	103
9.2.3.3.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	104
9.2.3.4.	Comparaison SC _{laire} vs SC _{laire}	105
9.2.3.5.	Comparaison ABA _{IV} vs ABA _{SC}	106
9.2.3.6.	Comparaison TCZ _{IV} vs TCZ _{SC}	107
9.2.4.	Comorbidités et antécédents	108
9.2.4.1.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{totale}	108
9.2.4.2.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	110
9.2.4.3.	Comparaison IV _{totale} vs SC _{laire}	112
9.2.4.4.	Comparaison SC _{laire} vs SC _{laire}	114
9.2.4.5.	Comparaison ABA _{IV} vs ABA _{SC}	116
9.2.4.6.	Comparaison TCZ _{IV} vs TCZ _{SC}	118
9.3.	Questionnaire.....	120
9.4.	Patients en échec de la voie SC	120
9.5.	Etude de coûts.....	121
10.	Discussion	125
11.	Conclusion	136
12.	Bibliographie.....	137
13.	Annexes.....	144
13.1.	Annexe 1 : Grille de recueil.....	144
13.2.	Annexe 2 : Score de Charlson (68)	148
13.3.	Annexe 3 : Score RDCI (69)	149
13.4.	Annexe 4 : Questionnaire HAQ (70).....	150
13.5.	Annexe 5 : Questionnaire HAD	151
13.6.	Annexe 6 : Questionnaire SF-36.....	152
13.7.	Annexe 7 : Questionnaire patient.....	154
	SERMENT DE GALIEN	157

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau récapitulatif des biomédicaments disponibles classés selon leur mécanisme d'action	42
Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la cohorte étudiée	82
Tableau 3. Caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte totale	83
Tableau 4. Caractéristiques thérapeutiques de la cohorte totale	84
Tableau 5. Comorbidités et antécédents dans la cohorte totale	85
Tableau 6. Caractéristiques démographiques des populations $IV_{totale} / SC_{totale}$	90
Tableau 7. Caractéristiques démographiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	91
Tableau 8. Caractéristiques démographiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	92
Tableau 9. Caractéristiques démographiques des populations SC_{laire} / SC_{laire}	93
Tableau 10. Caractéristiques démographiques des populations ABA_{SC} / ABA_{IV}	94
Tableau 11. Caractéristiques démographiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}	95
Tableau 12. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations $IV_{totale} / SC_{totale}$	96
Tableau 13. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	97
Tableau 14. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	98
Tableau 15. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations SC_{laire} / SC_{laire}	99
Tableau 16. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations ABA_{SC} / ABA_{IV}	100
Tableau 17. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}	101
Tableau 18. Caractéristiques thérapeutiques des populations $IV_{totale} / SC_{totale}$	102
Tableau 19. Caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	103
Tableau 20. Caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}	104
Tableau 21. Caractéristiques thérapeutiques des populations SC_{laire} / SC_{laire}	105
Tableau 22. Caractéristiques thérapeutiques des populations ABA_{SC} / ABA_{IV}	106
Tableau 23. Caractéristiques thérapeutiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}	107
Tableau 24. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{totale}	108
Tableau 25. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{laire}	110
Tableau 26. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{laire}	112
Tableau 27. Comorbidités et antécédents des populations SC_{laire} et SC_{laire}	114
Tableau 28. Comorbidités et antécédents des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}	116
Tableau 29. Comorbidités et antécédents des populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV}	118

Liste des figures

Figure 1. Aspect fusiforme des doigts dans la PR débutante (9)	31
Figure 2. Déformation des doigts en coup de vent cubital et en col de cygne/pouce en Z (9)	32
Figure 3. Diastasis C1-C2 (9).....	32
Figure 4. Nodules rhumatoïdes en regard des IPP distales, du tendon d'Achille (9)	33
Figure 5. Lésions de vascularite rhumatoïde(9).....	34
Figure 6. Critères ACR/EULAR 2010 d'après Aletaha et al.(7)	37
Figure 7. Aspects radiographiques de la polyarthrite rhumatoïde(1).....	38
Figure 8. Algorithme basé sur les recommandations de l'EULAR de 2016 (13)	50
Figure 9. Critères d'inclusion et chronologie.....	74
Figure 10. Etude des profils patients	78
Figure 11. Méthode d'évaluation des coûts directs de chaque prise en charge	80
Figure 12. Description de la cohorte de patients étudiée	87
Figure 13. Description des coûts liés à la prise en charge IV en HDJ et SC à domicile	123
Figure 14. Coûts et économies calculés à partir de la cohorte étudiée	124

Liste des abréviations

ABA : abatacept

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

ACR : American College of Rheumatology

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT : Alanine Amino-Transférase

ARA : American Rheumatism Association

ASAT : Aspartate Amino-Transférase

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CCP : Cyclic Citrullinated Peptide

CMC : Carpo-Métacarpiennes

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

CRP : Protéine C Réactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

DAS : Disease Activity Score

DDB: Dilatation Des Bronches

DMARDs: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DMO: Densitométrie Osseuse

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FGF-1 et 2 : Fibroblast Growth Factor 1 et 2

FR : Facteur Rhumatoïde

GC : Glucocorticoïdes

GGT : Gammaglutamyl-Transférases

HDJ : Hôpital De Jour

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

IDR : Intradermoréaction

IDM : Infarctus Du Myocarde

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IL-1 RA : Antagoniste du Récepteur à l'IL-1

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPD : Inter-Phalangiennes Distales

IPP : Inter-Phalangiennes Proximales

IV : Intraveineux

LDL: Low Density Lipoprotein

LFN: léflunomide

MCP : Métacarpo-Phalangiennes

MTP : Métatarso-Phalangiennes

MTX : méthotrexate

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées

NFS : Numération Formule Sanguine

PID: Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RDCI : Rheumatic Disease Comorbidity Index

RR : Risque Relatif

RTT : Réduction du Temps de Travail

RTX : rituximab

SC : Sous-Cutanée

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SFZ : sulfasalazine

SMR : Service Médical Rendu

TCR : Récepteur du Lymphocyte T

TCZ : tocilizumab

TDM: Tomodensitométrie

TGF β : Transforming Growth Factor β

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation des érythrocytes

VSL: Véhicule Sanitaire Léger

1. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence estimée entre 0,3 et 0,8% (1). Cette pathologie touche particulièrement les femmes, avec un sexe-ratio de 3:1, et survient à un âge moyen de 50 ans (1–3). Toutefois, au-delà de 70 ans, on remarque une atténuation progressive de cette différence de sex-ratio (1).

La prévalence de la PR semble suivre un gradient Nord-Sud : en effet, plusieurs études rapportent que la PR touche entre 0,5 et 1,1% de la population générale en Amérique et en Europe du Nord, alors que d'autres montrent que celle-ci est moins élevée dans les pays du Sud de l'Europe où elle atteint 0,3 à 0,7% (2–4). En France, une étude visant à estimer la prévalence de la PR soutient qu'elle toucherait 0,31% de la population générale en 2001. Ainsi, la France serait dans une situation intermédiaire au sein du gradient Nord-Sud décrit précédemment (4).

Selon Alamanos *et al.*, l'incidence de la PR varie entre 20 et 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an dans les pays d'Amérique et d'Europe du Nord (2). Une étude sur l'incidence de la PR menée dans le Minnesota a montré que celle-ci diminue progressivement depuis les quarante dernières années dans la population générale, passant de 61,2/100 000 entre 1955 et 1964, à 32,7/100 000 entre 1985 et 1994 (5). Il semble que cette tendance soit due à une mise en place de la pathologie à un âge plus avancé, et que ces variations de l'incidence de la PR soient cycliques au fil du temps (5).

2. Physiopathologie et facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie multifactorielle dans laquelle semblent intervenir des facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux, immunologiques, socio-économiques et neuropsychologiques.

2.1. *Facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde*

2.1.1. Facteurs génétiques

Plusieurs études ont montré l'existence de similitudes génétiques chez les patients atteints de PR. C'est une maladie polygénique impliquant des gènes « plus spécifiques de la PR » liés notamment au système HLA de classe II, en particulier certains allèles HLA-DR (DR4 et DR1) portant une séquence définissant l'épitope partagé, et des gènes qui sont indépendants du système HLA tels que PTPN 22 (Protein Tyrosine Phosphatase) souvent communs à plusieurs maladies auto-immunes. Il y a donc un fond génétique commun à plusieurs pathologies sur lequel se greffent des gènes plus spécifiques orientant vers le développement de la maladie.

Par ailleurs, pour chacun de ces gènes, il existe des variations d'un individu à l'autre. La région HLA-DR4, par exemple, est le siège de variations qui pourraient partiellement expliquer les disparités observées concernant l'incidence, la prévalence et la sévérité de la PR dans les différentes populations ou groupes ethniques (1,2).

Néanmoins, l'influence des facteurs génétiques sur la susceptibilité à la maladie est estimée entre 15 et 30%. D'autres facteurs, notamment environnementaux, sont indispensables.

2.1.2. Facteurs environnementaux

Le rôle des facteurs environnementaux a également fait l'objet d'études. Initialement, l'exposition à certains agents infectieux tels que le parvovirus, la rubéole, l'Epstein-Barr Virus (EBV), ou *Borrelia burgdorferi* a été considérée comme ayant un impact sur le développement de la PR. Cependant, leur implication dans le processus reste encore floue (2). L'exposition à certains toxiques comme la silice ou des polluants atmosphériques (particules fines) est évoquée depuis plusieurs décennies. Plus récemment, des facteurs de risque ont été mis en évidence et sont désormais bien documentés. Il s'agit avant tout de l'exposition au tabac (20% des PR) dans les pays du Nord de l'Europe mais aussi des infections à *Porphyromonas gingivalis* touchant le parodonte (altération du microbiote oral). L'obésité serait également un facteur de risque. Tous ces facteurs environnementaux pourraient

être responsables de modifications épigénétiques (altération du niveau d'expression de ces gènes qui ne sont pas modifiés d'un point de vue structural).

2.1.3. Facteurs socio-économiques

Les facteurs socio-économiques influencent plutôt l'évolution de la maladie que le risque de la développer. Plusieurs éléments ont été mis en évidence : le niveau d'éducation, la profession, le statut marital ou encore le groupe social d'appartenance (2).

2.1.4. Facteurs hormonaux

Enfin, les facteurs hormonaux jouent eux-aussi un rôle dans la physiopathologie de la PR. Les œstrogènes par exemple, sont des hormones connues pour la stimulation qu'elles peuvent entraîner sur le système immunitaire. Cela expliquerait la rémission observée pendant la grossesse, et le rôle protecteur des contraceptifs oraux ou du traitement hormonal substitutif de la ménopause (1,2).

2.2. *Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde*

La lésion élémentaire de la PR est la synovite. Elle est responsable, au moins en partie, de la destruction ostéocartilagineuse, et est le résultat d'un enchainement d'évènements dont le point de départ est l'hyperactivation de l'immunité cellulaire (lymphocytes T).

Les phases successives sont : l'initiation, suivie par le recrutement cellulaire et l'inflammation, puis la prolifération de la synoviale qui entraîne la destruction de l'articulation, et enfin la réparation.

2.2.1. Phase d'initiation

Le mécanisme déclenchant cette phase est encore inconnu : il semble qu'il s'agisse d'une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus extérieur non identifié. Cette réponse entraîne l'accumulation locale de monocytes qui se différencient en macrophages produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-1 et le Tumor Necrosis Factor α (TNF α).

L'hypothèse actuelle est que cette réaction inflammatoire serait déclenchée par des peptides antigéniques issus d'autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de matrice), ou d'origine exogène (virus, bactéries) (1,2).

2.2.2. Phase de recrutement et inflammation

Les macrophages, responsables du processus inflammatoire, vont permettre le recrutement non spécifique des lymphocytes T et B ainsi que des polynucléaires neutrophiles (PNN) sanguins *via* l'activité chimiotactique des cytokines. De plus, l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales participe au processus et l'entretient. Celles-ci résultent de l'action du $TNF\alpha$.

Les peptides antigéniques, liés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), sont présentés par les macrophages aux lymphocytes T. Cette réaction est amplifiée par les lymphocytes T $CD4^+$, notamment ceux ayant un phénotype TH1 (sécrétion d'interféron gamma impliqué dans l'activité de la maladie) et TH17 (production d'IL-17 ayant un rôle dans la destruction ostéocartilagineuse). Ces lymphocytes sont responsables d'activations cellulaires en cascade, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices. Cela aboutit à une réaction inflammatoire locale qui sera responsable, à terme, de la destruction articulaire (1).

Les macrophages stimulent également les synoviocytes de type fibroblaste qui sont les cellules résidentes du tissu synovial (possiblement à l'origine du processus inflammatoire). Cette interaction aboutit également à la production de cytokines pro-inflammatoires, de métallo-protéases, *etc.*

2.2.2.1. Rôle des cytokines

Les cytokines jouent un rôle central dans le développement du processus inflammatoire, la prolifération de la synoviale et la destruction articulaire. En effet, il se produit une rupture de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires, que sont l'IL-6, l'IL1 et le $TNF\alpha$, et anti-inflammatoires que sont l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, le récepteur soluble du $TNF\alpha$ et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 RA). Ce déséquilibre est à l'origine du degré d'inflammation important observé dans l'articulation rhumatoïde.

D'autres cytokines, impliquées dans l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, sont également présentes dans la membrane synoviale. Il s'agit du TGF β (Transforming Growth Factor β), du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), du PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et des FGF-1 et 2 (Fibroblast Growth Factor 1 et 2). L'angiogenèse permet le recrutement des lymphocytes, monocytes et PNN sanguins.

Toutes les cytokines impliquées dans le développement du pannus synovial vont constituer des cibles potentielles pour le développement de biomédicaments (1).

2.2.2.2. Rôle des lymphocytes B

À la suite de l'activation par les lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes qui vont assurer la production des immunoglobulines (Ig) polyclonales ainsi que celle plus spécifique des facteurs rhumatoïdes (FR) et des anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA). Ces ACPA, dont l'émergence résulte de l'interaction de facteurs génétiques (épitope partagé) et environnementaux (tabac, infection à *P. gingivalis*, etc.) ont un rôle direct dans la pathogénie de la maladie. Les FR ont un rôle amplificateur de la réponse inflammatoire. En outre, les FR sont responsables de lésions telles que la vascularite par la formation de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires. Les FR présents à la surface des lymphocytes B présentent également les peptides antigéniques aux lymphocytes (1).

2.2.2.3. Rôle des polynucléaires neutrophiles

L'activation cellulaire locale et du complément provoque l'apparition de facteurs chimiotactiques à l'origine d'un exsudat responsable de l'augmentation anormale des PNN sanguins dans le liquide synovial. Ces derniers vont produire un certain nombre de métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation qui vont venir renforcer le processus inflammatoire.

2.2.3. Pannus synovial

On appelle « pannus synovial » le tissu synovial inflammatoire qui va proliférer et va venir recouvrir le cartilage articulaire. C'est le lieu de production d'enzymes responsables de la destruction du cartilage et de l'os (1).

2.2.4.Phase de réparation

Cette dernière phase se déroule de manière simultanée avec la phase de destruction mais ne la compense pas. Elle est responsable de la fibrose articulaire et implique les facteurs de croissance ainsi que le TGF β (1).

3. Clinique et diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

3.1. *Les manifestations cliniques de la Polyarthrite rhumatoïde*

La PR est une maladie évolutive dans laquelle on distingue 2 périodes :

- La phase débutante au cours de laquelle les traitements de fond tels que le méthotrexate (MTX) ou les biomédicaments ont le maximum de chance d'être efficaces.
- La phase d'état pendant laquelle on peut observer des manifestations extra-articulaires, une destruction progressive des articulations et une limitation fonctionnelle invalidante en l'absence de traitement adapté.

C'est pourquoi il est particulièrement important de diagnostiquer la PR le plus précocement possible (dans les 3 premiers mois) afin de débiter rapidement le traitement de fond.

3.1.1.La polyarthrite rhumatoïde débutante

La PR se caractérise par l'apparition de synovites qui sont à l'origine de douleurs dites fixes, bilatérales et symétriques.

Les douleurs décrites par le patient sont d'horaire inflammatoire, à savoir qu'elles surviennent essentiellement en deuxième partie de nuit ou au petit matin. Elles sont associées à une raideur matinale, appelée « dérouillage matinal », qui dure généralement plus de 30 min (6).

Ces douleurs touchent aussi bien les petites que les grosses articulations :

- Petites articulations : métacarpo-phalangiennes (MCP), inter-phalangiennes proximales (IPP), métatarso-phalangiennes (MTP) (de la 2^{ème} à la 5^{ème}), l'inter-phalangienne du pouce et le poignet,

- Grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux et chevilles (1,7).

L'atteinte des articulations des mains et des avant-pieds est très évocatrice. S'y associent souvent des ténosynovites dont la plus évocatrice est celle touchant l'extenseur ulnaire du carpe.

3.1.2. La phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde

Le stade de maladie rhumatoïde est atteint plus ou moins rapidement selon la sévérité de la PR. En l'absence de traitement approprié, la maladie peut évoluer vers l'apparition de destructions ostéocartilagineuses responsables de déformations et d'un handicap fonctionnel et de manifestations extra-articulaires dont certaines peuvent réduire l'espérance de vie.

3.1.2.1. Atteinte articulaire

Les synovites observées au niveau des articulations des mains provoquent un aspect dit « fusiforme » des doigts, illustré dans la figure 1.



Figure 1. Aspect fusiforme des doigts dans la PR débutante (9)

En cas de persistance des synovites qui participent à la destruction articulaire, plusieurs types de déformations peuvent apparaître et être observées à savoir :

- En « col de cygne » (figure 2)
- En « coup de vent » (figure 2)
- En « boutonnière »
- En « maillet » ou en « marteau »
- Pouce en « Z » (fréquent et invalidant) (figure 2)



Figure 2. Déformation des doigts en coup de vent cubital et en col de cygne/pouce en Z (9)

En règle générale, la PR ne touche pas le rachis à l'exception du rachis cervical haut. Son atteinte peut se traduire par la survenue d'un diastasis C1-C2 (figure 3) qui est une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale pouvant entraîner à terme une compression médullaire cervicale haute ou une impression basilaire (1).



Figure 3. Diastasis C1-C2 (9)

3.1.2.2. Manifestations extra-articulaires

Les plus fréquentes sont les nodules rhumatoïdes et les manifestations broncho-pulmonaires.

3.1.2.3. Nodules rhumatoïdes

Les nodosités sous-cutanées sont observées chez 10 à 20% des patients. Les nodules sont fermes, mobiles et indolores. Ils sont notés au niveau des tendons extenseurs des doigts (figure 4), des crêtes cubitales, du coude, ou du tendon

d'Achille (figure 4). Il peut arriver que ces nodules soient retrouvés au niveau viscéral (poumon, valves cardiaques, cordes vocales, *etc.*) mais cela reste exceptionnel (1,8).



Figure 4. Nodules rhumatoïdes en regard des IPP distales, du tendon d'Achille (9)

3.1.2.4. Atteinte broncho-pulmonaire

Les manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont les bronchectasies. La fibrose pulmonaire, la présence de nodules rhumatoïdes, ou la pleurésie rhumatoïde sont plus rares (1).

3.1.2.5. Vascularite rhumatoïde

La vascularite rhumatoïde résulte d'un amas de complexes immuns FR-IgG recouvrant les parois vasculaires. Cette atteinte concerne moins d'1% des patients atteints de PR et est le plus souvent cutanée et neurologique périphérique. Les lésions cutanées associent un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils (figure 5), des ulcères profonds à l'emporte-pièce, un livedo réticulaire (1).



Figure 5. Lésions de vascularite rhumatoïde(9)

3.1.2.6. Syndrome sec

Ce syndrome doit être évoqué devant l'apparition d'une xérophtalmie et d'une xérostomie. Il est noté dans 20 à 25% des cas (1).

3.1.2.7. Atteinte cardiaque

Cette atteinte peut toucher le myocarde ou le péricarde mais est le plus souvent sans traduction clinique (1).

3.1.3.Évolution de la polyarthrite rhumatoïde

Les facteurs de mauvais pronostic de la PR sont nombreux : une atteinte polyarticulaire aiguë, la présence de manifestations extra-articulaires, l'atteinte érosive radiologique précoce, la présence des FR et des anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide), l'existence d'une inflammation systémique (élévation de la VS et/ou de la CRP), une mauvaise réponse au traitement de fond optimal, et un statut socio-économique défavorisé.

La rémission clinique dure généralement de quelques mois à quelques années mais doit toujours faire redouter l'apparition d'une nouvelle poussée (1).

La PR est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

Les causes de mortalité sont variées : cardiovasculaires, infectieuses, néoplasiques iatrogènes, etc.

3.2. *Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde*

3.2.1. Critères de classification

Afin d'harmoniser et de faciliter le diagnostic de la PR, des critères objectifs de classification ont été élaborés par plusieurs sociétés savantes composées de rhumatologues.

C'est dans ce contexte que l'ARA a élaboré les critères de classification révisés de la PR en 1987 (10). Puis, l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont mis en place de nouveaux critères en 2010 au vu de la progression des connaissances dans le domaine de la PR.

3.2.1.1. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde – ACR 1987

Les critères de classification de la PR fournis par l'American Rheumatism Association en 1987 sont au nombre de 7. Ils sont largement inspirés des critères ARA de 1958 et de New York (1966), mais ils se veulent plus précis.

L'objectif était de discriminer les patients atteints de PR de ceux souffrant d'autres formes d'arthrites ou de maladies rhumatismales (arthrose digitale, lupus érythémateux disséminé, fibromyalgie, goutte, spondylarthrite périphérique, *etc.*) (10,11). Selon Arnett *et al.* leur sensibilité se situe entre 91-94% et leur spécificité est de 89% (10).

Les critères retenus sont au nombre de 7 et sont les suivants :

- 1) Dérouillage matinal des articulations d'une durée d'au moins 1h avant de constater une amélioration significative,
- 2) Synovite objectivée par un rhumatologue sur au moins 3 articulations parmi celles citées : IPP, genoux, chevilles, MTP,
- 3) Présence d'au moins une synovite au niveau des mains, celle-ci touchant les IPP, les MCP, ou les poignets,
- 4) Atteinte symétrique,
- 5) Présence de nodules rhumatoïdes,
- 6) Positivité de la sérologie du facteur rhumatoïde (FR),

- 7) Présence d'érosions radiographiques et/ou d'ostéopénie périarticulaire au niveau des articulations de la main ou du poignet.

Pour qu'un patient soit considéré comme souffrant de la PR, les critères 1 à 4 doivent avoir été présents au moins 6 semaines. La PR se définit par la présence d'au moins 4 de ces critères (10).

3.2.1.2. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde – ACR/EULAR 2010

Les critères ARA de 1987 ont été remis en question en raison de leur manque de sensibilité, particulièrement au stade précoce de la maladie (11). L'objectif de cette nouvelle série de critères était de permettre un diagnostic précoce de la PR et d'en évaluer le pronostic, notamment en prenant en compte la sérologie anti-CCP qui est reconnue comme étant un marqueur d'agressivité de la maladie (11). En effet, les anti-CCP présentent l'avantage d'être présents plusieurs années avant que l'on puisse observer tout signe clinique chez un patient atteint de PR (7).

Le diagnostic précoce de la PR permet d'éviter que des dommages structuraux irréversibles n'apparaissent, ces derniers signant généralement un stade tardif de la maladie.

De plus, le traitement au stade précoce de la PR permettrait d'obtenir de meilleurs résultats dans le contrôle de cette maladie, et d'atteindre rapidement la rémission (12). Ainsi, dès le diagnostic de PR posé, l'initiation d'un traitement par DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), et notamment le méthotrexate, permettra de limiter la destruction articulaire et le retentissement fonctionnel (7,11).

Les critères ACR/EULAR de 2010 s'appliquent à une population cible, définie comme ayant au moins une articulation touchée par une synovite clinique, celle-ci ne pouvant être expliquée par l'intervention d'autres pathologies.

Ces critères sont classés en 4 catégories qui sont : le type d'atteinte articulaire, les sérologies, les marqueurs de l'inflammation et la durée de la ou des synovite(s).

Ils sont énumérés dans la figure 6.

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Figure 6. Critères ACR/EULAR 2010 d'après Aletaha *et al.*(7)

Le diagnostic de PR est posé si le score total est supérieur ou égal à 6.

Ce sont donc les critères ACR/EULAR 2010 qui sont utilisés dans la pratique courante par les rhumatologues car ils semblent permettre une meilleure identification des patients requérant un traitement par MTX (12).

3.2.2. Les explorations complémentaires

3.2.2.1. Radiographies

Le délai d'apparition de signes radiographiques est de 6 mois à 1 an après le début des symptômes en l'absence de traitement adapté. Ainsi, des clichés normaux ne permettent pas d'écarter la possibilité d'être confronté à un patient atteint de PR. C'est pourquoi il est nécessaire de faire pratiquer régulièrement des radiographies des mains, poignets, pieds de face et de trois quarts au cours des 2 premières années d'évolution de la maladie (figure 7).



Figure 7. Aspects radiographiques de la polyarthrite rhumatoïde(1)

Sur ces clichés, 2 types d'atteinte sont recherchées : érosive et chondrolytique (pincement articulaire signant l'atteinte du cartilage).

3.2.2.2. Examens biologiques

Outre les dosages de la VS et de la CRP qui sont utiles pour évaluer le degré d'inflammation systémique, c'est la recherche d'autoanticorps qui va contribuer au diagnostic. Ainsi, seront mesurés les taux de FR, d'anti-CCP, et des anticorps anti-nucléaires.

Le facteur rhumatoïde est une immunoglobuline (Ig) de type M, qui est dirigée contre les IgG humaines. Sa recherche peut faire appel à plusieurs techniques (tests d'agglutination comme le test au latex et la réaction de Waaler-Rose ; néphélométrie ; ELISA).

Lorsque le FR est positif dès le début de la maladie, cela signifie que la PR est potentiellement de mauvais pronostic. En revanche, la seule présence des FR ne suffit pas à affirmer le diagnostic de la PR. Sa spécificité est de 75-85% et sa sensibilité de 70-80%.

Les anti-CCP sont intéressants pour le diagnostic de la PR à un stade peu évolué. Leur positivité permet d'affirmer le diagnostic de PR avec une spécificité supérieure à 95%. Cependant, ils peuvent également être retrouvés dans d'autres pathologies inflammatoires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren et le rhumatisme

psoriasique. En cas de positivité des anti-CCP, la PR est considérée comme pouvant évoluer vers une forme très érosive.

Ces autoanticorps sont détectés chez 50% des sujets atteints de PR débutante.

4. Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge de la PR ne cesse d'évoluer depuis les vingt dernières années grâce, notamment, à l'apparition de thérapies ciblées appelées « biomédicaments ». En effet, la meilleure compréhension de la physiopathologie de la PR a conduit à l'émergence de nombreuses molécules aux mécanismes d'action très spécifiques. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont ainsi régulièrement mises à jour.

4.1. Objectifs thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique de la PR doit être la plus précoce possible. En effet, il existe une fenêtre thérapeutique étroite pendant laquelle les traitements (DMARDs conventionnels et biologiques) ont le plus de chance d'être efficaces.

Selon les recommandations de l'EULAR en 2016, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission durable ($\text{DAS } 28 < 2,6$), ou une faible activité de la maladie ($\text{DAS } 28 < 3,2$) afin d'éviter l'apparition d'une atteinte structurale (érosions), de déformations responsables d'une limitation fonctionnelle pour les PR anciennes. Cette approche est dite « treat-to-target », c'est-à-dire traiter jusqu'à atteindre la cible thérapeutique (13).

4.2. Traitements symptomatiques

4.2.1. Antalgiques

En cas de poussée inflammatoire, un repos strict du patient est évidemment préconisé. Il est possible de recourir aux antalgiques de niveau I ou aux associations de niveau II en cas de douleurs persistantes. L'utilisation des morphiniques doit rester exceptionnelle.

4.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) peuvent également être prescrits. Cependant, les toxicités rénale et digestive engendrées par cette classe médicamenteuse impose une surveillance étroite du patient.

4.2.3. Glucocorticoïdes

La corticothérapie ne doit être proposée qu'en alternative ou en complément à d'autres traitements dans le cas de PR invalidante et insuffisamment contrôlée par les AINS. La posologie n'excède pas 0,2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Elle est avant tout proposée au début de la maladie dans l'attente de l'efficacité des DMARDs et sa durée ne doit pas excéder 6 mois, ou en cas de poussée dans la phase d'état.

4.3. *Traitements de fond*

4.3.1. DMARDs conventionnels

Les recommandations de la SFR de 2014 et de l'EULAR de 2016 évoquent les lignes successives de traitement envisagées dans la PR. Ainsi, il est recommandé d'utiliser le méthotrexate (MTX) en première ligne des DMARDs (6,13). Le dosage optimal du MTX doit être obtenu en 4 à 8 semaines. Dans le cas de patients intolérants au MTX, ou pour lesquels ce traitement est contre-indiqué, le léflunomide (LFN) ou la sulfasalazine (SFZ) sont de bonnes alternatives.

4.3.2. DMARDs biologiques ou biomédicaments

Les biomédicaments sont un groupe de médicaments issus de l'évolution des connaissances dans la physiopathologie de la PR. En effet, ces molécules vont soit cibler une cytokine pro-inflammatoire en particulier le $TNF\alpha$, l'IL-6 ou l'IL-1, dans sa forme soluble ou le récepteur qui fixe cette cytokine, soit empêcher spécifiquement la co-stimulation entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T (CTLA4-Ig), ou enfin elles peuvent agir en déplaçant certaines populations lymphocytaires B (anti-CD20). Ainsi, les biomédicaments diffèrent entre elles par leur mécanisme d'action.

Le Tableau 1 reprend l'ensemble des biomédicaments actuellement disponibles, classe par classe :

- La première classe regroupe les bloqueurs du TNF et comprend 5 molécules : infliximab (Rémicade[®], Inflectra[®]), adalimumab (Humira[®]), etanercept (Enbrel[®], Benepali[®]), golimumab (Simponi[®]) et certolizumab (Cimzia[®]). L'infliximab est la seule molécule qui est injectée par voie intraveineuse (IV). Les autres biothérapies appartenant à cette classe s'administrent par voie sous-cutanée (SC).
- La seconde classe est représentée par les anti-cytokines agissant sur le récepteur que sont le tocilizumab (Roactemra[®]), qui est un anti-IL6-R administré en IV ou en SC, et l'anakinra (Kineret[®]) qui est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 n'existant que sous la forme SC.
- Une troisième classe, appelée « inhibiteur de la co-stimulation », est représentée par une seule molécule qui est l'abatacept (Orencia[®]). C'est un CTLA-4 mimétique qui s'administre en IV ou en SC.
- Enfin, le rituximab (Mabthera[®]) est un anti-lymphocytaire (anti-CD20) administré en IV uniquement.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des biomédicaments disponibles classés selon leur mécanisme d'action

Classe	Mécanisme d'action	DCI Spécialité	Spécialité	Présentation	Composition	Posologie	Rythme administration	Voie d'administration
Anti TNF	Anti TNF	Infliximab	REMICADE® INFLECTRA®	FI 100 mg	Ac monoclonal chimérique murin / humain	- 3 mg/kg PR	S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	IV
		Adalimumab	HUMIRA®	Srg / Sty 40mg	Ac monoclonal humanisé	- 40 mg / injection	Toutes les 2 semaines	SC
		Etanercept	ENBREL® BENEPALI®	FI / Sty / Srg 10, 25 et 50 mg	Récepteur de fusion soluble TNF	- 25 mg x 2 / semaine ou 50 mg x 1 / semaine	1 / semaine	SC
		Certolizumab	CIMZIA®	Srg 200 mg	Fragment Fab d'Ac monoclonal humanisé anti TNF pégylé	- Dose de charge (Dc): 400 mg - Dose d'entretien (De): 200mg ou 400 mg	- Dc: S0, S2, S4 - De 200 mg toutes les 2 semaines / 400 mg toutes les 4 semaines	SC
		Golimumab	SIMPONI®	Srg / Sty 50 et 100 mg	Ac monoclonal humain	- Injection de 50 mg	1 fois par mois	SC
Anti cytokiniques	Antagoniste du Récepteur de l'IL1	Anakinra	KINERET®	Srg 100 mg	Protéine recombinante	- Injection de 100 mg	1 fois par jour	SC
	Antagoniste du Récepteur de l'IL6	Tocilizumab	ROACTEMRA®	FI à 20mg/mL / Srg 162 mg	Ac monoclonal humanisé	- SC: 162 mg 1 fois par semaine - IV: 8mg/kg toutes les 4 semaines (Dose max recommandée: 800mg)	- IV: S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines - SC: 1 / semaine	IV/SC
Inhibiteurs de la costimulation	CTLA-4 mimétique	Abatacept	ORENCIA®	FI 250mg / Srg ou Sty 125 mg	Protéine de fusion CTLA 4 / Ig	-IV: - < 60kg: 500 mg - 60-100kg: 750 mg - > 100kg: 1000 mg - SC: 125 mg +/- dose de charge IV (IV J0, SC J1)	- IV: S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines - SC: toutes les semaines	IV/SC
Anti Lymphocytaire	Anti CD20	Rituximab	MABTHERA®	FI 100 / 500 mg	Ac monoclonal chimérique	- 1000 mg par injection	- S0 et S2 - Réévaluation S24	IV

4.3.2.1. Effets indésirables des biomédicaments

Bien qu'ils représentent une révolution dans le traitement de la PR, les biomédicaments ne sont pas dénués de risques. En effet, ils sont responsables de nombreux effets indésirables dont certains sont communs à toutes les classes, alors que d'autres sont plus spécifiques à une classe donnée. Les deux principaux événements indésirables décrits sont la survenue d'infections sévères et l'augmentation du risque d'apparition de cancer (8,14,15).

Lors du traitement par biomédicament le patient s'expose à un risque infectieux plus important. En effet, les biothérapies peuvent favoriser l'apparition d'infections graves, dont la fréquence est plus élevée si elles sont associées à d'autres traitements immunosuppresseurs. Le risque infectieux est influencé par le profil du patient qui est plus ou moins favorable au développement d'infections, et notamment s'il existe ou non des comorbidités. C'est pourquoi le rhumatologue devra porter une attention particulière aux antécédents d'infections récurrentes ou chroniques du patient chez qui il veut instaurer un biomédicament. La survenue d'une infection pendant le traitement impose l'arrêt de celui-ci jusqu'à la guérison du processus infectieux.

Les sérologies effectuées lors du bilan pré-biothérapie, ainsi que l'IDR (Intradermoréaction) ou le QuantiFERON sont des éléments essentiels puisqu'ils déterminent si le patient a été infecté par le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) ou le bacille de la tuberculose. Les biomédicaments peuvent être responsables d'une réactivation de ces infections

Les biomédicaments, quelle que soit leur classe, semblent également être responsables d'une augmentation du risque de néoplasie. Il s'agit essentiellement de la survenue de lymphomes et de cancers cutanés (carcinomes basocellulaires et épidermoïdes) alors que le risque de néoplasie solide ne semble pas supérieur à celui observé dans la PR ne recevant pas de biomédicament. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'instaurer de biomédicament pour tout patient atteint, ou ayant été atteint, d'un cancer dans les 5 dernières années. Une exception existe cependant pour les cancers cutanés (hors mélanome) pour lesquels une exérèse complète a été réalisée (8). D'une façon générale, la décision est prise au cas par

cas en collaboration étroite avec le spécialiste d'organe (dermatologue) et/ou l'oncologue.

4.3.2.2. Contre-indications et précautions d'emploi des biomédicaments

Les contre-indications formelles au traitement par biomédicament sont peu nombreuses : l'hypersensibilité au principe actif, ou à l'un des excipients rentrant dans la composition du biomédicament, et les infections sévères et incontrôlées (sepsis, infections opportunistes).

Cependant, de nombreuses précautions d'emploi sont à prendre en considération. Celles-ci découlent des effets indésirables cités précédemment.

4.3.2.3. Le bilan pré-thérapeutique

Avant toute instauration d'un biomédicament, le patient est soumis à un bilan complet afin de déterminer s'il est éligible au traitement. Le bilan pré-biothérapie est basé sur l'interrogatoire du malade et la réalisation d'examens complémentaires. Ce bilan est décrit dans les fiches pratiques et les recommandations disponibles sur le site du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) (16).

En premier lieu, l'interrogatoire du patient permet de s'assurer de l'absence d'antécédent personnel ou familial de :

- Cancer solide, hémopathie ou lymphome,
- Tuberculose ou de contact avec un patient atteint de cette pathologie,
- Sclérose en plaque, neuropathie démyélinisante, ou névrite optique,
- Infection sévère, chronique et/ou récidivante,
- Affection prénéoplasique,
- Autres maladies auto-immunes (lupus, vascularite, hépatite),
- Maladies pulmonaires : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), asthme, pneumopathie interstitielle,
- Signes d'insuffisance cardiaque, dyspnée,
- Vaccination récente au moyen de vaccins vivant type fièvre jaune ou Bacille de Calmette et Guérin (BCG),

- Grossesse, désir de grossesse,

Puis, un examen clinique est réalisé afin de confirmer les informations obtenues par l'interrogatoire. Ainsi, la clinique doit permettre d'éliminer tout signe de fièvre, d'infection, de confirmer l'absence d'adénopathie, de signes de néoplasie et/ou hémopathie, d'insuffisance cardiaque, d'auto-immunité, d'affection démyélinisante ou broncho-pulmonaire, et enfin d'HTA (Hypertension Artérielle).

Dans un troisième temps, le rhumatologue veillera à ce que les vaccinations soient à jour et proposera la vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été réalisée dans les 3 à 5 ans, et celle de la grippe saisonnière.

Des examens complémentaires sont réalisés :

- L'hémogramme afin de vérifier l'absence de cytopénie,
- Les sérologies du VHB, de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH) pour s'assurer que le patient ne souffre pas d'infection virale chronique active,
- L'électrophorèse des protéines sériques ne montrant ni gammapathie monoclonale, ni hypogammaglobulinémie,
- Les transaminases afin de vérifier l'absence de cytolysé hépatique,
- Les anticorps anti-nucléaires, et en cas de positivité des anticorps plus spécifiques,
- Une radiographie du thorax,
- Une IDR à la tuberculine (Tubertest®) ou un QuantiFERON® sera réalisé(e) pour contrôler que le patient ne souffre pas de tuberculose ou n'a pas été en contact avec celle-ci.

Si l'ensemble de ces éléments est réuni, le terrain du patient est considéré comme favorable à l'instauration d'une biomédication. En revanche, si l'un de ces éléments est manquant, la conduite à tenir sera revue au cas par cas par le rhumatologue.

4.3.2.4. Surveillance de l'injection du biomédication

Immédiatement après la perfusion ou l'injection d'un biomédication, le rhumatologue doit s'assurer de l'absence de réaction allergique ou

d'hypersensibilité. Celles-ci peuvent se manifester par la présence de céphalées, d'hypertension ou d'hypotension, de nausées, de rougeurs, d'urticaire, de toux, *etc.* Dans le cas d'une réaction peu importante, la perfusion est arrêtée et une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes pourra être proposée lors des prochaines cures. En revanche, la survenue d'un choc anaphylactique doit faire interrompre la perfusion immédiatement et remettre en question la poursuite du traitement.

4.4. Suivi du patient

Le suivi des scores cliniques tels le DAS 28 (VS) et le DAS 28 (CRP) permettent d'évaluer l'efficacité du biomédicament. Ces scores se calculent en prenant en compte l'activité de la maladie cotée par le patient sur une échelle de 1 à 10 (EVA), le nombre d'articulations douloureuses (/28), le nombre d'articulations gonflées (/28), et enfin la valeur de la VS ou de la CRP. Rappelons que selon les recommandations de l'EULAR datant de 2016, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission durable (DAS 28 < 2,6), ou une faible activité de la maladie (DAS 28 < 3,2) selon l'ancienneté du rhumatisme (13).

Le CRI recommande un suivi radiographique et échographique des mains et des pieds à un an afin d'évaluer la progression structurale de la maladie (8).

Avant chaque perfusion, le rhumatologue demandera au patient de faire des analyses de sang comprenant au minimum un hémogramme, une VS, une CRP, les transaminases, ainsi que la clairance de la créatinine. Ce bilan sera adapté au cas par cas selon les comorbidités propres au patient, et le biomédicament qui lui a été prescrit.

Le rhumatologue s'assure également de l'absence de survenue d'évènement infectieux intercurrent (bactérien ou viral), de symptômes pouvant faire évoquer une néoplasie ou une hémopathie. Il interroge le patient au sujet de la tolérance et de l'efficacité ressenties, ainsi que sur l'évolution de la durée du dérouillage matinal, du nombre de réveils nocturnes, des douleurs et de la fatigue. Il vérifie régulièrement que les vaccins sont à jour, ainsi que les consultations chez les spécialistes (dermatologue, chirurgien-dentiste, gynécologue).

4.5. *L'algorithme thérapeutique*

La stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la PR a été le fruit de recommandations de plusieurs sociétés savantes, notamment de l'EULAR et de la SFR.

L'EULAR a émis une série de recommandations en 2010, qui ont été successivement mises à jour en 2013, puis en 2016. Elles se composent de 4 principes généraux et 12 recommandations.

La SFR a également élaboré une série de recommandations en 2014, se composant cette fois de 3 principes généraux et de 15 recommandations.

Les principes généraux insistent sur le fait que le patient atteint de PR doit être un acteur central dans les décisions thérapeutiques. C'est pourquoi, le rhumatologue est chargé de lui fournir des informations sur sa maladie, les risques, les traitements envisagés, *etc.* afin de permettre une discussion patient/soignant (6,13). De plus, il est rappelé que le choix du traitement devra se faire au regard de l'activité de la maladie, de la progression des dommages structuraux, des comorbidités propres au patient, et des risques inhérents à l'initiation de ce dernier. L'EULAR et la SFR insistent sur le fait que le rhumatologue doit être l'interlocuteur privilégié des patients atteints de PR de par ses compétences, notamment en ce qui concerne le recours aux DMARDs. Le médecin traitant joue également un rôle crucial dans le suivi du patient en lien avec le rhumatologue. Enfin, la considération des coûts individuels, médicaux, et sociaux, engendrés par la PR doivent retenir l'attention du rhumatologue lors des choix thérapeutiques qu'il sera amené à faire (6,13).

La prise en charge du patient se veut globale et doit allier les traitements médicamenteux, l'éducation thérapeutique, le management des comorbidités, un soutien psychologique, le recours à une assistance sociale et à la chirurgie si cela s'avère nécessaire (6).

Un algorithme décisionnel permettant de prioriser les lignes de traitement entre elles a été fourni par l'EULAR : il apparaît dans la figure 8.

La nécessité de traiter la PR dès son diagnostic au moyen de DMARDs est mise en exergue. Le traitement mis en place doit permettre au patient d'atteindre le stade de rémission, notamment dans le cas de patients naïfs de DMARDs, ou une faible activité pour les patients en échec des thérapies précédentes. Un délai de 3 à 6

mois est suffisant pour observer une amélioration dans le cas d'une thérapie efficace. C'est pourquoi il est essentiel d'effectuer une surveillance rapprochée (tous les 1 à 3 mois) des patients atteints de PR afin de pouvoir ajuster le traitement (6,13).

4.5.1. Première ligne de traitement (Phase 1)

Comme le montre la figure 8, le MTX joue un rôle central dans la prise en charge de la PR. En effet, l'EULAR et la SFR recommandent le MTX comme première ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique (6,13). Le MTX présente l'avantage d'être bien toléré, efficace, peu coûteux, et de disposer de dosages et de voies d'administration adaptables au cas par cas. La posologie habituelle se situe entre 15 et 30 mg par semaine (13).

Lorsqu'un patient atteint de PR présente une contre-indication ou une intolérance au MTX, 2 alternatives existent : le léflunomide (LFN) (20 mg/jour) et la sulfasalazine (SFZ) (3g/jour). Ces 3 traitements représentent les DMARDs synthétiques dits conventionnels (6,13).

Enfin, le recours aux glucocorticoïdes (GC) peut s'avérer nécessaire lors de l'initiation ou lors de la rotation de ces thérapies entre elles jusqu'à ce que l'effet escompté soit atteint. Cependant, la dose doit être réduite aussi rapidement que l'état clinique le permet, dans un intervalle allant de 3 à 6 mois (6,13).

4.5.2. Deuxième ligne de traitement (Phase 2)

Si le contrôle de la maladie n'est pas obtenu au bout de 3 à 6 mois de traitement par DMARDs synthétiques, une 2^{ème} ligne de traitement peut être envisagée (Phase 2).

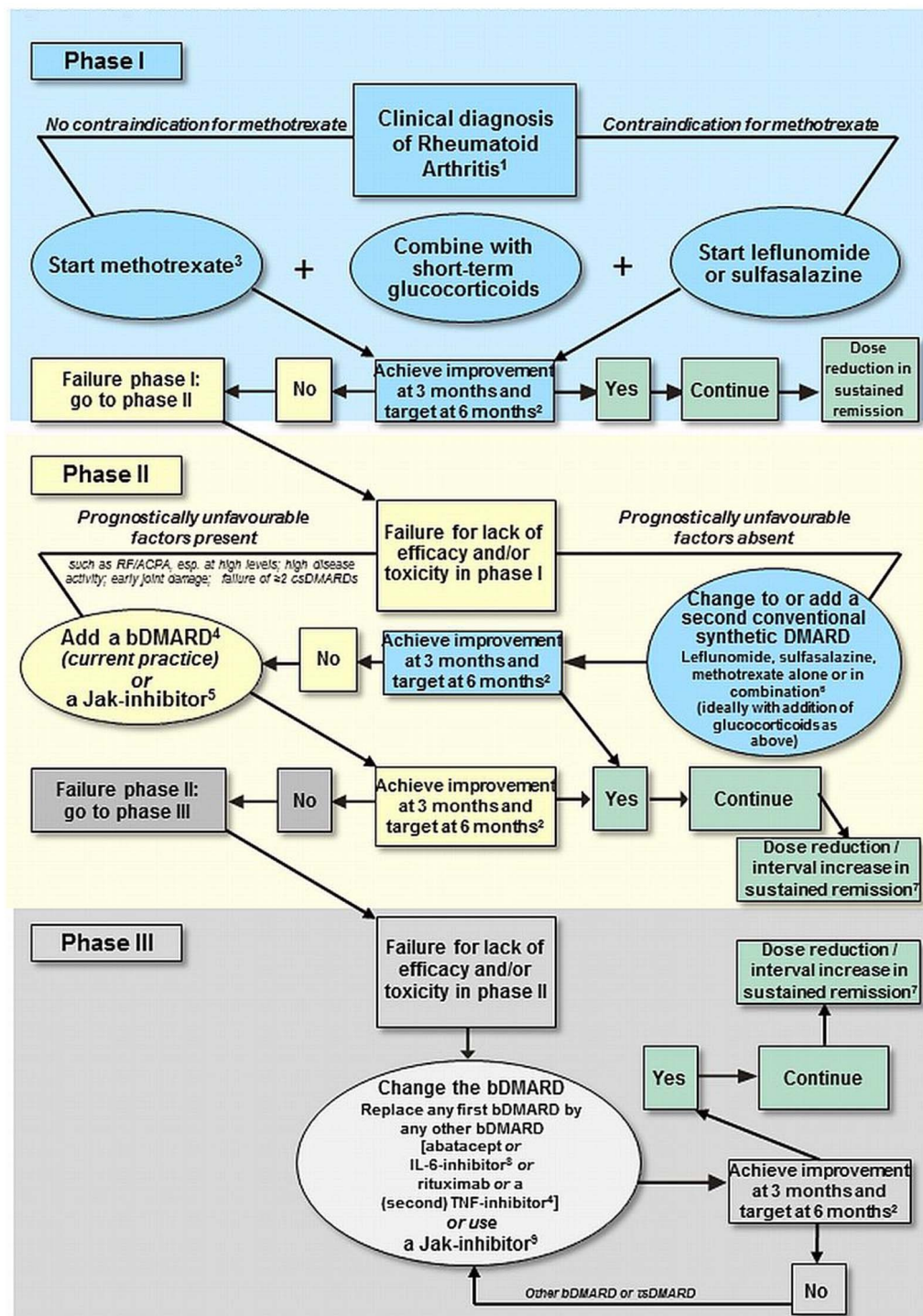
Deux stratégies sont proposées :

- La première concerne les patients n'ayant pas de facteurs de mauvais pronostic. Elle consiste en une rotation entre MTX, SFZ et LFN, ou le recours à une triple association MTX/SFZ/hydroxychloroquine
- La seconde concerne les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic et consiste en l'association d'un biomédicament (DMARD biologique) et d'un DMARD synthétique, préférentiellement le MTX. Le biomédicament choisi

peut être un anti-TNF, l'abatacept ou le tocilizumab. Les biothérapies sont considérées comme équivalentes en termes d'efficacité et de sécurité si bien qu'aucune hiérarchie n'existe entre elles. Cependant, les anti-TNF sont souvent privilégiés lors de la prescription d'une première biothérapie en raison du recul dont nous disposons. Enfin, lorsque l'utilisation concomitante d'un biomédicament et d'un DMARD synthétique n'est pas envisageable, l'instauration d'un traitement par tocilizumab est privilégiée car c'est la seule biothérapie dont l'efficacité en monothérapie est équivalente à celle de l'association tocilizumab/MTX (6,13).

4.5.3. Troisième ligne de traitement (Phase 3)

Si la phase 2 ne permet toujours pas d'atteindre la rémission ou une faible activité de la maladie au bout de 3 à 6 mois, une 3^{ème} ligne de traitement sera considérée (Phase 3) et consiste en une rotation des biomédicaments cités précédemment ou en l'initiation du rituximab qui ne peut être proposé qu'après échec d'un premier biomédicament. L'échec à un premier anti-TNF n'empêche pas le recours à un second anti-TNF. Il est également possible d'opter pour une biothérapie possédant un mécanisme d'action différent (6,13). Le choix dépendra de la nature de l'échec (primaire ou secondaire) ou de l'apparition d'un effet secondaire.



¹2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. ²The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. ³Methotrexate should be part of the first treatment strategy¹⁰; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. ⁴TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. ⁵Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). ⁶The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. ⁷Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. ⁸Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. ⁹Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

Figure 8. Algorithme basé sur les recommandations de l'EULAR de 2016 (13)

4.6. *Impact des comorbidités sur la mise en place d'un biomédicament, le choix de la molécule et le suivi du patient*

La PR est responsable de l'augmentation du risque d'atteinte concomitante par d'autres pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose ou la survenue d'infection. L'étude COMORA, menée par Dougados *et al.*, a permis de mesurer la prévalence de certaines comorbidités sur un échantillon de 3 920 patients atteints de PR, et provenant de 17 pays à travers le monde (17). Les résultats montrent que la dépression arrive en première position avec une prévalence de 15%, suivie par l'asthme ($p = 6,6\%$), puis les atteintes cardiovasculaires tels que l'IDM ou l'AVC ($p = 6\%$), les cancer solides (en excluant les cancers basocellulaires) ($p = 4,5\%$), et enfin la BPCO ($p = 3,5\%$). Cette étude montre également une grande variabilité des prévalences citées ci-dessus parmi les pays qui y ont participé. Enfin, il a été estimé qu'en moyenne un patient souffrant de PR est atteint de 1,6 comorbidités (17). Michaud *et al.* ont effectué une revue de la littérature mettant en évidence l'effet d'un certain nombre de comorbidités sur la PR et son traitement (18).

Ces comorbidités vont influencer l'orientation thérapeutique, l'atteinte de l'objectif thérapeutique (rémission, faible activité de la maladie), la qualité de vie du patient et le pronostic de sa PR, c'est pourquoi le rhumatologue doit s'assurer de leur prise en charge selon les recommandations en vigueur (18,19).

4.6.1. Risque infectieux

Le sur-risque d'infections bactériennes, opportunistes, fongiques, et virales chez les patients souffrant de PR semble être corrélé à divers paramètres : le nombre et la nature des comorbidités observées chez ces patients, les antécédents d'infections sévères, l'âge (> 60 ans), la valeur de la VS, les manifestations extra-articulaires de la PR, et l'existence d'un traitement par GC et/ou anti-TNF α (18). Des pathologies telles que le diabète, la BPCO, les atteintes rénales, les maladies cardiovasculaires, ou encore l'alcoolisme influencent particulièrement ce risque (20,21).

En ce qui concerne les anti-TNF, le sur-risque infectieux engendré semble être globalement plus élevé par rapport aux patients traités par DMARDs synthétiques tel que le MTX par exemple (22,23). Toutefois, les données relatives à ce sujet semblent discordantes (24). En effet, des études montrent que le risque d'infections

sévères semble être équivalent lorsqu'on compare une cohorte de patients traités par anti-TNF *versus* une cohorte traitée par MTX (24–26). Le risque de survenue d'une infection sévère semble particulièrement accru lors des 6 premiers mois de traitement (26).

Si l'on s'intéresse aux autres biothérapies disponibles, le rituximab semble également être responsable d'une augmentation du risque infectieux (27). En revanche, une étude française, menée par Pers *et al.*, indique que le TCZ n'engendre pas de sur-risque infectieux (28). Enfin, en ce qui concerne l'abatacept, peu d'études spécifiques existent. Ainsi, il paraît indispensable de poursuivre les recherches sur ce sujet.

4.6.2. Diabète

La prévalence du diabète à l'initiation d'un biomédicament se situe entre 5 et 10%. La PR constitue un facteur de risque de diabète (HR = 1,5).

D'après Dessein *et al.*, plusieurs facteurs contribuent à l'insulino-résistance dans la PR tels que l'obésité abdominale, l'inflammation (notamment une élévation importante de la CRP), la corticothérapie, et enfin l'HTA et ses traitements (29).

Cependant, les biothérapies semblent exercer un rôle bénéfique sur l'insulino-résistance. En effet, plusieurs études montrent une tendance à une restauration de l'insulino-sensibilité chez des patients atteints de PR traités par anti-TNF, l'abatacept, ou encore le tocilizumab (30–32).

Ainsi, le rhumatologue devra prendre en compte les facteurs de risque pouvant contribuer à l'insulino-résistance, et veillera à équilibrer le diabète de ses patients atteints de PR, tout en étant conscient de l'effet des biothérapies sur l'insuline.

4.6.3. Pathologies broncho-pulmonaires

4.6.3.1. Dilatation des bronches

Parmi les patients atteints de PR, la prévalence des broncheectasies, aussi appelée dilatation des bronches (DDB), est estimée entre 2 et 3% (33). Celle-ci peut être préexistante à la PR (infections chroniques) ou en être une évolution. Un patient atteint à la fois de PR et de DDB présentera une augmentation de la sensibilité aux

infections pulmonaires, ainsi que de la mortalité (33). La majoration du risque infectieux sera exacerbée par les traitements par GC et/ou biomédicament.

Dans ce contexte, plusieurs mesures peuvent être proposées : une antibioprophylaxie, une vaccination contre le pneumocoque et la grippe saisonnière, et enfin l'arrêt du tabac (33).

4.6.3.2. BPCO/asthme

La physiopathologie de l'asthme et de la BPCO implique des cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6 (34). Il semble que le traitement par biothérapie n'aggrave pas la BPCO ou l'asthme chez les patients atteints de PR comme cela est suggéré par Weizman *et al.* au sujet de l'etanercept (35).

4.6.3.3. Pneumopathies interstitielles diffuses

La prévalence de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) varie de 1 à 58% chez les patients atteints de PR. La PID peut résulter d'une manifestation extra-articulaire de la PR, mais elle peut tout à fait être une pathologie indépendante également. Les DMARDs peuvent être responsables d'une induction ou d'une exacerbation d'une PID préexistante. Cela a par exemple été observé dans le cas de patients traités par MTX, LFN, anti-TNF, rituximab ou tocilizumab. De plus, certaines biothérapies (RTX, TCZ) ont parfois été à l'origine de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'issue fatale (36,37).

Ainsi, le rhumatologue doit s'assurer de l'absence de PID avant toute initiation de DMARDs classiques et biologiques par un examen clinique et/ou une radiographie avec confirmation par TDM. Le rhumatologue sera en lien étroit avec le pneumologue afin de déterminer l'étendue de la PID, les facteurs de risque de progression sous biothérapie, et doit mesurer la possibilité d'infection grave si une DDB est associée. Enfin, il devra sensibiliser son patient à la réalisation de vaccinations.

4.6.4. Diverticulose, diverticulite

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme responsables de perforations gastro-intestinales chez les patients atteints de PR, à savoir les antécédents de diverticulite, les traitements par GC (seul ou associé aux DMARD) ou par AINS, l'âge (> 65 ans), et le nombre de comorbidités associées (38). En revanche, aucun

sur-risque n'a été mis en évidence lors du traitement de ces patients par DMARDs classiques ou par anti-TNF ainsi qu'en cas d'antécédent de diverticulose (38,39).

Lorsqu'un patient atteint de PR présente de tels antécédents, le rhumatologue tente d'éviter toute surinfection en équilibrant le diabète par exemple. Pour éviter toute perforation, il est recommandé de ne pas prescrire de GC et/ou d'AINS. Le rhumatologue dispose d'un certain nombre de traitements comme le MTX, l'ABA, ou le RTX pour traiter les patients atteints de PR ayant pour antécédents des épisodes de diverticulite. Cependant, il restera prudent avec le TCZ et ne le prescrira qu'en cas de chirurgie de résection sigmoïdienne (39).

4.6.5. Risque cardiovasculaire

La PR a pour conséquence une augmentation du risque cardiovasculaire (IDM, AVC, IC) due, entre autre, à l'inflammation systémique qu'elle génère (18,40–42). Ce risque serait influencé par la durée de la maladie cardiovasculaire (> 10 ans), la séropositivité pour le FR ou les anti-CCP, et la présence de manifestations extra-articulaires. Peters *et al.* ont émis une série de recommandations relatives au management de ce type de patient. Il est ainsi recommandé de contrôler l'activité de la PR pour diminuer ce risque, mais également d'équilibrer les traitements du diabète ou de dyslipidémies éventuelles, et d'arrêter le tabac. La prescription d'AINS doit être évitée dans la mesure du possible, et celle des GC limitée à la plus faible posologie efficace (18,42).

En ce qui concerne le traitement par biomédicament, un avis cardiologique sera toujours demandé en cas de signes évocateurs d'insuffisance cardiaque (dyspnée, douleur thoracique, palpitations, *etc.*) ; l'initiation du traitement se fera avec prudence et nécessitera une surveillance clinique rapprochée. Le CRI recommande de ne pas initier de traitement par anti-TNF et rituximab chez les patients souffrants d'IC modérée à sévère (grade NYHA III et IV), et de l'envisager avec prudence pour les grades d'insuffisance cardiaque minime à légère (8).

4.6.6. Antécédents carcinologiques

4.6.6.1. Tumeurs solides

L'incidence du cancer est légèrement augmentée chez les patients atteints de PR avec un risque relatif (RR) estimé entre 1,0 et 1,08 (18). Les recommandations

concernant le traitement de patients atteints de PR ayant un antécédent de tumeur solide préconisent d'instaurer un biomédicament 5 ans après la fin du traitement anti-cancéreux. Les registres ne montrent pas de sur-risque de néoplasie solide ou de récurrence après traitement par biomédicament (en dehors des cancers cutanés et des mélanomes). Toutefois, si les données sont rassurantes pour les anti-TNF, le manque de recul vis-à-vis du TCZ ou de l'ABA oblige à une prudence lors de leur prescription. Le choix préférentiel s'orientera vers le RTX.

Le rhumatologue consultera le cancérologue afin d'évaluer les risques de récurrence sous biomédicament, et ils définiront en concertation avec le patient le choix de la molécule la plus adaptée (8).

4.6.6.2. Cancers cutanés non mélaniques

Le risque de récurrence de cancer dépend du phototype et du respect des mesures préventives. En cas de cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires dont l'exérèse est passée en peau saine, le traitement pourra être initié.

Le rhumatologue veille au contrôle dermatologique régulier (tous les 6 à 12 mois) de ses patients.

4.6.6.3. Mélanomes

Le risque de mélanome sous anti-TNF ne semble pas significatif selon les différents registres de l'EULAR. En ce qui concerne l'ABA et le TCZ, les données sont actuellement insuffisantes pour définir une conduite à tenir.

Il n'y a actuellement aucun consensus concernant le traitement des patients atteints de PR ayant pour antécédent un mélanome. Dans la pratique, peu de patients sont traités par biomédicament après antécédent de mélanome.

Une fois encore, la décision quant à la conduite à tenir se fera conjointement avec le dermatologue afin de définir le risque de récurrence en fonction des caractéristiques du mélanome et notamment de son extension (8).

4.6.6.4. Hémopathies

Les patients atteints de PR ayant un antécédent d'hémopathie tels qu'un lymphome, un myélome, une gammapathie monoclonale, un syndrome myéloprolifératif, une leucémie aiguë ou chronique, *etc.*, devront être traités avec beaucoup de précautions. En effet, la PR semble être responsable de l'augmentation des

hémopathies : un lien a notamment été établi entre la sévérité de la PR et le taux de lymphomes (RR entre 1,8 et 2,0) (18). De manière générale, les fiches du CRI recommandent que le choix de la biothérapie chez ce type de patient se fasse en concertation avec un hématologue. Si l'antécédent d'hémopathie date de moins de 5 ans, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par anti-TNF, ABA ou TCZ. En revanche, le RTX pourra être considéré. La balance bénéfice/risque devra toujours être mesurée (8).

4.6.7. Ostéoporose

L'ostéoporose est une comorbidité fréquente chez les patients atteints de PR qui est liée à l'activité de la maladie, le terrain, et surtout la corticothérapie prescrite dans ce cadre (43). Les biomédicaments ont généralement un effet favorable sur l'ostéoporose dans la mesure où ils visent à diminuer le recours aux GC et de par leurs mécanismes d'action. Fardellone *et al.* rapportent que le traitement par anti-TNF stabilise ou améliore la DMO (Densitométrie Osseuse) au niveau du rachis et des hanches (43). Toutefois ces résultats sont nuancés, notamment en ce qui concerne l'adalimumab dont les effets semblent plus dissociés (44). Ainsi, les biothérapies semblent avoir un effet variable sur les différents marqueurs du remodelage osseux. Certaines biothérapies sont reconnues comme ayant de potentiels effets bénéfiques : par exemple, les anti-cytokines (TCZ), ou bien l'ABA et le RTX (43).

4.7. Focus sur l'abatacept (Orencia®)

4.7.1. Mécanisme d'action

L'abatacept est une protéine de fusion couplant le CTLA4 à une Ig, qui agit en inhibant la co-stimulation (2^{ème} signal) entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). En effet, pour obtenir une stimulation complète des lymphocytes, 2 signaux sont nécessaires :

- Dans un premier temps, il se produit une reconnaissance de l'antigène *via* le récepteur du lymphocyte T (TCR) après présentation de celui-ci par les CPA.

- Puis intervient une liaison entre le CD28, présent à la surface du lymphocyte T, et les marqueurs CD80 et CD86 présents à la surface de la CPA. Ceci est à l'origine du phénomène de co-stimulation (15).

Ainsi, l'abatacept inhibe cette co-stimulation en se liant spécifiquement aux CD80 et CD86.

4.7.2. Indications

La monographie de L'abatacept stipule que cette molécule est indiquée, en association avec le MTX, dans « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) » (15).

Dans des cas exceptionnels, l'abatacept peut également être indiqué dans le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate » (15).

Enfin, l'Orencia® est également indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF. Dans cette indication, l'abatacept sera également associé au MTX (15).

4.7.3. Formes et présentations

Plusieurs présentations existent pour l'abatacept :

- Poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) (flacon de 250 mg) : forme réservée à l'usage hospitalier,
- Solution injectable en seringue ou stylo pré-rempli(e) de 125 mg, administrée par voie sous-cutanée. Cette forme est soumise à prescription initiale hospitalière annuelle et fait partie des médicaments d'exception.

4.7.4. Posologie

Conformément à la monographie Vidal®, 2 schémas posologiques existent pour l'Orencia® selon son mode d'administration (15).

Concernant la forme IV, la posologie varie selon le poids du patient :

- Pour les patients pesant moins de 60 kg, une posologie de 500 mg est appliquée,
- Pour les patients pesant entre 60 et 100 kg, une posologie de 750 mg est nécessaire,
- Enfin, pour les patients de plus de 100 kg, la posologie de 1 000 mg est recommandée.

Une fois reconstitué l'Orencia® s'administre en perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes.

Le schéma thérapeutique se déroule de la manière suivante : une première perfusion à S0, puis une injection aux semaines 2 et 4. Par la suite, l'Orencia® sera administré toutes les 4 semaines (15).

En ce qui concerne la forme SC, celle-ci présente une posologie et un schéma thérapeutique différents. En effet, l'Orencia® SC s'administre une fois par semaine à la dose de 125 mg quel que soit le poids du patient. L'initiation du traitement en sous cutanée peut être réalisée avec ou sans dose de charge IV. Lorsqu'une dose de charge IV est pratiquée, le patient doit s'injecter l'Orencia® SC dans les 24 heures suivant cette perfusion, puis il poursuivra par des injections hebdomadaires. Enfin, pour les patients passant de la forme IV à la forme SC, la première injection SC sera réalisée lors de la date prévue de la prochaine perfusion IV (15).

4.7.5. Contre-indications

Les contre-indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation,
- Infections sévères et incontrôlées (sepsis, infections opportunistes),
- Grossesse (15).

4.7.6. Mises en garde et précautions d'emploi

Plusieurs mises en garde et précautions d'emploi figurent dans la monographie (15). Les points suivants sont mentionnés et doivent faire l'objet d'une attention particulière des rhumatologues.

Des essais cliniques contrôlés *versus* placebo ont montré qu'il n'était pas recommandé d'associer l'Orencia® à un anti-TNF du fait de l'augmentation du risque d'infections sévères.

Des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés, survenant généralement après la première perfusion d'Orencia® certaines pouvant engager le pronostic vital. Celles-ci demeurent peu fréquentes, mais peuvent s'accroître au fil des cures. En cas de réaction allergique ou de choc anaphylactique, l'abatacept doit immédiatement être suspendu et un traitement approprié doit être entrepris. Une prémédication systématique par corticoïdes et antihistaminiques peut être un bon moyen de contrôle de ces réactions d'hypersensibilité lorsqu'elles sont modérées. En fonction de la sévérité de la réaction constatée, la poursuite du traitement par ce biomédicament sera discutée.

Des cas d'infections graves (sepsis, pneumonie par exemple) ont été rapportés, notamment lorsque l'abatacept est co-prescrit avec un autre traitement immunosuppresseur.

Avant toute initiation d'abatacept, un dépistage de la tuberculose et du virus de l'hépatite B sera réalisé. En effet, des cas de tuberculose et de réactivation du VHB ont été rapportés chez des patients traités par abatacept. Lorsqu'une tuberculose latente est découverte chez un patient, elle doit être traitée par antituberculeux avant toute instauration de la biothérapie.

Des essais contrôlés ont montré que la fréquence des tumeurs malignes chez les patients traités par Orencia® *versus* placebo est légèrement augmentée (1,4% vs 1,1%) (15).

Trois types de cancer semblent se distinguer : les lymphomes, les tumeurs mammaires, et les cancers cutanés. Le rhumatologue devra être vigilant et s'assurer notamment du contrôle régulier, par un dermatologue, de l'état de la peau du patient.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la fréquence de survenue d'infections sévères et de tumeurs malignes est augmentée. C'est donc chez ces patients qu'il conviendra d'être plus attentif.

En l'absence de données suffisantes, l'Orencia® est contre-indiqué en cas de grossesse. L'initiation de cette molécule impose l'instauration concomitante d'une contraception efficace. Pour toute patiente ayant un projet de grossesse, il sera nécessaire de respecter un délai de 14 semaines après la dernière perfusion d'Orencia®. De la même manière, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par abatacept et ce jusqu'à 14 semaines après la dernière perfusion (15,45).

4.7.7.Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans le RCP de l'Orencia® sont les suivants (15) :

- Infections des voies respiratoires (bronchites, trachéites, rhinites, etc.), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès, pneumonie, grippe, conjonctivites,
- Leucopénie,
- Atteintes du système nerveux caractérisées par l'apparition de céphalées, de vertiges, ou de paresthésies,
- Des cas d'hypertension, de flush, ou d'augmentation de la pression artérielle peuvent également survenir,
- Des effets indésirables gastro-intestinaux à type de diarrhées, nausées, ou de vomissements sont fréquents,
- Perturbation du bilan hépatique avec une augmentation des transaminases : aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT),
- Enfin, des troubles généraux tels l'asthénie, ou des réaction locales au site d'injection peuvent gêner le patient.

De plus, rappelons que ce biomédicament augmente, dans une moindre mesure, la fréquence d'apparition de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, et de papillomes cutanés.

4.8. Focus sur le tocilizumab (Roactemra®)

4.8.1. Mécanisme d'action

Le tocilizumab est un anti-IL6 : il agit en se liant de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (14).

4.8.2. Indications

Le tocilizumab relève des indications suivantes :

- « Traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX »,
- « Traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), »
- Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique et polyarticulaire (14).

Le tocilizumab présente l'avantage de pouvoir être utilisé soit en association avec le MTX, soit en monothérapie.

4.8.3. Formes et présentations

Deux présentations existent pour le tocilizumab :

- Solution à diluer pour perfusion IV sous forme de flacon de concentration égale à 20 mg/ml. Cette forme est réservée à l'usage hospitalier.
- Solution injectable par voie SC en seringue pré-remplie contenant 162 mg de principe actif. Cette forme est soumise à prescription initiale hospitalière annuelle et fait partie des médicaments d'exception.

4.8.4. Posologie

Comme l'Orencia®, on distingue 2 schémas posologiques différents selon le mode d'administration du Roactemra® (14).

Concernant la forme IV, la posologie est adaptée au poids du patients : elle est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Pour les patients de plus de 100 kg, il n'est pas recommandé de dépasser la dose de 800 mg.

La solution de Roactemra® s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure.

Le schéma thérapeutique du Roactemra® est identique à celui de l'Orencia® à savoir une perfusion réalisée à S0, puis 2 injections à S2 et à S4. Ensuite, les injections auront lieu toutes les 4 semaines (14).

Des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas notamment lors de l'apparition de perturbations du bilan hépatique (augmentation des ASAT et ALAT), ou en cas de thrombopénie ou de neutropénie (14).

En ce qui concerne la forme SC, la posologie est cette fois indépendante du poids : elle est d'une injection de 162 mg de tocilizumab par semaine. Une dose de charge IV peut éventuellement être administrée : dans ce cas, la première injection sous-cutanée aura lieu dans les 24 heures suivant la dose de charge. Ensuite le patient s'injectera le Roactemra® de manière hebdomadaire. Enfin, lors du switch d'un patient de la forme IV à la forme SC, la première injection SC aura lieu lors de la prochaine date prévue de la perfusion IV (14).

4.8.5. Contre-indications

Les contre-indications au Roactemra® sont identiques à celles mentionnées pour l'Orencia® (14).

4.8.6. Mises en garde et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions d'emploi concernant le Roactemra® sont les mêmes que celles mentionnées pour l'Orencia®, et que pour tout biomédicament en général. En effet, les risques d'infections sévères, d'affections malignes, et d'hypersensibilité du Roactemra® sont en tous points similaires à ceux observés pour l'Orencia®, et leur prise en charge sera identique (14).

Il se dégage cependant quelques particularités détaillées ci-dessous.

Le RCP du Roactemra® mentionne un risque accru de perforation diverticulaire chez les patients traités par cette biothérapie. Le rhumatologue devra donc être prudent

en cas d'antécédent de diverticulite ou d'ulcération intestinale chez un patient pour qui il envisage de débiter ce traitement (14).

Le Roactemra® est fréquemment à l'origine de perturbations du bilan hépatique et notamment d'augmentations intermittentes ou transitoires, légères à modérées, des transaminases (ASAT et/ou ALAT) (14). Cet effet indésirable est d'autant plus marqué lorsque cette biothérapie est associée au MTX. Ainsi, le rhumatologue consultera les antécédents de son patient afin de s'assurer de l'absence de pathologie hépatique active ou d'insuffisance hépatique. Un contrôle régulier (toutes les 4 à 8 semaines) est indispensable afin de permettre une adaptation posologique si cela s'avère nécessaire.

Le traitement par Roactemra® peut avoir un effet néfaste sur le plan hématologique en entraînant des thrombopénies et/ou des leucopénies (14). Comme le bilan hépatique, la NFS (Numération Formule Sanguine) sera réalisée à intervalles réguliers (4 à 8 semaines) afin de s'assurer de l'absence d'anomalie ou d'adapter la posologie en cas de besoin.

Le tocilizumab est impliqué dans l'augmentation de certains paramètres lipidiques tels que le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, et les triglycérides (14). Toutefois, le risque athérogène ne semble pas modifié, et ces élévations semblent répondre aux traitements hypolipémiants classiques. Un contrôle biologique régulier (toutes les 4 à 8 semaines) sera également nécessaire afin de faire le point sur le métabolisme lipidique et d'adapter le traitement en fonction des résultats.

Comme l'Orencia®, il n'est pas recommandé d'associer le Roactemra® à un anti-TNF ou d'autres traitements biologiques du fait du risque accru d'infections pour le patient.

Une contraception efficace doit être instaurée chez toute femme en âge de procréer chez qui le traitement par Roactemra® serait initié. Sauf nécessité absolue, il n'est pas recommandé de traiter une femme enceinte atteinte de PR par Roactemra®. En cas de désir de grossesse, un délai de 3 mois après la dernière perfusion est nécessaire avant de pouvoir concevoir. Enfin, il n'est pas recommandé d'allaiter durant un traitement par tocilizumab (8).

4.8.7. Effets indésirables

Les effets indésirables du Roactemra® sont sensiblement les mêmes que ceux retrouvés chez les patients traités par Orencia®. A ceux-là s'ajoutent l'hypercholestérolémie, l'augmentation des transaminases hépatiques, la prise de poids, et les risques de diverticulites et de gastrites (14).

4.9. *Polyarthrite rhumatoïde en rémission*

Lorsqu'un patient atteint l'état de rémission clinique, et après avoir progressivement réduit la dose de glucocorticoïdes jusqu'à son arrêt, il est possible d'envisager un allègement du traitement, qui est d'autant plus justifié si le biomédicament est couplé à un DMARD synthétique. Cette réduction peut être réalisée par le biais d'une diminution de dose ou bien par l'espacement des cures. Par ailleurs, pour 2 molécules, l'ABA et le TCZ, le passage de la voie IV à la voie SC peut être envisagé également lorsque la voie IV a été retenue initialement.

5. Rotation de la voie IV à la voie SC

L'abatacept et le tocilizumab, initialement conçus pour une administration IV, ont évolué vers une nouvelle formulation permettant l'injection SC. L'accès à la forme SC représente un confort et une amélioration de la qualité de vie du patient dans la mesure où cela lui permet de réaliser ses injections à domicile au lieu d'hospitalisations répétées en HDJ. De plus, il a été montré que les patients atteints de PR ont une large préférence pour l'administration SC par rapport à l'IV (46).

5.1. *Abatacept (ABA)*

L'ABA, sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie, a obtenu l'agrément aux collectivités le 01/04/2014, et est commercialisé depuis le 03/04/2014 (15). Les conclusions de la commission de la transparence au sujet de sa position dans la stratégie thérapeutique indiquent qu'elle est strictement identique à celle de l'ABA IV, et évaluent le service médical rendu comme important dans les indications de l'AMM (47).

En effet, plusieurs études de phase IIIb (ACQUIRE, ACCOMPAGNY, ALLOW, AMLPLE et ATTUNE) ont permis de comparer l'efficacité, la sécurité, la tolérance, l'immunogénécité, et la cinétique de la forme SC par rapport à la forme IV de l'ABA (48–52).

5.1.1. Dose fixe SC *versus* dose/poids IV

L'ABA SC est administré de manière hebdomadaire à la dose de 125 mg, alors que l'ABA IV présente une posologie dépendante du poids du patient, avec une administration toutes les 4 semaines. Ainsi, il était important de s'assurer que cette dose fixe d'ABA administrée une fois par semaine était équivalente à la dose/poids administrée toutes les 4 semaines. Cela a été prouvé à plusieurs reprises : les concentrations sériques obtenues après administration d'ABA par voie SC sont comparables à celles mesurées après administration IV (48,50,53).

5.1.2. Efficacité clinique

Les études suggèrent que l'efficacité clinique entre les 2 formes d'administration, IV et SC, de l'ABA est comparable. En effet, l'amélioration de l'activité de la maladie et de la fonction physique est jugée similaire entre les formes IV et SC à 6 mois (50). De plus, l'efficacité et la cinétique de la réponse de la forme SC semblent équivalentes à celle de la forme IV avec ou sans dose de charge IV (49,50,52). En ce qui concerne l'efficacité à long terme de la forme SC, l'étude ACQUIRE montre qu'elle se maintient à 32 mois et est comparable à celle obtenue *via* la forme IV (50).

L'étude ATTUNE, portant sur 123 patients, a évalué l'efficacité clinique lorsqu'un switch de la forme IV vers la forme SC a été opéré. Elle montre un maintien de l'efficacité clinique et fonctionnelle à 12 mois (48). Ces résultats ont toutefois été nuancés par Reggia *et al.* qui ont constaté une perte d'efficacité chez certains patients passés à la forme SC, avec pour conséquence un retour à la forme IV (54).

L'importance de la co-prescription de MTX, qui permettrait notamment de diminuer l'immunogénécité, a également fait l'objet d'investigations. L'étude ACCOMPAGNY montre que l'efficacité clinique et fonctionnelle est comparable entre les formes IV et SC de l'ABA lorsqu'il est co-prescrit avec le MTX ou en monothérapie (52).

Concernant l'efficacité de l'ABA SC en comparaison à d'autres DMARD biologiques, l'étude AMPLE démontre une efficacité comparable à 1 an entre l'adalimumab (anti-TNF) et l'ABA, en combinaison avec le MTX, et des cinétiques de réponses similaires entre ces 2 molécules. Enfin, cette même étude a permis d'objectiver une évolution comparable des scores radiographiques dans les 2 groupes de traitement (49).

5.1.3. Profil de sécurité de la forme SC

Le profil de sécurité de l'ABA SC a été établi en s'intéressant à plusieurs événements indésirables potentiels : la survenue d'infections sévères, d'événements auto-immuns, et l'apparition de cancer. Les résultats ont été obtenus en poolant les cohortes des études ACQUIRE, ALLOW, ACCOMPAGNY, et ATTUNE (48,50–53).

En ce qui concerne l'incidence des infections sévères, elle semble moins importante pour la forme SC de l'ABA que pour la forme IV. Les infections les plus fréquentes étaient les pneumopathies, les infections urinaires et gastro-intestinales (48,50–53).

Les manifestations auto-immunes avaient également une incidence moins importante chez les patients traités en SC, la plus fréquente d'entre elles étant le psoriasis.

Enfin, l'incidence des cancers (hors cancer cutané) observée dans les 2 groupes de traitement IV et SC était comparable (48,50–53).

Ces résultats sont également notés dans l'étude ATTUNE s'intéressant au switch de la forme IV à la forme SC (48).

Dans le profil de sécurité ont aussi été étudiées les réactions au site d'injection. En effet, celles-ci peuvent être à l'origine d'une mauvaise adhésion du patient, et doivent donc faire l'objet d'une attention particulière. Les réactions les plus fréquemment rencontrées lors de l'administration SC de l'ABA ont été la présence d'un érythème, d'hématomes, de douleurs ou de prurit. Cependant, ces réactions semblent intervenir seulement durant les 6 premiers mois de traitement, et sont généralement d'une intensité moyenne (53).

Enfin, comme le montre l'étude AMPLE, la sécurité de l'ABA SC est comparable à celle de l'adalimumab SC, avec des taux d'évènements indésirables, de cancers, et d'infections sévères tout à fait similaires (48,50–53).

5.1.4. L'immunogénécité

L'immunogénécité potentiellement induite par la forme SC d'une molécule est un élément majeur à prendre en compte puisqu'elle conditionnera l'efficacité clinique de la thérapie. Les études démontrent une immunogénécité comparable entre la forme IV et la forme SC de l'ABA. De plus, le switch de la forme IV à la forme SC ne semble pas particulièrement immunogène et réciproquement. Enfin, le MTX souvent prescrit pour contrebalancer cette possible immunogénécité, ne semble pas montrer d'intérêt pour la forme SC (49,51–54).

5.2. *Tocilizumab (TCZ)*

La mise à disposition du TCZ, sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie, est plus récente. Il a obtenu l'agrément aux collectivités le 30/04/2015, et est commercialisé depuis le 04/05/2015 (14). Les conclusions de la commission de la transparence au sujet de sa position dans la stratégie thérapeutique indiquent qu'elle est strictement identique à celle du TCZ IV, et évaluent le service médical rendu comme important dans les indications de l'AMM (55).

5.2.1. Dose fixe SC *versus* dose/poids IV

Plusieurs études ont été menées sur le TCZ SC afin de déterminer la dose optimale nécessaire en SC permettant d'obtenir la même efficacité que le TCZ IV administré à la posologie de 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Les études MUSASHI (TCZ en monothérapie), et SUMMACTA (TCZ + DMARDs) effectuées au Japon font partie des plus importantes. Elles ont conclu que la dose optimale nécessaire à la formulation du TCZ SC devait permettre d'obtenir une concentration dans le sérum supérieure à 1 µg/ml de manière constante tout au long de l'intercure (46,56,57). En effet, à cette concentration, le TCZ est capable de normaliser la CRP et ainsi d'être cliniquement efficace. La dose retenue pour satisfaire cette exigence a été définie comme étant une injection SC de 162 mg de TCZ toutes les deux semaines. Cette posologie a été déterminée sur une population japonaise identifiée comme étant une population de plus faible IMC (Indice de Masse Corporelle) que la

population européenne. Dans ces études, un problème a été soulevé concernant les populations de plus fort IMC : il semble que la dose déterminée précédemment ne permette pas de maintenir la concentration efficace de 1 µg/ml chez les patients ayant un poids élevé (56–58). C'est pourquoi il a été envisagé une posologie de 162 mg par semaine qui semble mieux convenir pour la population européenne en terme d'efficacité clinique (56). La posologie japonaise de 162 mg toutes les 2 semaines peut être considérée comme la dose minimale à recevoir (46).

5.2.2. Efficacité clinique

L'efficacité clinique du TCZ SC a également été un des principaux objectifs des études citées précédemment. La CRP est un bon moyen de mesurer la réponse clinique et donc l'efficacité du TCZ puisque celui-ci agit en empêchant la fixation de l'IL-6 sur son récepteur diminuant ainsi le taux de CRP (46). Les études MUSASHI, MASTSURI et SUMMACTA démontrent que l'efficacité de la forme SC du TCZ est équivalente à celle de la forme IV (46,56–59). De plus, l'étude des switch de la forme IV vers la forme SC confirme le maintien de cette efficacité (DAS 28 / rémission) même après un changement de voie d'administration (57).

Cependant, une réserve est émise concernant les patients de fort IMC puisqu'il semble que l'efficacité puisse être diminuée chez eux du fait d'une concentration efficace du TCZ dans le sérum non maintenue et donc une mauvaise inhibition de l'IL-6 responsable d'une réactivation de l'activité de la PR dans ce cas (46,56,57). Ces conclusions sont également retrouvées dans l'étude BREVACTA (56).

L'efficacité clinique du TCZ SC a fait l'objet d'études chez les patients ayant été traités par anti-TNF au préalable. Celles-ci montrent que l'efficacité de la forme SC est comparable à la forme IV chez les patients traités initialement par anti-TNF et en échec de ceux-ci (57).

5.2.3. Profil de sécurité de la forme SC

L'adhésion du patient étant conditionnée par la tolérance au traitement, il est essentiel de l'évaluer au même titre que l'efficacité. La tolérance de la forme SC semble comparable à celle de la forme IV (incidences des effets indésirables similaires entre les 2 formes), exception faite des réactions au site d'injection qui semblent plus fréquentes pour la forme SC. Ces réactions semblent toutefois

modérées et transitoires. Elles ne semblent pas être responsables d'arrêt du traitement ou de mauvaise observance par le patient. Enfin, ces réactions au point d'injection n'ont pas été plus importantes que celles observées pour d'autres biomédicaments administrés en SC tels que le golimumab ou l'adalimumab (46,56–59).

Les switches de la forme IV à la forme SC ont également fait l'objet d'investigations qui concluent à une absence de douleur supplémentaire lors d'une injection en SC par rapport à la forme IV, et à une bonne tolérance avec peu d'effets indésirables. Ceci est en faveur d'un switch IV → SC en toute sécurité (56,59).

5.2.4. Immunogénécité

Lors des études menées sur le TCZ SC, quelques patients ont développé des anticorps orientés contre la biothérapie. Il semble que la proportion de patients développant des anticorps soit plus importante pour la forme SC que pour la forme IV (56). Toutefois, les études ne s'accordent pas toutes sur ce point puisque certaines ne retrouvent pas plus de patients développant d'anticorps avec l'une ou l'autre des formes du TCZ (56,58,59). Cependant, ces patients ne semblent pas avoir été victimes d'un manque d'efficacité, d'effets indésirables (infections sévères, réactions au point d'injections, anaphylaxie) ou d'arrêts de traitement supplémentaires comparativement à la forme IV (57–59). Toutefois, il est difficile de conclure sur l'impact de ces anticorps sur l'efficacité et la tolérance puisque le nombre de patients touchés est très faible (46,57). De plus, il est difficile de comparer l'immunogénécité entre différentes biothérapies du fait de méthodologies de dosages, de sensibilité et de spécificités différentes (58).

5.3. *Adhésion du patient*

Dans un rapport de la World Health Organisation (WHO), un consensus sur la définition de l'adhésion a été obtenu. Celle-ci se définit comme : « the extent to which a person's behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider » (60). L'adhésion est un véritable challenge puisqu'elle semble avoir un impact direct sur l'efficacité d'un traitement au long terme. La PR est une maladie chronique pour laquelle l'adhésion est un enjeu particulièrement important (61).

Schwartzman *et al.* évoquent même l'adhésion comme le facteur le plus important conditionnant le maintien des bénéfices obtenus par une biothérapie (62). L'adhésion d'un patient à son traitement est multifactorielle, et est intentionnelle ou non. En effet, plusieurs études/revues de la littérature montrent qu'elle est influencée par la vision du patient sur sa condition/maladie (dénî, dépression, *etc.*), l'interaction entre le rhumatologue et son malade, la sévérité de la maladie, les comorbidités dont il souffre, le choix du traitement (dose, voie d'administration, efficacité, fréquence et effets indésirables), les autres traitements en cours (polypharmacie), le système de santé, les facteurs socio-économiques, l'éducation, *etc.* (60–63).

Ainsi, le choix du traitement d'un patient devrait résulter d'un consensus entre son rhumatologue et lui, en vue de l'obtention d'une adhésion optimale (6,13,61,64). Les guidelines recommandent d'impliquer autant que possible le patient dans la prise de décision (63–65). Pour cela, le rhumatologue doit s'assurer de fournir aux patients une information claire, factuelle, non orientée, notamment sur les bénéfices (efficacité), les risques attendus (effets indésirables) d'une biothérapie, et les différentes alternatives, afin que le patient puisse participer au choix en toute connaissance de causes (notion de patient expert) (63–65). Cette démarche demande du temps et des compétences en communication au rhumatologue mais est nécessaire pour établir une relation de confiance avec son patient (*partnership*) et permettre son adhésion au traitement choisi ensemble (65).

Plusieurs études ont montré que l'avis du patient et celui du rhumatologue étaient parfois différents au regard de certaines biothérapies et que cela pouvait avoir un impact sur la prise de décision concernant le traitement médicamenteux (64,66). L'avis du rhumatologue est influencé par son expérience, et celui du patient par les informations qui lui ont été fournies ou qu'il a recherchées. Le choix thérapeutique doit mettre en balance les volontés du patient, dans la mesure où elles restent raisonnables et en accord avec les recommandations actuelles, et du rhumatologue (65,66).

Chilton *et al.* se sont intéressés aux préférences exprimées par les patients atteints de PR face à 3 biothérapies : l'Enbrel® (SC), l'Humira® (SC) et le Rémicade® (IV). Il semble que les patients présentent une préférence pour les biothérapies administrées en SC et prêtes à l'emploi. Ces résultats varient selon l'âge du

patient (les plus jeunes se tournent plus facilement vers l'administration SC que les plus âgés qui préfèrent l'IV), sa volonté d'un suivi régulier à l'hôpital, d'indépendance, d'intimité en ce qui concerne sa maladie, *etc.* (63).

6. Problématique

La mise à disposition de la forme SC de l'ABA et du TCZ représente un confort pour le patient et lui confère une autonomie plus importante dans la gestion de son traitement dans la mesure où la molécule est désormais disponible en officine de ville (sous réserve d'une prescription initiale hospitalière), et que l'injection peut être réalisée par le patient lui-même ou par une infirmière à son domicile.

En revanche, le switch de la forme IV vers la forme SC implique un rapprochement des cures : une injection par semaine avec la forme SC *versus* une injection par mois en IV. De plus, les patients effectuant ce changement vers la voie SC auront un suivi médical moins rapproché qu'un patient traité en HDJ. En effet, un patient recevant la molécule par voie SC consultera généralement son rhumatologue à 3 et 6 mois de son initiation, puis tous les 6 mois si le rhumatisme est bien contrôlé, alors qu'un patient suivi en HDJ sera convoqué tous les mois pour sa perfusion.

Enfin, rappelons que les recommandations de l'HAS précisent que la place de la forme SC dans la stratégie thérapeutique est la même que celle administrée en IV.

La gestion des 2 formes galéniques est variable d'un centre à l'autre. En effet, chez les patients recevant la molécule en perfusion IV, certains praticiens proposeront systématiquement le passage à la voie SC (qui peut être refusée par le patient) alors que d'autres n'évoqueront cette possibilité que chez certains malades dont le profil reste à préciser.

Ainsi, en prenant en compte l'ensemble de ces éléments et sachant que le recours à la voie SC n'est pas suggéré systématiquement dans le service de rhumatologie du CHU de Rouen, la question des facteurs susceptibles d'influencer le rhumatologue lors de la prise de décision du switch de la forme IV à la forme SC ou de l'introduction d'emblée de la forme SC a été soulevée.

7. Objectifs

7.1. Objectif primaire

Déterminer les paramètres influençant le rhumatologue dans la décision de modifier la voie d'administration (switch IV/SC) de 2 molécules (abatacept et tocilizumab) ou d'introduire d'emblée la voie SC chez les patients atteints de PR.

7.2. Objectifs secondaires

- Déterminer la proportion de patients ayant opéré un switch de la voie IV à la voie SC dans la file active de PR traitées par abatacept ou tocilizumab depuis la mise à disposition de la forme sous-cutanée,
- Effectuer une analyse comparative objective des profils des patients traités par abatacept ou tocilizumab (2 traitements regroupés ; molécule par molécule), d'une part entre le groupe IV switchant vers la voie SC (IV→SC) et le groupe IV n'opérant pas de switch (IV→IV), d'autre part entre le groupe IV switchant vers la voie SC (IV→SC) et le groupe traité d'emblée par voie SC (SC→SC), et enfin entre l'ensemble des patients traités par voie IV et ceux recevant la voie SC (après switch + d'emblée),
- Etudier de manière succincte les profils des patients opérant la succession de rotations suivante : IV→SC→IV,
- Evaluer la différence de coûts de prise en charge entre un patient dont le traitement est maintenu par voie IV en HDJ *versus* celle d'un patient ayant switché vers la forme SC administrée en ambulatoire.

8. Méthodologie

Ce travail est une étude de soins courants réalisée au sein du service de rhumatologie au CHU Charles Nicolle de Rouen, dont les données ont été recueillies à la fois de manière rétrospective et prospective. Ce service compte 8 prescripteurs dont les pratiques sont harmonisées au travers de staff et comités thérapeutiques réguliers.

8.1. Critères d'éligibilité et période d'inclusion

Tous les patients successifs, atteints d'une PR satisfaisant les critères ACR/EULAR 2010 et traités par Oencia® ou Roactemra® par voie IV, ont été inclus. La période minimale de traitement devait être de 6 mois. Celle-ci devait inclure la date de commercialisation de la voie SC. La date de mise à disposition (date de déclaration de commercialisation) de la forme SC de l'Oencia® était le 02/04/2014 alors que celle du Roactemra® SC était le 04/05/2015 (67).

La méthodologie clinique est résumée dans la figure 9.

Les malades pour lesquels la voie IV a été maintenue malgré la mise à disposition de la voie SC devaient avoir un suivi d'au moins 6 mois après la date de commercialisation de la forme SC (« M6 MAD » sur la figure 9). Il s'agit de la date qui a été retenue pour l'analyse de leur profil (antécédents, comorbidités pré-existantes à l'administration du traitement et induites sous traitement, *etc.*)

Les malades pour lesquels la voie IV a été interrompue avant la date de mise à disposition de la forme SC en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (rotation vers une autre molécule) n'ont pas été intégrés dans l'analyse.

Les patients ayant reçu d'emblée la voie SC ont constitué un groupe à part. Leur profil a été comparé à celui des malades ayant subi une rotation de la voie IV à la forme SC.

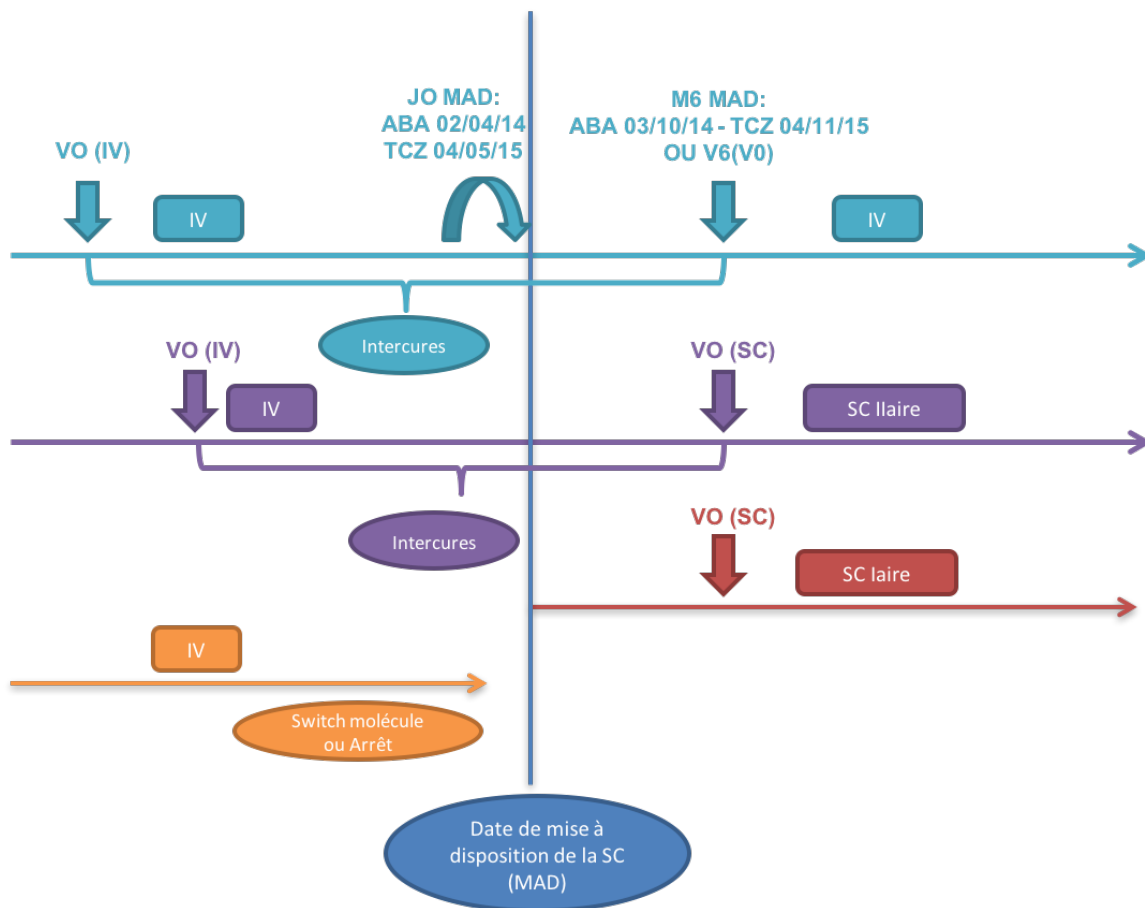


Figure 9. Critères d'inclusion et chronologie

8.2. Recueil de données

Le recueil de données a été effectué au moyen d'une grille dont le modèle figure en annexe 1. Celle-ci est découpée en 7 parties :

- I/ Caractéristiques du patient : âge, sexe, poids et taille permettant de calculer l'IMC du patient,
- II/ Caractéristiques de la PR : ancienneté de la maladie, marqueurs d'autoimmunité (FR et anti-CCP), marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP), activité globale de la maladie (EVA), présence de réveils nocturnes, durée du dérouillage matinal, efficacité du biomédicament précédent ou en cours (estimation en %), nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG), indices DAS 28

CRP et VS, présence d'érosions et/ou de pincements articulaires sur les radiographies standard des poignets/mains et des avant-pieds.

Concernant cette catégorie différents cas se présentent (cf. figure 9) :

- Pour les patients IV→IV : les données sont relevées le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® (V0(IV)) +/- à la première visite en HDJ post mise à disposition de la SC + à 6 mois de l'initiation (V6(IV)).
- Pour les patients IV→SC : les données sont relevées le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® en IV (V0 (IV)) + le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® en SC (V0 (SC)).
- Enfin pour les patients traités d'emblée en SC, le recueil se fait le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® en SC (V0 (SC)).
- III/ Traitement(s) : les traitements en cours le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® sont ici reportés ainsi que le biomédicament prescrit (ABA ou TCZ), la voie d'administration (IV ou SC), la dose, l'espacement des cures, le nombre de perfusions IV ou SC à ce jour, le nombre de ligne(s) antérieure(s) en précisant la nature des molécules reçues. Les traitements de fond synthétiques instaurés et leurs doses respectives sont également renseignés : MTX (PO ou INJ), LFN, SLZ, trithérapie (MTX + SLZ + hydroxychloroquine), Enfin, les traitements associés sont colligés : corticothérapie par voie générale et antalgiques (morphiniques de classe III).
- IV/ Comorbidités : toutes les comorbidités du patient apparues avant l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia® sont recensées.
 - Les cancers et leur localisation : poumon, sein, prostate, rein, mélanome, carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire, hémopathie, etc.,
 - Les infections sévères : pneumopathie communautaire bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite, diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite septique, ostéite, hygroma, autre ayant nécessité une hospitalisation,

- Infections opportunistes : tuberculose, cryptococcose, pneumocystose,
 - Infections banales à répétition : bronchite, sinusite rhinopharyngite, cystite, conjonctivite, folliculite,
 - Maladies cardiovasculaires : AVC, AIT, IDM, angor, AOMI, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, HTA, arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA),
 - Maladies pulmonaires : BPCO, asthme, DDB, pneumopathie interstitielle diffuse,
 - Pathologies rhumatismales : sciatique, arthrose, lombalgie/radiculalgie/cervicalgie chronique, tendinopathie de la coiffe des rotateurs, gonarthrose, coxarthrose, arthrose digitale,
 - Diabète : type 1 ou 2,
 - Autres : diverticulose, insuffisance rénale, ostéoporose, dépression, anxiété, fibromyalgie
 - Le score de Charlson a été calculé (Annexe 2) en reprenant l'ensemble des comorbidités encore actives le jour de l'initiation du Roactemra® ou de l'Orencia®. Ce score permet habituellement d'estimer le risque de mortalité à 1 an en fonction des comorbidités dont est atteint le patient (68) ; dans le cas présent, il a permis de quantifier le degré de comorbidités. Le score RDCI (Rheumatic Disease Comorbidity Index) a également été calculé à partir des données recueillies (Annexe 3). Ce score semble plus adapté que le Charlson aux patients atteints de PR puisqu'il permet de prédire à la fois l'incapacité physique et le risque de mortalité chez ce type de patients au moyen des PRO (Patient Reported Outcomes) et des données administratives (69).
- V/ PRO : reprend les EVA douleur et asthénie, et les résultats des questionnaires HAQ (Health Assessment Questionnaire), HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) et SF-36 (Short Form 36) (70). Le questionnaire HAQ permet d'évaluer, *via* un score compris entre 0 et 3, l'état

fonctionnel du patient (Annexe 4). Le score HAD permet d'estimer l'anxiété et la dépression ressenties par le patient (Annexe 5). Enfin, le SF-36 permet une évaluation de la qualité de vie du malade (Annexe 6).

- VI/ Statut socio-professionnel : professions (actuelle ou passée) classées selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de l'INSEE (catégorie 1 à 8) (71), retraité (oui/non), invalidité (oui/non), modalités de déclaration à l'employeur pour les patients venant en HDJ (RTT, arrêt de travail, congés, jour de repos), statut marital (marié(e), célibataire, en couple), nombre d'enfants, type d'habitation (maison, appartement), présence d'étages, d'ascenseur, dépendance en terme de transport, moyens de transport (ambulance, VSL, taxi, moyen personnel), prise en charge par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM),
- VII/ Renseignements/dates : dates clés du dossier médical du patient, à savoir la date de bilan pré-biothérapie, date de la première injection SC, les dates des injections IV (première et dernière), nombre de perfusions IV, motif de switch vers la forme SC, commentaires.

Toutes ces données ont été recueillies à partir du dossier médical mais certaines informations étaient manquantes.

C'est la raison pour laquelle un questionnaire permettant de colliger des informations complémentaires et comportant 2 parties a été élaboré (Annexe 7). Celui-ci a été distribué aux patients admis en HDJ. Il s'agissait soit des patients traités en IV, soit des patients ayant effectué le switch IV → SC en HDJ. Il a été réalisé par téléphone pour les patients dont la SC a été initiée en consultation.

- Une première partie vise à demander aux patients si la possibilité de traitement par voie SC a été discutée avec le rhumatologue. Dans l'affirmative, à quel moment a été évoquée cette option et quelle fut la décision retenue ? Le refus a-t-il été motivé par des raisons médicales (surveillance de la PR, surveillance d'une autre pathologie, autre) ou personnelles (peur du geste de l'auto-injection, appréhension de la décision d'injection selon son état, volonté de suivi en HDJ, autre) ? Dans la négative, le patient souhaite-t-il aborder ce sujet avec son rhumatologue et quelle en serait la motivation (éviter les hospitalisations

répétées, pour cause d'éloignement géographique, pour être autonome dans la gestion de son traitement, autre). Si le patient ne souhaitait pas aborder le sujet était-ce pour des raisons médicales ou personnelles ?

- Une 2^{ème} partie s'intéressait aux facteurs sociaux précédemment mentionnés dans la grille de recueil.

8.3. Etude des différents profils

Trois profils de patients ont été établis en fonction des différents cas qui peuvent être rencontrés (cf. Figure 10) :

- Profil IV : patients traités par Orencia® ou Roactemra® sous forme IV en HDJ
- Profil IV→SC : appelé profil « SC secondaire », concernant les patients traités par Orencia® ou Roactemra® en IV puis en SC (switch IV→SC)
- Profil SC : appelé profil « SC primaire », concernant les patients traités par Orencia® ou Roactemra® en SC uniquement (initiation en consultation)

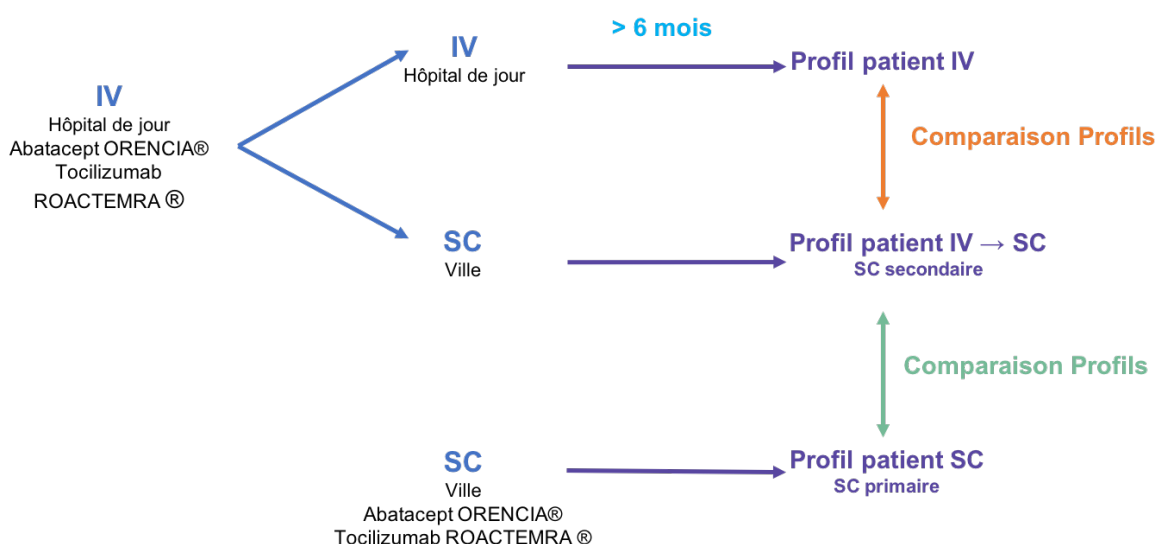


Figure 10. Etude des profils patients

Ces différents profils ont été étudiés et comparés entre eux afin d'identifier les déterminants qui ont joué un rôle dans le choix de la voie d'administration de la biothérapie (IV ou SC), après la commercialisation de la forme SC et surtout le switch ou non des patients traités par voie IV.

8.4. Etude de coûts

Une étude des coûts engendrés par la prise en charge selon l'une ou l'autre des deux options s'offrant au patient a été réalisée. Pour cela, nous avons additionné l'ensemble des coûts pouvant intervenir dans chacune des prises en charge et l'avons poolé sur un an. Ainsi, nous avons obtenu le coût approximatif d'un an de traitement par TCZ IV ou SC, et par ABA IV ou SC.

Les coûts pris en compte sont détaillés dans la figure 11 :

- Patients traités en IV : coût de la spécialité pharmaceutique (donnée issue du logiciel Pharma) + coût de la prise en charge en HDJ (donnée issue du département de l'information médicale et fournie par Loïc Tanguy)
- Patients traités en SC : coût de la spécialité pharmaceutique (donnée issue du logiciel Pharma) + coût de 2 consultations spécialisées (donnée issue du département de l'information médicale) +/- coût d'une infirmière à domicile (IDE) si elle intervient (donnée issue du département de l'information médicale)

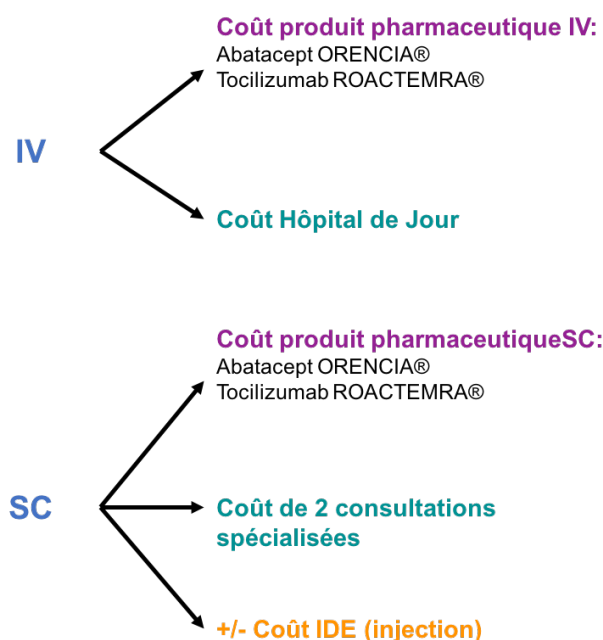


Figure 11. Méthode d'évaluation des coûts directs de chaque prise en charge

8.5. Analyse statistique

Les exploitations statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel R® version 3.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

La distribution des paramètres quantitatifs des différents groupes a été évaluée à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilk. La distribution de la plupart des paramètres ne suivant pas une loi normale, il a été décidé d'exprimer l'ensemble des variables quantitatives sous la forme de médianes, 1er et 3ème quartiles (Q1 et Q3) et de les comparer à l'aide du test non paramétrique de Mann et Whitney. La comparaison des variables qualitatives a été effectuée à l'aide du test du Khi-deux ou du test exact de Fisher lorsque les conditions de validité du Khi-deux n'étaient pas réunies (au moins un effectif inférieur à 5). L'ensemble des tests statistiques a été réalisé de manière bilatérale et avec un risque alpha de 5%.

Du fait de la typologie de l'étude, aucune analyse multivariée n'a été réalisée.

9. Résultats

9.1. Description de la cohorte totale

9.1.1. Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de la cohorte

L'extraction des données de consommations de l'ABA et du TCZ obtenue *via* le logiciel Pharma® a permis de constituer une liste de patients potentiellement incluables dans l'étude. Un tri a par la suite été effectué au regard des informations disponibles dans le dossier patient informatique.

Au total, 146 patients remplissaient les critères d'inclusion. Parmi eux, 10 patients ont dû être exclus : 4 d'entre eux ont eu un suivi inférieur à 6 mois, 3 ont effectué un relai SC→IV, et enfin 3 ont effectué les switchs successifs suivants IV→SC→IV. Ces 6 derniers profils seront décrits ultérieurement. Ainsi, la cohorte finale étudiée est composée de 136 patients (Figure 12).

Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la cohorte étudiée, à l'initiation du traitement, sont détaillées dans les tableaux 2 à 5 suivants.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la cohorte étudiée

Données démographiques		
Sexe	Hommes	31 (23%)
	Femmes	105 (77%)
Age (ans) (n=136)		60 [52 - 68]
Poids (kg) (n=135)		70 [63 - 81]
Taille (cm) (n=120)		165 [160 - 170]
IMC (n=120)		26 [23 - 29]
Ancienneté de la maladie (ans) (n= 136)		12 [6 - 20]
Poursuite traitement à ce jour		97 (71%)
Statut marital (n=125)		
	Célibataire	20 (16%)
	En couple	13 (10%)
	Marié / Mariée	85 (68%)
	Veuf / Veuve	7 (6%)
Statut professionnel (n=124)		
Catégorie socio-professionnelle (INSEE) :		
	1 : Agriculteurs exploitants	6 (5%)
	2 : Artisans, commerçants, chefs entreprise	8 (6%)
	3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures	13 (10%)
	4 : Professions intermédiaires	14 (11%)
	5 : Employés	35 (27%)
	6 : Ouvriers	25 (20%)
	8 : Autres personnes sans activité professionnelle	27 (21%)
	Actif	25 (21%)
	En arrêt de travail	24 (19%)
	Retraité	55 (44%)
	Invalidité	24 (19%)
Nombre d'enfants (n=124)		2 [1 - 3]
Logement		
	Maison	88 (65%)
	Appartement	27 (23%)
	Avec étages	80 (71%)
	Avec ascenseur	12 (11%)
Dépendance transports		45 (48%)
Mode d'acheminement (n=85)		
	Ambulance	8 (9%)
	VSL	31 (33%)
	Moyen personnel	48 (52%)
	Taxi	6 (6%)
Remboursement transports par CPAM		55 (59%)

Tableau 3. Caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte totale

Examen clinique / PRO	
EVA douleur (/10) (n=132)	5 [3 - 7]
EVA asthénie (/10) (n=128]	7 [5 - 8]
EVA activité (/10) (n=126)	5 [3 - 7]
Efficacité ressentie (%) (n=68)	70 [50 - 80]
NAD (/28) (n=134)	4 [1 - 11]
NAG /28) (n=132)	3 [0 - 7]
DAS 28 VS (n=132)	3,96 [2,61 - 5,32]
DAS 28 CRP (n=132)	4,11 [3,13 - 5,33]
Réveil(s) nocturne(s)	
Positif	67 (49%)
Négatif	69 (51%)
Dérouillage matinal	
Présence (> 0 min)	90 (66%)
Absence	46 (34%)
Durée (min) (n=88)	30 [30 - 60]
Erosion/ pincement articulaire	
Présence	111 (82%)
Absence	25 (18%)
Biologie	
Facteur rhumatoïde	
Positif (≥ 20 UI/ml)	102 (75%)
Négatif (< 20 UI/ml)	34 (25%)
Taux (UI/ml) (n=101)	96 [44 - 263]
Anti-CCP	
Positif (≥ 10 UA/ml)	108 (79%)
Négatif (< 10 UA/ml)	28 (21%)
Taux (UA/ml) (n=111)	140 [53 - 340]
VS (mm/h) (n=130)	14 [5 - 31]
CRP (mg/l) (n=133)	6 [4 - 17]

Tableau 4. Caractéristiques thérapeutiques de la cohorte totale

Biomédicament		
ABATACEPT		92 (68%)
	IV	43 (47%)
	SC	49 (53%)
	Dont SC d'emblée	35 (71%)
	Dont switch IV > SC	14 (29%)
TOCILIZUMAB		44 (32%)
	IV	31 (70%)
	SC	13 (30%)
	Dont SC d'emblée	9 (69%)
	Dont switch IV > SC	4 (31%)
DMARD associé		
Méthotrexate		76 (56%)
	Dont injectable	47 (62%)
	Dont per os	29 (38%)
	Dose (mg/s) (n=76)	20 [15 - 20]
Léflunomide		9 (7%)
	Dose (mg/j) (n=9)	20 [20 - 20]
Corticoïdes		78 (57%)
	Dose (mg/j) (n=78)	7 [5 - 10]
Morphiniques		17 (12%)
	Dose (mg/j) (n=24)	28 [13 - 85]
Autre (Salazopyrine/Plaquénil)		4 (3%)

9.1.2. Comorbidités et antécédents

La tableau 5 résume les comorbidités et antécédents de la cohorte totale.

Tableau 5. Comorbidités et antécédents dans la cohorte totale

Comorbidités		
Score de Charlson (0-37)		3 [2 - 5]
Score RDCI (0-9)		2 [1 - 3]
Nombre de comorbidités		
	0 comorbidité	24 (17%)
	1 comorbidité	38 (28%)
	2 comorbidités	39 (29%)
	> 2 comorbidités	35 (26%)
Cancer		17 (12%)
Infections sévères		40 (29%)
	Infection bactérienne sévère (1)	39 (29%)
	Infections opportunistes	15 (11%)
Antécédent d'infections banales à répétition		31 (23%)
Cardiovasculaires		57 (42%)
	Maladies ischémiques	15 (11%)
	AVC/AIT	8 (6%)
	IDM/angor/insuffisance coronarienne	7 (5%)
	AOMI	2 (1%)
	Insuffisance cardiaque	10 (7%)
	HTA	45 (33%)
	ACFA	7 (5%)
Broncho-pulmonaires		36 (26%)
	BPCO/asthme/DDB	28 (21%)
	Pneumopathie interstitielle	16 (12%)
Rhumatismales		95 (70%)
	Pathologies rachidiennes dégénératives	51 (37%)
	Tendinopathie de la coiffe des rotateurs	36 (26%)
	Fibromyalgie	2 (1%)
	Arthrose	75 (55%)
Diabète		15 (11%)
Diverticulose		10 (7%)
Insuffisance rénale		2 (1%)
Ostéoporose		35 (26%)
Dépression/anxiété		27 (20%)
HAD (/42) (n=58)		13 [8 - 20]
HAQ (/3) (n=113)		1 [0,500 – 1,625]
SF-36 (n=107)		
	SF36 total (/100)	49 [41 - 60]
	SF-36 physique (/100)	48 [41 - 57]
	SF-36 mental (/100)	52 [44 - 63]
Intercures		
Evènement(s) intercurrent(s)		15 (11%)

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.2. *Description par groupe de traitement*

La figure 12 décrit la répartition des patients de la cohorte étudiée au sein des différents groupes de traitement.

Parmi la cohorte retenue composée de 136 patients, 74 patients composent le groupe IV_{totale} et 62 le groupe SC_{totale} .

Au sein du groupe IV_{totale} , 43 patients sont traités par ABA (ABA_{IV}) et 31 par TCZ (TCZ_{IV}).

Le groupe SC_{totale} est composé de 49 patients sous ABA (ABA_{SC}) et 13 sous TCZ (TCZ_{SC}).

Enfin, parmi les patients faisant partie du groupe SC_{totale} , 44 constituent le groupe SC_{laire} et 18 le groupe SC_{llaire} .

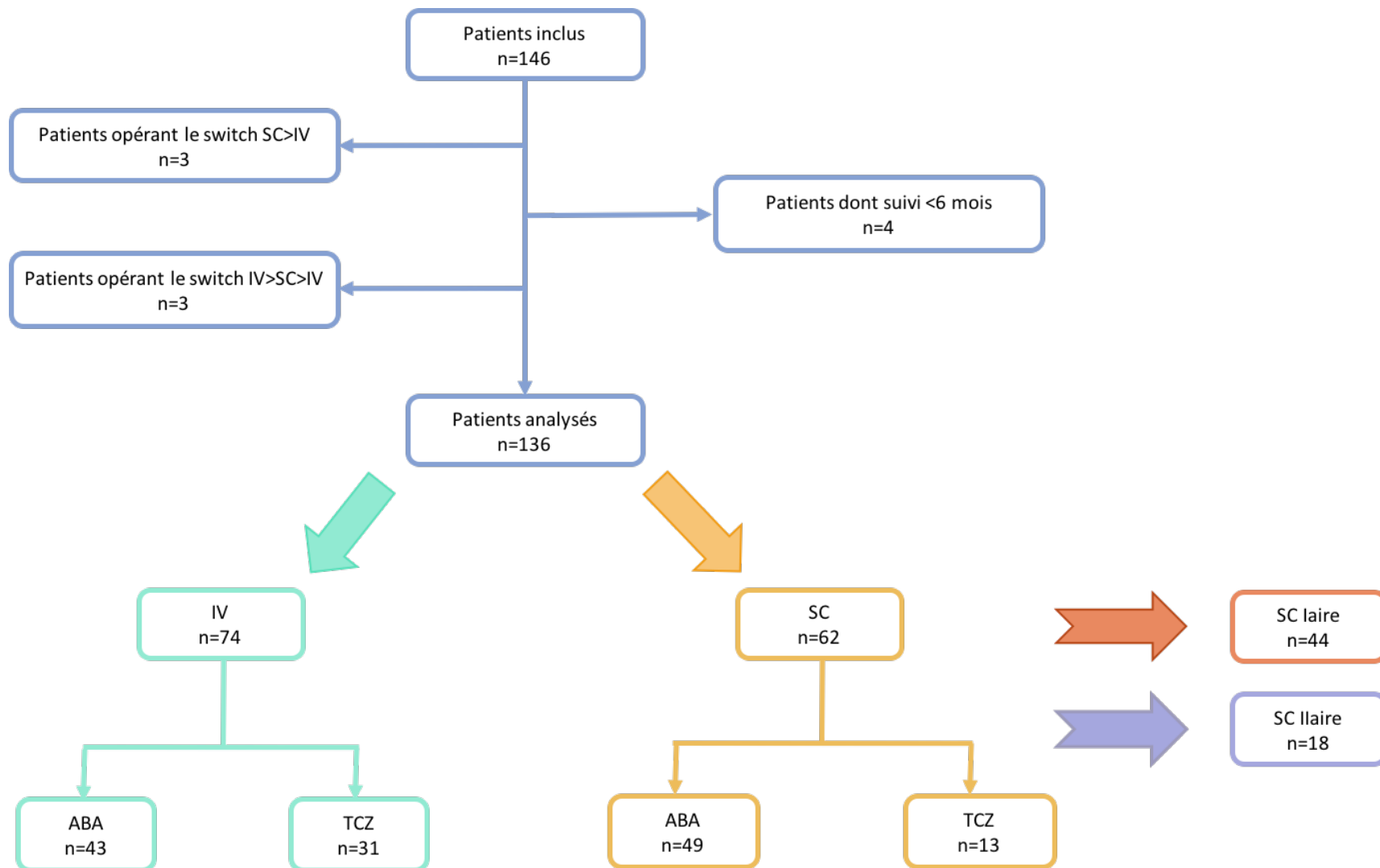


Figure 12. Description de la cohorte de patients étudiée

9.2.1.Caractéristiques démographiques

Les tableaux 6 à 11 présentent les caractéristiques démographiques des différents groupes de traitement ainsi que l'analyse comparative entre ces groupes.

Les caractéristiques démographiques des population IV_{totale} et SC_{totale} sont détaillées dans le tableau 6 dans lequel on observe une différence significative concernant le statut actif du patient. En effet, les patients actifs semblent être préférentiellement traités en SC ($p=0,0031$). De plus, il existe une différence significative sur la dépendance en termes de transports entre ces 2 groupes avec une dépendance plus accrue dans le groupe IV ($p=0,00021$). Une différence significative a également été mise en évidence au sujet du moyen de transport utilisé par les patients pour venir en HDJ ou en consultation quel qu'il soit ($p=0,0014$). Enfin, le remboursement des transports par la CPAM semble significativement plus important dans le groupe IV total que le groupe SC total ($p=0,00043$).

Dans le tableau 7, présentant les résultats des populations IV_{totale} et SC_{laire} , des résultats similaires sont retrouvés. Il y a significativement plus de patients actifs dans le groupe SC_{laire} que dans le groupe IV_{totale} ($p= 0,024$). La dépendance en termes de transports ainsi que le moyen de transport utilisé sont significativement différents entre les 2 groupes (respectivement $p=0,0039$ et $p=0,037$). De plus, une différence significative concernant le type de logement (maison / appartement) a été notée entre ces 2 groupes avec une proportion plus importante de patients traités en SC vivant dans une maison et, à l'inverse, une proportion plus importante de patients traités en IV vivant en appartement ($p=0,005$).

Le tableau 8 reprenant les résultats des populations IV_{totale} et SC_{laire} met en évidence une différence significative entre les 2 groupes concernant le statut marital (célibataire/en couple/marié/veuf) ($p=0,021$). De plus, les patients du groupe IV_{totale} sont significativement plus âgés que les patients du groupe SC_{laire} ($p=0,045$). Le statut actif est également différent entre les 2 groupes avec significativement plus de patients actifs dans le groupe SC_{laire} ($p=0,0071$). Le moyen de transport utilisé pour venir en HDJ ou en consultation est aussi significativement différent entre ces 2 groupes ($p=0,028$). Enfin, la dépendance en termes de transports et le

remboursement par la CPAM de ceux-ci sont significativement plus élevés dans le groupe IV_{totale} (respectivement $p=0,0048$, et $p=0,0002$).

Dans le tableau 9 présentant les résultats des populations SC_{laire} et SC_{llaire}, une différence significative a également été observée concernant le statut marital ($p=0,025$). En termes de logement, les patients appartenant au groupe SC_{llaire} semblent vivre préférentiellement dans une maison alors que les patients du groupe SC_{laire} vivent majoritairement en appartement ($p=0,002$). Enfin, une différence significative concernant la présence d'étages dans le logement a été mise en évidence entre les 2 groupes ($p=0,038$).

Les résultats présentés dans le tableau 10 concernent les groupes ABA_{SC} et ABA_{IV}. Une différence significative à propos de l'âge des patients a été retrouvée entre ces 2 groupes avec une population significativement plus âgée dans le groupe ABA_{IV} que dans le groupe ABA_{SC} ($p=0,014$). La répartition des catégories socio-professionnelles de l'INSEE est significativement différentes entre les 2 groupes ($p=0,04$). De plus, le statut actif des patients traités par ABA_{SC} est significativement plus élevé que celui des patients traités par ABA_{IV} ($p=0,0032$). La dépendance en termes de transports est significativement plus élevée dans le groupe ABA_{IV} ($p=0,019$), ainsi que le remboursement par la CPAM ($p=0,0008$). Enfin, le moyen de transport utilisé est également significativement différent entre ces 2 groupes ($p=0,033$).

Le tableau 11 reprenant les résultats des populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV} montre des résultats similaires aux précédents concernant la dépendance aux transports ($p=0,0011$), le moyen de transport utilisé ($p=0,032$) et le remboursement par la CPAM ($p=0,032$). De plus, une différence significative est observée entre ces 2 groupes au sujet du statut marital ($p=0,023$).

Tableau 6. Caractéristiques démographiques des populations IV_{totale} / SC_{totale}

Données démographiques		IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Sexe	Hommes	14 (19%)	17 (27%)	0,24
	Femmes	60 (81%)	45 (73%)	
Age (ans)		61 (53 - 73) (n=74)	58 (50 - 64) (n=62)	0,12
Poids (kg)		70 (61 - 80) (n=74)	70 (64 - 82) (n=61)	0,71
Taille (cm)		164 (160 - 168) (n=69)	165 (160 - 171) (n=51)	0,35
IMC (kg/m ²)		26 (22 - 30) (n=68)	25 (23 - 28) (n=51)	0,81
Ancienneté		12 (7 - 21) (n=68)	11 (4 - 20) (n=51)	0,28
Poursuite traitement à ce jour				
	Oui	52 (70%)	45 (73%)	0,91
	Non	22 (30%)	17 (27%)	
Statut marital				0,14
	Célibataire	14 (20%)	6 (11%)	
	En couple	7 (10%)	6 (11%)	
	Marié / Mariée	42 (61%)	43 (76%)	
	Veuf / Veuve	6 (9%)	1 (2%)	
Statut professionnel				
	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,53
	Actif / Active			0,0031*
	Oui	8 (12%)	17 (34%)	
	Non	61 (88%)	33 (66%)	
	En arrêt de travail			
	Oui	17 (25%)	7 (14%)	0,17
	Non	52 (75%)	42 (86%)	
	Retraité(e)			0,29
	Oui	35 (51%)	20 (41%)	
	Non	34 (49%)	29 (59%)	0,36
	Invalidité			
	Oui	16 (23%)	8 (16%)	
	Non	53 (77%)	41 (84%)	
Nombre d'enfants		2 (1 - 3) (n=69)	2 (1 - 3) (n=55)	0,94
Logement				
	Maison	14 (21%)	13 (27%)	0,51
	Appartement	52 (79%)	36 (73%)	
	Avec étages			0,81
	Oui	48 (72%)	32 (70%)	
	Non	19 (28%)	14 (30%)	0,35
	Avec ascenseur			
	Oui	9 (13%)	3 (6%)	
	Non	58 (87%)	44 (94%)	
Dépendance transports				
	Oui	38 (62%)	7 (22%)	0.00021*
	Non	23 (38%)	25 (78%)	
Moyen de transport				0,0014*
	Taxi	5 (8%)	1 (3%)	
	VSL	25 (41%)	6 (19%)	
	Moyen personnel	23 (38%)	25 (78%)	
	Ambulance	8 (13%)	0 (0%)	
Remboursement transports par CPAM				
	Oui	44 (72%)	11 (34%)	0.00043*
	Non	17 (28%)	21 (66%)	

* Significatif pour p < 0,05

Tableau 7. Caractéristiques démographiques des populations IV_{totale} / SC_{llaie}

Données démographiques		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaie} (n=18)	p
Sexe	Hommes	14 (19%)	3 (17%)	1
	Femmes	60 (81%)	15 (83%)	
Age (ans)		61 (53 - 73) (n=74)	61 (54 - 70) (n=18)	0,96
Poids (kg)		70 (61 - 80) (n=74)	66 (63 - 88) (n=18)	0,89
Taille (cm)		164 (160 - 168) (n=69)	161 (159 - 169) (n=18)	0,92
IMC (kg/m ²)		26 (22 - 30) (n=68)	25 (22 - 32) (n=18)	0,95
Ancienneté		12 (7 - 21) (n=68)	15 (8 - 30) (n=18)	0,54
Poursuite traitement à ce jour				
	Oui	52 (70%)	12 (67%)	0,089
	Non	22 (30%)	6 (33%)	
Statut marital				0,58
	Célibataire	14 (20%)	4 (25%)	
	En couple	7 (10%)	0 (0%)	
	Marié / Mariée	42 (61%)	11 (69%)	
	Veuf / Veuve	6 (9%)	1 (6%)	
Statut professionnel				
	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,93
	Actif / Active			
	Oui	8 (12%)	5 (36%)	0,024*
	Non	61 (88%)	9 (64%)	
	En arrêt de travail			
	Oui	17 (25%)	0 (0%)	0,06
	Non	52 (75%)	13 (100%)	
	Retraité(e)			
	Oui	35 (51%)	6 (46%)	0,76
	Non	34 (49%)	7 (54%)	
	Invalidité			
	Oui	16 (23%)	2 (15%)	0,72
	Non	53 (77%)	11 (85%)	
Nombre d'enfants		2 (1 - 3) (n=69)	2 (1 - 3) (n=16)	0,82
Logement				
	Maison	14 (21%)	9 (56%)	0,005*
	Appartement	52 (79%)	7 (44%)	
	Avec étages			
	Oui	48 (72%)	7 (47%)	0,063
	Non	19 (28%)	8 (53%)	
	Avec ascenseur			
	Oui	9 (13%)	2 (12%)	1
	Non	58 (87%)	14 (88%)	
Dépendance transports				
	Oui	38 (62%)	1 (10%)	0,0039*
	Non	23 (38%)	9 (90%)	
Moyen de transport				0,037*
	Taxi	5 (8%)	0 (0%)	
	VSL	25 (41%)	1 (10%)	
	Moyen personnel	23 (38%)	9 (90%)	
	Ambulance	8 (13%)	0 (0%)	
Remboursement transports par CPAM				
	Oui	44 (72%)	5 (50%)	0,16
	Non	17 (28%)	5 (50%)	

* Significatif pour p < 0,05

Tableau 8. Caractéristiques démographiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}

Données démographiques		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
Sexe	Hommes	14 (19%)	14 (32%)	0,11
	Femmes	60 (81%)	30 (68%)	
Age (ans)		61 (53 - 73) (n=74)	58 (50 - 64) (n=44)	0,045*
Poids (kg)		70 (61 - 80) (n=74)	72 (64 - 82) (n=43)	0,58
Taille (cm)		164 (160 - 168) (n=69)	167 (160 - 173) (n=33)	0,23
IMC (kg/m ²)		26 (22 - 30) (n=68)	25 (23 - 28) (n=33)	0,76
Ancienneté		12 (7 - 21) (n=68)	9 (3 - 17) (n=33)	0,086
Poursuite traitement à ce jour				
Statut marital	Oui	52 (70%)	33 (75%)	0,58
	Non	22 (30%)	11 (25%)	
Statut professionnel	Célibataire	14 (20%)	2 (5%)	0,021*
	En couple	7 (10%)	6 (15%)	
	Marié / Mariée	42 (61%)	32 (80%)	
	Veuf / Veuve	6 (9%)	0 (0%)	
Statut professionnel	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,48
	Actif / Active			
	Oui	8 (12%)	12 (33%)	
	Non	61 (88%)	24 (67%)	
Statut professionnel	En arrêt de travail			0,55
	Oui	17 (25%)	7 (19%)	
	Non	52 (75%)	29 (81%)	
	Retraité(e)			
Statut professionnel	Oui	35 (51%)	14 (39%)	0,25
	Non	34 (49%)	22 (61%)	
	Invalidité			
	Oui	16 (23%)	6 (17%)	
Statut professionnel	Non	53 (77%)	30 (83%)	0,44
Nombre d'enfants		2 (1 - 3) (n=69)	2 (1 - 3) (n=39)	0,82
Logement				
Logement	Maison	14 (21%)	4 (12%)	0,41
	Appartement	52 (79%)	29 (88%)	
	Avec étages			
	Oui	48 (72%)	25 (81%)	
Logement	Non	19 (28%)	6 (19%)	0,34
	Avec ascenseur			
	Oui	9 (13%)	1 (3%)	
	Non	58 (87%)	30 (97%)	
Dépendance transports				
Dépendance transports	Oui	38 (62%)	6 (27%)	0,0048*
	Non	23 (38%)	16 (73%)	
Moyen de transport				0,028*
Moyen de transport	Taxi	5 (8%)	1 (4%)	
	VSL	25 (41%)	5 (23%)	
	Moyen personnel	23 (38%)	16 (73%)	
	Ambulance	8 (13%)	0 (0%)	
Remboursement transports par CPAM				
Remboursement transports par CPAM	Oui	44 (72%)	6 (27%)	0,00023*
	Non	17 (28%)	16 (73%)	

* Significatif pour p < 0,05

Tableau 9. Caractéristiques démographiques des populations SC_{laire} / SC_{llaire}

Données démographiques		SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
Sexe	Hommes	14 (32%)	3 (17%)	0,35
	Femmes	30 (68%)	15 (83%)	
Age (ans)		58 (50 - 64) (n=44)	61 (54 - 70) (n=18)	0,12
Poids (kg)		72 (64 - 82) (n=43)	66 (63 - 88) (n=18)	0,61
Taille (cm)		167 (160 - 173) (n=33)	161 (159 - 169) (n=18)	0,32
IMC (kg/m ²)		25 (23 - 28) (n=33)	25 (22 - 32) (n=18)	1
Ancienneté		9 (3 - 17) (n=33)	15 (8 - 30) (n=18)	0,12
Poursuite traitement à ce jour				
	Oui	33 (75%)	12 (67%)	0,5
	Non	11 (25%)	6 (33%)	
Statut marital				
	Célibataire	2 (5%)	4 (25%)	0,025*
	En couple	6 (15%)	0 (0%)	
	Marié / Mariée	32 (80%)	11 (69%)	
	Veuf / Veuve	0 (0%)	1 (6%)	
Statut professionnel				
	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,87
	Actif / Active			
	Oui	12 (33%)	5 (36%)	0,51
	Non	24 (67%)	9 (64%)	
	En arrêt de travail			0,17
	Oui	7 (19%)	0 (0%)	
	Non	29 (81%)	13 (100%)	
	Retraité(e)			0,65
	Oui	14 (39%)	6 (46%)	
	Non	22 (61%)	7 (54%)	
	Invalidité			1
	Oui	6 (17%)	2 (15%)	
	Non	30 (83%)	11 (85%)	
Nombre d'enfants		2 (1 - 3) (n=39)	2 (1 - 3) (n=16)	0,68
Logement				
	Maison	4 (12%)	9 (56%)	0,002*
	Appartement	29 (88%)	7 (44%)	
	Avec étages			0,038*
	Oui	25 (81%)	7 (47%)	
	Non	6 (19%)	8 (53%)	
	Avec ascenseur			0,26
	Oui	1 (3%)	2 (12%)	
	Non	30 (97%)	14 (88%)	
Dépendance transports				
	Oui	6 (27%)	1 (10%)	0,39
	Non	16 (73%)	9 (90%)	
Moyen de transport				0,75
	Taxi	1 (4%)	0 (0%)	
	VSL	5 (23%)	1 (10%)	
	Moyen personnel	16 (73%)	9 (90%)	
	Ambulance	0 (0%)	0 (0%)	
Remboursement transports par CPAM				
	Oui	6 (27%)	5 (50%)	0,21
	Non	16 (73%)	5 (50%)	

* Significatif pour p < 0,05

Tableau 10. Caractéristiques démographiques des populations ABA_{SC}/ ABA_{IV}

Données démographiques		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
Sexe	Hommes	14 (29%)	10 (23%)	0,56
	Femmes	35 (71%)	33 (77%)	
Age (ans)		59 (53 - 64) (n=49)	66 (58 - 73) (n=43)	0,014*
Poids (kg)		72 (62 - 82) (n=48)	70 (63 - 79) (n=43)	0,87
Taille (cm)		162 (160 - 171) (n=39)	165 (160 - 168) (n=40)	0,96
IMC (kg/m ²)		26 (22 - 28) (n=39)	26 (23 - 29) (n=39)	0,66
Ancienneté		11 (3 - 22) (n=39)	12 (7 - 19) (n=39)	0,35
Poursuite traitement à ce jour				
	Oui	37 (76%)	28 (65%)	0,27
	Non	12 (24%)	15 (35%)	
Statut marital				0,18
	Célibataire	6 (14%)	5 (12,5%)	
	En couple	3 (7%)	6 (15%)	
	Marié / Mariée	33 (77%)	24 (60%)	
	Veuf / Veuve	1 (2%)	5 (12,5%)	
Statut professionnel				
	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,04*
	Actif / Active			0,0032*
	Oui	13 (32%)	2 (5%)	
	Non	28 (68%)	39 (95%)	
	En arrêt de travail			0,59
	Oui	6 (15%)	8 (20%)	
	Non	34 (85%)	33 (80%)	
	Retraité(e)			0,059
	Oui	17 (42%)	26 (63%)	
	Non	23 (58%)	15 (37%)	
	Invalidité			0,59
	Oui	6 (15%)	8 (20%)	
	Non	34 (85%)	33 (80%)	
Nombre d'enfants		2 (1 - 3) (n=42)	2 (2 - 3) (n=39)	0,54
Logement				
	Maison	11 (29%)	6 (16%)	0,17
	Appartement	27 (71%)	32 (84%)	
	Avec étages			0,93
	Oui	23 (66%)	26 (67%)	
	Non	12 (34%)	13 (33%)	
	Avec ascenseur			0,71
	Oui	3 (8%)	5 (13%)	
	Non	34 (92%)	34 (87%)	
Dépendance transports				
	Oui	6 (25%)	19 (56%)	0,019*
	Non	18 (75%)	15 (44%)	
Moyen de transport				0,033*
	Taxi	0 (0%)	1 (3%)	
	VSL	6 (25%)	13 (39%)	
	Moyen personnel	18 (75%)	14 (43%)	
	Ambulance	0 (0%)	5 (15%)	
Remboursement transports par CPAM				
	Oui	7 (27%)	24 (71%)	0,0008*
	Non	19 (73%)	10 (29%)	

* Significatif pour p < 0,05

Tableau 11. Caractéristiques démographiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}

Données démographiques		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
Sexe				
	Hommes	3 (23%)	4 (13%)	0,4
	Femmes	10 (77%)	27 (87%)	
Age (ans)		51 (50 - 62) (n=13)	58 (44 - 61) (n=31)	0,85
Poids (kg)		68 (64 - 79) (n=13)	72 (58 - 81) (n=31)	0,72
Taille (cm)		167 (164 - 171) (n=12)	162 (158 - 168) (n=29)	0,11
IMC (kg/m ²)		24 (23 - 28) (n=12)	25 (21 - 31) (n=29)	0,77
Ancienneté		14 (7 - 17) (n=12)	12 (7 - 21) (n=29)	0,72
Poursuite traitement à ce jour				
	Oui	8 (62%)	24 (77%)	0,28
	Non	5 (38%)	7 (23%)	
Statut marital				0,023*
	Célibataire	0 (0%)	9 (31%)	
	En couple	3 (23%)	1 (3,5%)	
	Marié / Mariée	10 (77%)	18 (62%)	
	Veuf / Veuve	0 (0%)	1 (3,5%)	
Statut professionnel				
	Catégorie socio-professionnelle (INSEE : de 1 à 8)	-	-	0,15
	Actif / Active			
	Oui	4 (44%)	6 (21%)	0,21
	Non	5 (56%)	22 (79%)	
	En arrêt de travail			
	Oui	1 (11%)	9 (32%)	0,39
	Non	8 (89%)	19 (68%)	
	Retraité(e)			
	Oui	3 (33%)	9 (32%)	1
	Non	6 (67%)	19 (68%)	
	Invalidité			
	Oui	2 (22%)	8 (29%)	1
	Non	7 (78%)	20 (71%)	
Nombre d'enfants		2 (1 - 2) (n=13)	2 (0 - 2) (n=30)	0,58
Logement				
	Maison	2 (18%)	8 (29%)	0,69
	Appartement	9 (82%)	20 (71%)	
	Avec étages			
	Oui	9 (82%)	23 (82%)	1
	Non	2 (18%)	5 (18%)	
	Avec ascenseur			
	Oui	0 (0%)	4 (14%)	0,31
	Non	11 (100%)	24 (86%)	
Dépendance transports				
	Oui	1 (12%)	19 (70%)	0,011*
	Non	7 (88%)	8 (30%)	
Moyen de transport				0,032*
	Taxi	1 (12%)	4 (14%)	
	VSL	0 (0%)	12 (43%)	
	Moyen personnel	7 (88%)	9 (32%)	
	Ambulance	0 (0%)	3 (11%)	
Remboursement transports par CPAM				
	Oui	2 (25%)	20 (74%)	0,032*
	Non	6 (75%)	7 (26%)	

* Significatif pour p < 0,05

9.2.2. Caractéristiques cliniques et biologiques

9.2.2.1. Comparaison IV_{totale} vs SC_{totale}

Le tableau 12 présente les caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} et SC_{totale}.

Une différence significative a été mise en évidence concernant la présence d'érosion et/ou de pincement articulaire au niveau radiographique. En effet, l'atteinte structurale semble être significativement plus importante chez les patients traités en IV que chez ceux traités en SC (p=0,013).

Tableau 12. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} / SC_{totale}

Examen clinique / PRO	IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
EVA douleur (/10)	5 (3 - 7) (n=73)	5 (3 - 7) (n=59)	0,63
EVA asthénie (/10)	7 (5 - 8) (n=71)	7 (5 - 8) (n=57)	0,83
EVA maladie (/10)	5 (3 - 7) (n=68)	6 (3 - 7) (n=58)	0,59
Efficacité (%)	70 (50 - 80) (n=44)	60 (50 - 90) (n=24)	0,71
NAD (/28)	4 (1 - 12) (n=72)	4 (1 - 11) (n=62)	0,72
NAG (/28)	3 (0 - 7) (n=70)	4 (0 - 7) (n=62)	0,97
DAS 28 VS	3,91 (2,76 - 5,11) (n=71)	4,14 (2,50 - 5,42) (n=61)	0,82
DAS 28 CRP	4,00 (3,36 - 5,31) (n=70)	4,35 (3,03 - 5,74) (n=62)	0,84
Réveil(s) nocturne(s)			
Positif	38 (51%)	29 (47%)	0,59
Négatif	36 (49%)	33 (53%)	
Déroutillage matinal			
Présence (> 0 min)	48 (65%)	42 (68%)	0,72
Absence	26 (35%)	20 (32%)	
Durée (min)	15 (0 - 60) (n=73)	25 (0 - 60) (n=62)	0,75
Erosion/ pincement articulaire			
Présence	66 (89%)	45 (73%)	0,013*
Absence	8 (11%)	17 (27%)	
Biologie	IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Facteur rhumatoïde			
Positif (≥ 20 UI/ml)	55 (74%)	47 (76%)	0,84
Négatif (< 20 UI/ml)	19 (26%)	15 (24%)	
Taux (UI/ml)	96 (49 - 284) (n=53)	94 (40 - 209) (n=48)	0,48
Anti-CCP			
Positif (≥ 10 UA/ml)	55 (74%)	53 (85%)	0,11
Négatif (< 10 UA/ml)	19 (26%)	9 (15%)	
Taux (UA/ml)	127 (52 - 340) (n=58)	181 (60 - 340) (n=53)	0,44
VS (mm/h)	14 (5 - 34) (n=70)	14 (5 - 28) (n=60)	0,67
CRP (mg/l)	6 (5 - 15) (n=72)	14 (5 - 28) (n=61)	0,72

* Significatif pour p < 0,05

9.2.2.2. Comparaison IV_{totale} vs SC_{llaire}

Dans le tableau 13 figurent les caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} et SC_{llaire}.

Le taux d'anti-CCP est significativement plus élevé dans le groupe SC_{llaire} que dans le groupe IV total (p=0,037). De plus, l'EVA asthénie (p=0,033), le NAD (p=0,0096), le NAG (p=0,037), ainsi que les DAS 28 VS (p=0,012) et CRP (p=0,012) sont significativement plus élevés dans le groupe IV_{totale} que dans le groupe SC_{llaire}.

Tableau 13. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} / SC_{llaire}

Examen clinique / PRO	IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
EVA douleur (/10)	5 (3 - 7) (n=73)	3 (1 - 5) (n=17)	0,087
EVA asthénie (/10)	7 (5 - 8) (n=71)	5 (1 - 7) (n=17)	0,033*
EVA maladie (/10)	5 (3 - 7) (n=68)	3 (2 - 6) (n=17)	0,064
Efficacité (%)	70 (50 - 80) (n=44)	77 (50 - 100) (n=16)	0,39
NAD (/28)	4 (1 - 12) (n=72)	0 (0 - 5,75) (n=18)	0,0096*
NAG (/28)	3 (0 - 7) (n=70)	0 (0 - 3,75) (n=18)	0,037*
DAS 28 VS	3,91 (2,76 - 5,11) (n=71)	2,34 (1,8 - 3,94) (n=18)	0,012*
DAS 28 CRP	4,00 (3,36 - 5,31) (n=70)	2,64 (2,125 - 4,26) (n=18)	0,012*
Réveil(s) nocturne(s)			
Positif	38 (51%)	5 (28%)	0,072
Négatif	36 (49%)	13 (72%)	
Déroutillage matinal			
Présence (> 0 min)	48 (65%)	9 (50%)	0,24
Absence	26 (35%)	9 (50%)	
Durée (min)	15 (0 - 60) (n=73)	5 (0 - 30) (n=18)	0,24
Erosion/ pincement articulaire			
Présence	66 (89%)	14 (78%)	0,24
Absence	8 (11%)	4 (22%)	
Biologie	IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
Facteur rhumatoïde			
Positif (≥ 20 UI/ml)	55 (74%)	12 (67%)	0,51
Négatif (< 20 UI/ml)	19 (26%)	6 (33%)	
Taux (UI/ml)	96 (49 - 284) (n=53)	88 (46,25 - 275,5) (n=12)	0,54
Anti-CCP			
Positif (≥ 10 UA/ml)	55 (74%)	15 (83%)	0,55
Négatif (< 10 UA/ml)	19 (26%)	3 (17%)	
Taux (UA/ml)	127 (52 - 340) (n=58)	340 (128,5 - 340) (n=14)	0,037*
VS (mm/h)	14 (5 - 34) (n=70)	6 (3,5 - 13,75) (n=18)	0,1
CRP (mg/l)	6 (5 - 15) (n=72)	4,5 (3,3 - 10,75) (n=18)	0,3

* Significatif pour p < 0,05

9.2.2.3. Comparaison IV_{totale} vs SC_{laire}

Le tableau 14 présente les caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} et SC_{laire}.

L'efficacité de la biothérapie ainsi que la présence d'érosion radiographique sont significativement plus importantes dans le groupe IV_{totale} (respectivement $p=0,04$ et $p=0,01$).

Tableau 14. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}

Examen clinique / PRO	IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
EVA douleur (/10)	5 (3 - 7) (n=73)	5 (4 - 7) (n=42)	0,11
EVA asthénie (/10)	7 (5 - 8) (n=71)	7 (5 - 8) (n=40)	0,34
EVA maladie (/10)	5 (3 - 7) (n=68)	6 (5 - 7) (n=41)	0,079
Efficacité (%)	70 (50 - 80) (n=44)	50 (50 - 52) (n=8)	0,04*
NAD (/28)	4 (1 - 12) (n=72)	6 (2 - 13) (n=44)	0,32
NAG /28)	3 (0 - 7) (n=70)	4 (2 - 7) (n=44)	0,26
DAS 28 VS	3,91 (2,76 - 5,11) (n=71)	4,52 (3,40 - 6,09) (n=43)	0,082
DAS 28 CRP	4,00 (3,36 - 5,31) (n=70)	4,54 (3,84 - 6,01) (n=44)	0,093
Réveil(s) nocturne(s)			
Positif	38 (51%)	24 (55%)	0,74
Négatif	36 (49%)	20 (45%)	
Dérouillage matinal			
Présence (> 0 min)	48 (65%)	33 (75%)	0,25
Absence	26 (35%)	11 (25%)	
Durée (min)	15 (0 - 60) (n=73)	30 (4 - 60) (n=44)	0,89
Erosion/ pincement articulaire			
Présence	66 (89%)	31 (70%)	0,01*
Absence	8 (11%)	13 (30%)	
Biologie	IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
Facteur rhumatoïde			
Positif (≥ 20 UI/ml)	55 (74%)	35 (80%)	0,52
Négatif (< 20 UI/ml)	19 (26%)	9 (20%)	
Taux (UI/ml)	96 (49 - 284) (n=53)	110 (38 - 201) (n=36)	0,58
Anti-CCP			
Positif (≥ 10 UA/ml)	55 (74%)	38 (86%)	0,12
Négatif (< 10 UA/ml)	19 (26%)	6 (14%)	
Taux (UA/ml)	127 (52 - 340) (n=58)	140 (34 - 340) (n=39)	0,91
VS (mm/h)	14 (5 - 34) (n=70)	19 (8 - 31) (n=42)	0,56
CRP (mg/l)	6 (5 - 15) (n=72)	7 (5 - 29) (n=43)	0,29

* Significatif pour $p < 0,05$

9.2.2.4. Comparaison SC_{laire} vs SC_{llaire}

Dans le tableau 15 figurent les caractéristiques cliniques et biologiques des populations SC_{laire} et SC_{llaire}.

Une différence significative concernant le taux d'anti-CCP a été mise en évidence entre les 2 groupes avec un taux significativement plus élevé dans le groupe SC_{llaire} (p=0,043). En revanche, la VS est significativement plus élevée dans le groupe SC_{laire} (p=0,035). En ce qui concerne l'examen clinique et les PRO, les EVA douleur, asthénie, et maladie sont significativement plus élevées dans le groupe SC_{laire} avec respectivement p= 0,0084, p=0,0098, et p=0,0078. Il en est de même pour le NAD (p=0,0019), le NAG (p=0,0055), le DAS 28 VS (p=0,0016) et le DAS 28 CRP (p=0,002).

Tableau 15. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations SC_{laire} / SC_{llaire}

Examen clinique / PRO	SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
EVA douleur (/10)	5 (4 - 7) (n=42)	3 (1 - 5) (n=17)	0,0084*
EVA asthénie (/10)	7 (5 - 8) (n=40)	5 (1 - 7) (n=17)	0,0098*
EVA maladie (/10)	6 (5 - 7) (n=41)	3 (2 - 6) (n=17)	0,0078*
Efficacité (%)	50 (50 - 52) (n=8)	77 (50 - 100) (n=16)	0,071
NAD (/28)	6 (2 - 13) (n=44)	0 (0 - 6) (n=18)	0,0019*
NAG /28)	4 (2 - 7) (n=44)	0 (0 - 4) (n=18)	0,0055*
DAS 28 VS	4,52 (3,40 - 6,09) (n=43)	2,34 (1,80 - 3,94) (n=18)	0,0016*
DAS 28 CRP	4,54 (3,84 - 6,01) (n=44)	2,64 (2,12 - 4,26) (n=18)	0,002*
Réveil(s) nocturne(s)			
Positif	24 (55%)	5 (28%)	0,06
Négatif	20 (45%)	13 (72%)	
Dérouillage matinal			
Présence (> 0 min)	33 (75%)	9 (50%)	0,06
Absence	11 (25%)	9 (50%)	
Durée (min)	30 (4 - 60) (n=44)	5 (0 - 30) (n=18)	0,075
Erosion/ pincement articulaire			
Présence	31 (70%)	14 (78%)	0,76
Absence	13 (30%)	4 (22%)	
Biologie	SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
Facteur rhumatoïde			
Positif (≥ 20 UI/ml)	35 (80%)	12 (67%)	0,28
Négatif (< 20 UI/ml)	9 (20%)	6 (33%)	
Taux (UI/ml)	110 (38 - 201) (n=36)	88 (46 - 275) (n=12)	0,93
Anti-CCP			
Positif (≥ 10 UA/ml)	38 (86%)	15 (83%)	0,71
Négatif (< 10 UA/ml)	6 (14%)	3 (17%)	
Taux (UA/ml)	140 (34 - 340) (n=39)	340 (128 - 340) (n=14)	0,043*
VS (mm/h)	19 (8 - 31) (n=42)	6 (3 - 14) (n=18)	0,035*
CRP (mg/l)	7 (5 - 29) (n=43)	4 (3 - 11) (n=18)	0,06

* Significatif pour p < 0,05

9.2.2.5. Comparaison ABA_{IV} vs ABA_{SC}

Le tableau 16 présente les caractéristiques cliniques et biologiques des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}.

Comme précédemment, une différence significative a été retrouvée concernant l'atteinte structurale au niveau radiographique avec une proportion plus importante de celle-ci observée chez les patients traités par ABA_{IV} que par ABA_{SC} (p=0,015).

Tableau 16. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations ABA_{SC} / ABA_{IV}

Examen clinique / PRO	ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
EVA douleur (/10)	5 (3 - 7) (n=47)	5 (2 - 7) (n=42)	0,99
EVA asthénie (/10)	6 (4 - 8) (n=45)	7 (5 - 8) (n=41)	0,76
EVA maladie (/10)	5 (3 - 7) (n=46)	5 (3 - 7) (n=39)	0,72
Efficacité (%)	60 (50 - 85) (n=19)	80 (70 - 90) (n=21)	0,16
NAD (/28)	3 (0 - 11) (n=49)	4 (0 - 9) (n=42)	0,9
NAG /28)	3 (0 - 6) (n=49)	2 (0 - 7) (n=41)	0,92
DAS 28 VS	3,96 (2,39 - 5,17) (n=49)	4,01 (2,88 - 5,18) (n=43)	0,41
DAS 28 CRP	4,11 (3,09 - 5,31) (n=49)	3,88 (2,96 - 5,24) (n=42)	0,76
Réveil(s) nocturne(s)			
Positif	22 (45%)	22 (51%)	0,55
Négatif	27 (55%)	21 (49%)	
Déroutillage matinal			
Présence (> 0 min)	34 (69%)	27 (63%)	0,5
Absence	15 (31%)	16 (37%)	
Durée (min)	20 (0 - 60) (n=49)	22 (0 - 45) (n=42)	0,87
Erosion/ pincement articulaire			
Présence	36 (73%)	40 (93%)	0,015*
Absence	13 (27%)	3 (7%)	
Biologie	ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
Facteur rhumatoïde			
Positif (≥ 20 UI/ml)	39 (80%)	33 (77%)	0,74
Négatif (< 20 UI/ml)	10 (20%)	10 (23%)	
Taux (UI/ml)	107 (45 - 240) (n=39)	115 (59 - 313) (n=32)	0,54
Anti-CCP			
Positif (≥ 10 UA/ml)	42 (86%)	33 (77%)	0,27
Négatif (< 10 UA/ml)	7 (14%)	10 (23%)	
Taux (UA/ml)	161 (69 - 340) (n=42)	136 (44 - 340) (n=35)	0,9
VS (mm/h)	14 (5 - 27) (n=47)	22 (10 - 37) (n=42)	0,067
CRP (mg/l)	8 (5 - 18) (n=48)	7 (5 - 11) (n=42)	0,53

* Significatif pour p < 0,05

9.2.2.6. Comparaison TCZ_{IV} vs TCZ_{SC}

Dans le tableau 17 figurent les caractéristiques cliniques et biologiques des populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV}.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces 2 groupes de traitement.

Tableau 17. Caractéristiques cliniques et biologiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}

Examen clinique / PRO		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
EVA douleur (/10)		6 (5 - 7) (n=12)	5 (3 - 6) (n=31)	0,18
EVA asthénie (/10)		7 (7 - 8) (n=12)	7 (5 - 8) (n=30)	0,53
EVA maladie (/10)		7 (6 - 8) (n=12)	5 (3 - 7) (n=29)	0,062
Efficacité (%)		70 (50 - 100) (n=5)	60 (45 - 80) (n=23)	0,51
NAD (/28)		6 (3 - 18) (n=13)	6 (2 - 13) (n=30)	0,94
NAG /28)		4 (2 - 11) (n=13)	4 (1 - 7) (n=29)	0,52
DAS 28 VS		5,24 (3,47 - 6,24) (n=12)	3,54 (2,50 - 4,76) (n=28)	0,082
DAS 28 CRP		4,45 (3,01 - 6,00) (n=13)	4,21 (3,54 - 5,38) (n=28)	0,68
Réveil(s) nocturne(s)				
	Positif	7 (54%)	16 (52%)	0,89
	Négatif	6 (46%)	15 (48%)	
Déroutillage matinal				
	Présence (> 0 min)	8 (62%)	21 (68%)	0,69
	Absence	5 (38%)	10 (32%)	
	Durée (min)	30 (0 - 120) (n=13)	15 (0 - 60) (n=31)	0,5
Erosion/ pincement articulaire				
	Présence	9 (69%)	26 (84%)	0,41
	Absence	4 (31%)	5 (16%)	
Biologie		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
Facteur rhumatoïde				
	Positif (≥ 20 UI/ml)	8 (62%)	22 (71%)	0,54
	Négatif (< 20 UI/ml)	5 (38%)	9 (29%)	
	Taux (UI/ml)	85 (38 - 127) (n=9)	96 (42 - 224) (n=21)	0,43
Anti-CCP				
	Positif (≥ 10 UA/ml)	11 (85%)	22 (71%)	0,46
	Négatif (< 10 UA/ml)	2 (15%)	9 (29%)	
	Taux (UA/ml)	340 (40 - 340) (n=11)	110 (58 - 284) (n=23)	0,26
VS (mm/h)		20 (9 - 31) (n=13)	5 (3 - 25) (n=28)	0,086
CRP (mg/l)		5 (4 - 9) (n=13)	5 (4 - 25) (n=30)	0,68

* Significatif pour p < 0,05

9.2.3. Caractéristiques thérapeutiques

9.2.3.1. Comparaison IV_{totale} vs SC_{totale}

Les caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} et SC_{totale} sont développées dans le tableau 18.

On observe que la présence d'un historique de traitement par voie SC semble avoir un impact significatif en faveur du choix de la voie SC ($p=0,014$). Il en est de même concernant l'association de MTX par voie injectable : il y a significativement plus de patients traités par MTX injectable dans le groupe SC_{totale} que dans le groupe IV_{totale} ($p=0,025$).

Tableau 18. Caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} / SC_{totale}

Historique SC		IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
	Oui	45 (61%)	39 (63%)	0,014*
	Non	29 (39%)	23 (37%)	
Nombre cures SC		NA	82 (49 - 115) (n=62)	NA
Nombre lignes antérieures		1 (0 - 3) (n=74)	1 (0 - 2) (n=62)	0,3
Durée IV		2,84 (1,30 - 4,42) (n=74)	1,73 (0,91 - 3,53) (n=18)	0,17
Nombre perfusions IV		27 (12 - 45) (n=73)	19 (12 - 31) (n=16)	0,24
DMARD associé		IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Méthotrexate	Oui	40 (54%)	36 (58%)	0,025*
	Non	34 (46%)	26 (42%)	
	Dont injectable	20 (50%)	27 (75%)	
	Dont per os	20 (50%)	9 (25%)	
	Dose (mg/s)	17 (10 - 20) (n=41)	20 (15 - 20) (n=37)	
Léflunomide	Oui	3 (4%)	6 (10%)	0,3
	Non	71 (96%)	56 (90%)	
	Dose (mg/j)	20 (20 - 20) (n=2)	20 (20 - 20) (n=6)	
Corticoïdes	Oui	44 (59%)	34 (55%)	0,59
	Non	30 (41%)	28 (45%)	
	Dose (mg/j)	5 (5 - 10) (n=44)	7 (5 - 10) (n=34)	
Morphine	Oui	12 (16%)	12 (19%)	0,63
	Non	62 (84%)	50 (81%)	
	Dose (mg/j)	35 (15 - 109) (n=12)	20 (11 - 57) (n=12)	

* Significatif pour $p < 0,05$

9.2.3.2. Comparaison IV_{totale} vs SC_{llaire}

Le tableau 19 présente les résultats concernant les caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} et SC_{llaire}.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces 2 groupes en rapport avec les caractéristiques thérapeutiques.

Tableau 19. Caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} / SC_{llaire}

Historique SC		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
	Oui	45 (61%)	12 (67%)	0,13
	Non	29 (39%)	6 (33%)	
Nombre cures SC		NA	121,5 (90,5 - 148,5) (n=18)	
Nombre lignes antérieures		1 (0 - 3) (n=74)	1,5 (0,25 - 2) (n=18)	0,96
Durée IV		2,84 (1,30 - 4,42) (n=74)	1,735 (0,91 - 3,527) (n=18)	0,17
Nombre perfusions IV		27 (12 - 45) (n=73)	19 (12 - 31,5) (n=16)	0,24
DMARD associé		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
Méthotrexate	Oui	40 (54%)	11 (61%)	0,59
	Non	34 (46%)	7 (39%)	
	Dont injectable	20 (50%)	7 (64%)	0,51
	Dont per os	20 (50%)	4 (36%)	
	Dose (mg/s)	17 (10 - 20) (n=41)	15 (10 - 20) (n=11)	0,37
Léflunomide	Oui	3 (4%)	1 (6%)	0,53
	Non	71 (96%)	17 (94%)	
	Dose (mg/j)	20 (20 - 20) (n=2)	10 (10 - 10) (n=1)	0,48
Corticoïdes	Oui	44 (59%)	7 (39%)	0,12
	Non	30 (41%)	11 (61%)	
	Dose (mg/j)	5 (5 - 10) (n=44)	6 (5,5 - 9) (n=7)	0,51
Morphine	Oui	12 (16%)	1 (6%)	0,45
	Non	62 (84%)	17 (94%)	
	Dose (mg/j)	35 (15 - 109) (n=12)	79 (79 - 79) (n=1)	0,69

* Significatif pour p < 0,05

9.2.3.3. Comparaison IV_{totale} vs SC_{laire}

Dans le tableau 20 sont rapportés les résultats concernant les caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} et SC_{laire}.

On retrouve significativement plus de patients traités par MTX injectable dans le groupe SC_{laire} (p=0,016), et à une dose significativement plus élevée (p=0,015).

Tableau 20. Caractéristiques thérapeutiques des populations IV_{totale} / SC_{laire}

Historique SC		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
	Oui	45 (61%)	27 (61%)	0,95
	Non	29 (39%)	17 (39%)	
Nombre cures SC		NA	58 (39 - 99) (n=44)	NA
Nombre lignes antérieures		1 (0 - 3) (n=74)	1 (0 - 2) (n=44)	0,2
Durée IV		2,84 (1,30 - 4,42) (n=74)	NA	NA
Nombre perfusions IV		27 (12 - 45) (n=73)	NA	NA
DMARD associé		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	
Méthotrexate				
	Oui	40 (54%)	25 (57%)	0,085
	Non	34 (46%)	19 (43%)	
	Dont injectable	20 (50%)	20 (80%)	0,016*
	Dont per os	20 (50%)	5 (20%)	
	Dose (mg/s)	17 (10 - 20) (n=41)	20 (16 - 20) (n=26)	0,015*
Léflunomide				
	Oui	3 (4%)	5 (11%)	0,15
	Non	71 (96%)	39 (89%)	
	Dose (mg/j)	20 (20 - 20) (n=2)	20 (20 - 20) (n=5)	1
Corticoïdes				
	Oui	44 (59%)	27 (61%)	0,84
	Non	30 (41%)	17 (39%)	
	Dose (mg/j)	5 (5 - 10) (n=44)	7 (5 - 10) (n=27)	0,25
Morphine				
	Oui	12 (16%)	11 (25%)	0,24
	Non	62 (84%)	33 (75%)	
	Dose (mg/j)	35 (15 - 109) (n=12)	20 (11 - 39) (n=11)	0,11

* Significatif pour p < 0,05

9.2.3.4. Comparaison SC_{laire} vs SC_{llaire}

Les caractéristiques thérapeutiques des populations SC_{laire} et SC_{llaire} sont développées dans le tableau 21.

Ces résultats montrent que le nombre de cures SC réalisées jusqu'au 31/07/2017 est significativement plus élevé dans le groupe SC_{llaire} que dans le groupe SC_{laire} ($p=0,00093$). De plus, la dose de MTX, exprimée en mg/semaine, est significativement plus élevée dans le groupe SC_{laire} que dans le groupe SC_{llaire} ($p=0,014$).

Tableau 21. Caractéristiques thérapeutiques des populations SC_{laire} / SC_{llaire}

Historique SC		SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
	Oui	27 (61%)	12 (67%)	0,69
	Non	17 (39%)	6 (33%)	
Nombre cures SC		58 (39 - 99) (n=44)	121 (90 - 148) (n=18)	0,00093*
Nombre lignes antérieures		1 (0 - 2) (n=44)	1 (0 - 2) (n=18)	0,37
Durée IV		NA	1,73 (0,91 - 3,52) (n=18)	
Nombre perfusions IV		NA	19 (12 - 31) (n=16)	
DMARD associé		SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
Méthotrexate	Oui	25 (57%)	11 (61%)	0,76
	Non	19 (43%)	7 (39%)	
	Dont injectable	20 (80%)	7 (64%)	0,47
	Dont per os	5 (20%)	4 (36%)	
	Dose (mg/s)	20 (16 - 20) (n=26)	15 (10 - 20) (n=11)	0,014*
Léflunomide	Oui	5 (11%)	1 (6%)	1
	Non	39 (89%)	17 (94%)	
	Dose (mg/j)	20 (20 - 20) (n=5)	10 (10 - 10) (n=1)	0,074
Corticoïdes	Oui	27 (61%)	7 (39%)	0,11
	Non	17 (39%)	11 (61%)	
	Dose (mg/j)	7 (5 - 10) (n=27)	6 (5 - 9) (n=7)	0,85
Morphine	Oui	11 (25%)	1 (6%)	0,15
	Non	33 (75%)	17 (94%)	
	Dose (mg/j)	20 (11 - 39) (n=11)	79 (79 - 79) (n=1)	0,38

* Significatif pour $p < 0,05$

9.2.3.5. Comparaison ABA_{IV} vs ABA_{SC}

Le tableau 22 présente les caractéristiques thérapeutiques des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}.

La seule différence significative observée concerne le nombre de perfusion IV réalisées jusqu'au 31/07/17 : celui-ci est significativement plus important dans le groupe ABA_{IV} que dans le groupe ABA_{SC} (p=0,0062).

Il y a également une tendance à une utilisation plus fréquente du MTX injectable chez les patients traités en SC.

Tableau 22. Caractéristiques thérapeutiques des populations ABA_{SC} / ABA_{IV}

Historique SC		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
	Oui	29 (59%)	23 (53%)	0,58
	Non	20 (41%)	20 (47%)	
Nombre cures SC		29 (51 - 129) (n=49)	NA	
Nombre lignes antérieures		1 (0 - 2) (n=49)	1 (0 - 2) (n=43)	0,65
Durée IV		2,21 (0,86 - 3,53) (n=14)	2,93 (1,57 - 4,15) (n=43)	0,22
Nombre perfusions IV		12 (1 - 28) (n=17)	27 (15 - 35) (n=42)	0,0062*
DMARD associé		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
Méthotrexate				
	Oui	28 (57%)	28 (65%)	0,43
	Non	21 (43%)	15 (35%)	0,053
	Dont injectable	21 (75%)	14 (50%)	
	Dont per os	7 (25%)	14 (50%)	
	Dose (mg/s)	20 (15 - 20) (n=29)	15 (10 - 20) (n=28)	0,24
Léflunomide				
	Oui	4 (8%)	1 (2%)	0,37
	Non	45 (92%)	42 (98%)	
	Dose (mg/j)	20 (20 - 20) (n=3)	20 (20 - 20) (n=1)	NA
Corticoïdes				
	Oui	26 (53%)	27 (63%)	0,35
	Non	23 (47%)	16 (37%)	
	Dose (mg/j)	7 (5 - 10) (n=26)	5 (4 - 10) (n=27)	0,44
Morphine				
	Oui	10 (20%)	7 (16%)	0,61
	Non	39 (80%)	36 (84%)	
	Dose (mg/i)	20 (12 - 45) (n=10)	30 (21 - 90) (n=7)	0,24

* Significatif pour p < 0,05

9.2.3.6. Comparaison TCZ_{IV} vs TCZ_{SC}

Les caractéristiques thérapeutiques des populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV} sont développées dans le tableau 23.

Aucune différence significative n'a été observée dans ces 2 groupes concernant les caractéristiques thérapeutiques.

Tableau 23. Caractéristiques thérapeutiques des populations TCZ_{SC} / TCZ_{IV}

Historique SC		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
	Oui	10 (77%)	22 (71%)	1
	Non	3 (23%)	9 (29%)	
Nombre cures SC		63 (27 - 87) (n=13)	NA	0,57
Nombre lignes antérieures		2 (2 - 4) (n=13)	3 (1 - 3) (n=31)	
Durée IV		1,73 (1,42 - 2,84) (n=4)	2,57 (1,05 - 4,76) (n=31)	0,79
Nombre perfusions IV		22 (18 - 30) (n=4)	27 (10 - 52) (n=31)	0,88
DMARD associé		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
Méthotrexate	Oui	8 (62%)	12 (39%)	0,17
	Non	5 (38%)	19 (61%)	
	Dont injectable	6 (75%)	6 (50%)	0,37
	Dont per os	2 (25%)	6 (50%)	
	Dose (mg/s)	20 (19 - 25) (n=8)	20 (10 - 20) (n=13)	0,22
Léflunomide	Oui	2 (15%)	2 (6%)	0,57
	Non	11 (85%)	29 (94%)	
	Dose (mg/j)	15 (12 - 17) (n=2)	20 (20 - 20) (n=1)	1
Corticoïdes	Oui	8 (62%)	17 (55%)	0,68
	Non	5 (38%)	14 (45%)	
	Dose (mg/j)	10 (7 - 20) (n=8)	6 (5 - 12) (n=17)	0,2
Morphine	Oui	2 (15%)	5 (16%)	1
	Non	11 (85%)	26 (84%)	
	Dose (mg/j)	43 (26 - 61) (n=7)	40 (15 - 105) (n=5)	0,57

* Significatif pour p < 0,05

9.2.4. Comorbidités et antécédents

9.2.4.1. Comparaison IV_{totale} vs SC_{totale}

Le tableau 24 présente les comorbidités ainsi que les antécédents des populations IV_{totale} et SC_{totale}. Une différence significative est observée concernant le score de Charlson ($p=0,026$) : en effet, le score de Charlson est significativement plus élevé dans le groupe IV_{totale}. De plus, la répartition du nombre de comorbidités est également significativement différente dans les 2 groupes ($p=0,0043$).

Tableau 24. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{totale}

Comorbidités (1/2)	IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Score de Charlson (0-37)	4 (2 - 6) (n=74)	3 (2 - 4) (n=62)	0,026*
Score RDCI (0-9)	2 (1 - 4) (n=74)	2 (1 - 3) (n=62)	0,15
Nombre de comorbidités			0,0043*
0 comorbidité	15 (20%)	9 (15%)	
1 comorbidité	15 (20%)	23 (37%)	
2 comorbidités	17 (23%)	22 (35%)	
> 2 comorbidités	27 (37%)	8 (13%)	
Cancer			
Oui	12 (16%)	4 (6%)	0,11
Non	62 (84%)	58 (94%)	
Infections sévères	24 (32%)	16 (26%)	0,40
Infection bactérienne sévère (1)			
Oui	23 (31%)	16 (26%)	0,50
Non	51 (69%)	46 (74%)	
Infections opportunistes (Tuberculose/pneumocystose/cryptococcose)			
Oui	11 (15%)	4 (6%)	0,17
Non	63 (85%)	58 (94%)	
Antécédent d'infections banales à répétition (Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/ Infections urinaires/Conjonctivite/Folliculite)	18 (24%)	13 (21%)	0,64
Cardiovasculaires	33 (45%)	24 (39%)	0,49
Maladies ischémiques			
Oui	11 (15%)	4 (6%)	0,17
Non	63 (85%)	58 (94%)	
AVC/AIT			
Oui	6 (8%)	2 (3%)	0,29
Non	68 (92%)	60 (97%)	
IDM/angor/insuffisance coronarienne			
Oui	5 (7%)	2 (3%)	0,45
Non	69 (93%)	60 (97%)	
AOMI			
Oui	1 (1%)	1 (2%)	1
Non	73 (99%)	61 (98%)	
Insuffisance cardiaque			
Oui	7 (9%)	3 (5%)	0,35
Non	67 (91%)	59 (95%)	

Comorbidités (2/2)		IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Broncho-pulmonaires	HTA			
	Oui	25 (34%)	20 (32%)	0,85
	Non	49 (66%)	42 (68%)	
	ACFA			
	Oui	5 (7%)	2 (3%)	0,45
	Non	69 (93%)	60 (97%)	
	BPCO/asthme/DDB			
	Oui	22 (30%)	14 (23%)	0,35
	Non	18 (24%)	10 (16%)	
	Pneumopathie interstitielle			
Oui	10 (14%)	6 (10%)	0,49	
Non	64 (86%)	56 (90%)		
Rhumatismales intercurrentes		55 (74%)	40 (65%)	0,21
Pathologies rachidiennes dégénératives				
Oui	29 (39%)	22 (35%)	0,66	
Non	45 (61%)	40 (65%)		
Tendinopathie coiffe des rotateurs				
Oui	23 (31%)	13 (21%)	0,18	
Non	51 (69%)	49 (79%)		
Arthrose				
Oui	46 (62%)	29 (47%)	0,072	
Non	28 (38%)	33 (53%)		
Fibromyalgie				
Oui	1 (1%)	1 (2%)	1	
Non	73 (99%)	61 (98%)		
Diabète				
Type 1	1 (1%)	0 (0%)	0,31	
Type 2	9 (12%)	5 (8%)		
Non	64 (87%)	57 (92%)		
Diverticulose				
Oui	6 (8%)	4 (6%)	0,75	
Non	68 (92%)	58 (94%)		
Insuffisance rénale				
Oui	2 (3%)	0 (0%)	0,5	
Non	72 (97%)	62 (100%)		
Ostéoporose				
Oui	22 (30%)	13 (21%)	0,24	
Non	52 (70%)	49 (79%)		
Dépression/anxiété				
Oui	15 (20%)	12 (19%)	0,89	
Non	59 (80%)	50 (81%)		
HAD (/42)		13 (8 - 20) (n=53)	15 (11 - 19) (n=4)	0,73
HAQ (/3)		1,125 (0,625 - 1,625) (n=64)	1,000 (0,500 - 1,375) (n=50)	0,24
SF-36	SF36 total (/100)	46 (40 - 60) (n=62)	50 (42 - 60) (n=45)	0,65
	SF-36 physique (/100)	47 (41 - 56) (n=62)	50 (42 - 58) (n=45)	0,62
	SF-36 mental (/100)	52 (45 - 64) (n=62)	53 (44 - 61) (n=45)	0,85
Intercures		IV _{totale} (n=74)	SC _{totale} (n=62)	p
Evènement(s) intercurrent(s)				
	Oui	11 (15%)	4 (6%)	0,17
	Non	63 (85%)	58 (94%)	

* Significatif pour p < 0,05

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroïde, autres.

9.2.4.2. Comparaison IV_{totale} vs SC_{llaïre}

Les comorbidités et les antécédents des populations IV_{totale} et SC_{llaïre} sont reportés dans le tableau 25. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces 2 groupes.

Tableau 25. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{llaïre}

Comorbidités (1/2)		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaïre} (n=18)	p
Score de Charlson (0-37)		4 (2 - 6) (n=74)	3,5 (2,25 - 5) (n=18)	0,75
Score RDCI (0-9)		2 (1 - 4) (n=74)	1 (1 - 3) (n=18)	0,43
Nombre de comorbidités				
	0 comorbidité	15 (20%)	2 (11%)	0,18
	1 comorbidité	15 (20%)	6 (33%)	
	2 comorbidités	17 (23%)	7 (39%)	
	> 2 comorbidités	27 (37%)	3 (17%)	
Cancer				
	Oui	12 (16%)	2 (11%)	0,73
	Non	62 (84%)	16 (89%)	
Infections sévères		24 (32%)	7 (39%)	0,6
	Infection bactérienne sévère (1)			
	Oui	23 (31%)	7 (39%)	0,53
	Non	51 (69%)	11 (61%)	
	Infections opportunistes (Tuberculose/pneumocystose/cryptococcose)			
	Oui	11 (15%)	1 (6%)	0,45
	Non	63 (85%)	17 (94%)	
Antécédent d'infections banales à répétition (Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/Infections urinaires/Conjonctivite/Folliculite)		18 (24%)	6 (33%)	0,44
Cardiovasculaires		33 (45%)	7 (39%)	0,66
	Maladies ischémiques			
	Oui	11 (15%)	1 (6%)	0,45
	Non	63 (85%)	17 (94%)	
	AVC/AIT			
	Oui	6 (8%)	1 (6%)	1
	Non	68 (92%)	17 (94%)	
	IDM/angor/insuffisance coronarienne			
	Oui	5 (7%)	0 (0%)	0,58
	Non	69 (93%)	18 (100%)	
	AOMI			
	Oui	1 (1%)	0 (0%)	1
	Non	73 (99%)	18 (100%)	
	Insuffisance cardiaque			
	Oui	7 (9%)	2 (11%)	1
	Non	67 (91%)	16 (89%)	
	HTA			
	Oui	25 (34%)	5 (28%)	0,63
	Non	49 (66%)	13 (72%)	
	ACFA			
	Oui	5 (7%)	0 (0%)	0,58
	Non	69 (93%)	18 (100%)	

Comorbidités (2/2)		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
Broncho-pulmonaires		22 (30%)	4 (22%)	0,77
BPCO/Asthme/DDB	Oui	18 (24%)	3 (17%)	0,75
	Non	56 (76%)	15 (83%)	
Pneumopathie interstitielle	Oui	10 (14%)	2 (11%)	1
	Non	64 (86%)	16 (89%)	
Rhumatismales intercurrentes		55 (74%)	12 (67%)	0,51
Pathologies rachidiennes dégénératives	Oui	29 (39%)	9 (50%)	0,40
	Non	45 (61%)	9 (50%)	
Tendinopathie coiffe des rotateurs	Oui	23 (31%)	5 (28%)	0,78
	Non	51 (69%)	13 (72%)	
Arthrose	Oui	46 (62%)	9 (50%)	0,35
	Non	28 (38%)	9 (50%)	
Fibromyalgie	Oui	1 (1%)	1 (6%)	0,35
	Non	73 (99%)	17 (94%)	
Diabète	Type 1	1 (1%)	0 (0%)	0,69
	Type 2	9 (12%)	1 (6%)	
	Non	64 (87%)	17 (94%)	
Diverticulose	Oui	6 (8%)	3 (17%)	0,37
	Non	68 (92%)	15 (83%)	
Insuffisance rénale	Oui	2 (3%)	0 (0%)	1
	Non	72 (97%)	18 (100%)	
Ostéoporose	Oui	22 (30%)	5 (28%)	0,87
	Non	52 (70%)	13 (72%)	
Dépression/anxiété	Oui	15 (20%)	3 (17%)	1
	Non	59 (80%)	15 (83%)	
HAD (/42)		13 (8 - 20) (n=53)	17,5 (14,75 - 20,25) (n=2)	0,4
HAQ (/3)		1,125 (0,625 - 1,625) (n=64)	1,062 (0,469 - 1,437) (n=16)	0,58
SF-36	SF36 total (/100)	46 (40 - 60) (n=62)	53 (43,5 - 62) (n=15)	0,52
	SF-36 physique (/100)	47 (41 - 56) (n=62)	46 (40 - 58,5) (n=15)	0,95
	SF-36 mental (/100)	52 (45 - 64) (n=62)	57 (47 - 64,5) (n=15)	0,55
Intercures		IV _{totale} (n=74)	SC _{llaire} (n=18)	p
Evènement(s) intercurrent(s)	Oui	11 (15%)	4 (22%)	0,48
	Non	63 (85%)	14 (78%)	

* Significatif pour $p < 0,05$

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.2.4.3. Comparaison IV_{totale} vs SC_{laire}

Le tableau 26 présente les comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{laire}. Plusieurs différences significatives sont observées : le score de Charlson est significativement plus élevé dans le groupe IV_{totale} (p=0,008), et le nombre de comorbidités par patient est significativement différent entre ces 2 groupes (p=0,0098). Enfin, dans le groupe IV_{totale} sont survenus plus d'évènements intercurrents que dans le groupe SC_{laire} (p=0,0066).

Tableau 26. Comorbidités et antécédents des populations IV_{totale} et SC_{laire}

Comorbidités (1/2)		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
Score de Charlson (0-37)		4 (2 - 6) (n=74)	3 (2 - 3) (n=44)	0,008*
Score RDCI (0-9)		2 (1 - 4) (n=74)	2 (1 - 2) (n=44)	0,17
Nombre de comorbidités				0,0098*
	0 comorbidité	15 (20%)	7 (16%)	
	1 comorbidité	15 (20%)	17 (39%)	
	2 comorbidités	17 (23%)	15 (34%)	
	> 2 comorbidités	27 (37%)	5 (11%)	
Cancer				0,078
	Oui	12 (16%)	2 (5%)	
	Non	62 (84%)	42 (95%)	
Infection sévères		24 (32%)	9 (20%)	0,16
	Infection bactérienne sévère (1)			
	Oui	23 (31%)	9 (20%)	0,21
	Non	51 (69%)	35 (80%)	
	Infections opportunistes (Tuberculose/pneumocystose /cryptococcose)			
	Oui	11 (15%)	3 (7%)	0,25
	Non	63 (85%)	41 (93%)	
Antécédent d'infections banales à répétition (Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/ Infection urinaire/Conjonctivite/Folliculite)		18 (24%)	7 (16%)	0,28
Cardiovasculaires		33 (45%)	17 (39%)	0,53
	Maladies ischémiques			
	Oui	11 (15%)	3 (7%)	0,25
	Non	63 (85%)	41 (93%)	
	AVC/AIT			
	Oui	6 (8%)	1 (2%)	0,25
	Non	68 (92%)	43 (98%)	
	IDM/angor/insuffisance coronarienne			
	Oui	5 (7%)	2 (5%)	1
	Non	69 (93%)	42 (95%)	
	AOMI			
	Oui	1 (1%)	1 (2%)	1
	Non	73 (99%)	43 (98%)	
	Insuffisance cardiaque			
	Oui	7 (9%)	1 (2%)	0,26
	Non	67 (91%)	43 (98%)	

Comorbidités (2/2)		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	p
Broncho-pulmonaires	HTA			
	Oui	25 (34%)	15 (34%)	0,97
	Non	49 (66%)	29 (66%)	
	ACFA			
	Oui	5 (7%)	2 (5%)	1
	Non	69 (93%)	42 (95%)	
	BPCO/asthme/DDB	22 (30%)	10 (23%)	0,41
	Oui	18 (24%)	7 (16%)	0,28
	Non	56 (76%)	37 (84%)	
	Pneumopathie interstitielle			
Rhumatismales intercurrentes	Oui	10 (14%)	4 (9%)	0,57
	Non	64 (86%)	40 (91%)	
	Pathologies rachidiennes dégénératives	55 (74%)	28 (64%)	0,22
	Oui	29 (39%)	13 (30%)	0,29
	Non	45 (61%)	31 (70%)	
	Tendinopathie coiffe des rotateurs			
	Oui	23 (31%)	8 (18%)	0,12
	Non	51 (69%)	36 (82%)	
	Arthrose			
	Oui	46 (62%)	20 (45%)	0,077
Diabète	Non	28 (38%)	24 (55%)	
	Fibromyalgie			
	Oui	1 (1%)	0 (0%)	1
	Non	73 (99%)	44 (100%)	
	Type 1	1 (1%)	0 (0%)	0,57
	Type 2	9 (12%)	4 (9%)	
	Non	64 (87%)	40 (91%)	
	Diverticulose			
	Oui	6 (8%)	1 (2%)	0,25
	Non	68 (92%)	43 (98%)	
Insuffisance rénale	Oui	2 (3%)	0 (0%)	0,53
	Non	72 (97%)	44 (100%)	
Ostéoporose	Oui	22 (30%)	8 (18%)	0,16
	Non	52 (70%)	36 (82%)	
Dépression/anxiété	Oui	15 (20%)	9 (20%)	0,98
	Non	59 (80%)	35 (80%)	
HAD (/42)		13 (8 - 20) (n=53)	12 (10 - 15) (n=2)	0,75
HAQ (/3)		1,125 (0,625 - 1,625) (n=64)	1,000 (0,500 - 1,469) (n=34)	0,29
SF-36	SF36 total (/100)	46 (40 - 60) (n=62)	49 (42 - 60) (n=30)	0,87
	SF-36 physique (/100)	47 (41 - 56) (n=62)	50 (42 - 58) (n=30)	0,54
	SF-36 mental (/100)	52 (45 - 64) (n=62)	49 (44 - 60) (n=30)	0,52
Intercures		IV _{totale} (n=74)	SC _{laire} (n=44)	
Evènement(s) intercurrent(s)				
	Oui	11 (15%)	0 (0%)	0,0066*
	Non	63 (85%)	44 (100%)	

* Significatif pour $p < 0,05$

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.2.4.4. Comparaison SC_{laire} vs SC_{llaire}

Dans le tableau 26 sont recensés l'ensemble des comorbidités et antécédents des populations SC_{laire} et SC_{llaire}. Aucune différence significative n'est observée entre ces 2 groupes. Cependant, des tendances semblent émerger notamment concernant la survenue d'évènements intercurrents qui est significativement supérieure dans le groupe SC_{llaire} (p=0,0055).

Tableau 27. Comorbidités et antécédents des populations SC_{laire} et SC_{llaire}

Comorbidités (1/2)		SC _{laire} (n=44)	SC _{llaire} (n=18)	p
Score de Charlson (0-37)		3 (2 - 3) (n=44)	3 (2 - 5) (n=18)	0,087
Score RDCI (0-9)		2 (1 - 2) (n=44)	1 (1 - 3) (n=18)	0,85
Nombre de comorbidités				0,88
	0 comorbidité	7 (16%)	2 (11%)	1
	1 comorbidité	17 (39%)	6 (33%)	
	2 comorbidités	15 (34%)	7 (39%)	
	> 2 comorbidités	5 (11%)	3 (17%)	
Cancer				
	Oui	2 (5%)	2 (11%)	0,57
	Non	42 (95%)	16 (89%)	
Infections sévères		9 (20%)	7 (39%)	0,20
	Infection bactérienne sévère (1)			
	Oui	9 (20%)	7 (39%)	0,20
	Non	35 (80%)	11 (61%)	
	Infections opportunistes (Tuberculose/pneumocystose/cryptococcose)			
	Oui	3 (7%)	1 (6%)	1
	Non	41 (93%)	17 (94%)	
Antécédent d'infections banales à répétition (Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/Infection urinaire/Conjonctivite/Folliculite)		7 (16%)	6 (33%)	0,13
Cardiovasculaires		17 (39%)	7 (39%)	0,99
	Maladies ischémiques			
	Oui	3 (7%)	1 (6%)	1
	Non	41 (93%)	17 (94%)	
	AVC/AIT			
	Oui	1 (2%)	1 (6%)	0,49
	Non	43 (98%)	17 (94%)	
	IDM/angor/insuffisance coronarienne			
	Oui	2 (5%)	0 (0%)	1
	Non	42 (95%)	18 (100%)	
	AOMI			
	Oui	1 (2%)	0 (0%)	1
	Non	43 (98%)	18 (100%)	

Comorbidités (2/2)		SC _{laire} (n=44)	SC _{laire} (n=18)	p
Broncho-pulmonaires	Insuffisance cardiaque			
	Oui	1 (2%)	2 (11%)	0,2
	Non	43 (98%)	16 (89%)	
	HTA			
	Oui	15 (34%)	5 (28%)	0,77
	Non	29 (66%)	13 (72%)	
	ACFA			
	Oui	2 (5%)	0 (0%)	1
	Non	42 (95%)	18 (100%)	
	BPCO/Asthme/DDB	10 (23%)	4 (22%)	1
Rhumatismales intercurrentes	Pneumopathie interstitielle			
	Oui	7 (16%)	3 (17%)	1
	Non	37 (84%)	15 (83%)	
	Pathologies rachidiennes dégénératives			
	Oui	4 (9%)	2 (11%)	1
	Non	40 (91%)	16 (89%)	
	Tendinopathie coiffe des rotateurs	28 (64%)	12 (67%)	0,82
	Oui	13 (30%)	9 (50%)	
	Non	31 (70%)	9 (50%)	
	Arthrose			
Diabète	Oui	8 (18%)	5 (28%)	0,4
	Non	36 (82%)	13 (72%)	
	Fibromyalgie			
	Oui	20 (45%)	9 (50%)	0,74
	Non	24 (55%)	9 (50%)	
	Diabète			
	Oui	0 (0%)	1 (6%)	0,29
	Non	44 (100%)	17 (94%)	
	Type 1	0 (0%)	0 (0%)	1
	Type 2	4 (9%)	1 (6%)	
Diverticulose	Non	40 (91%)	17 (94%)	
	Oui	1 (2%)	3 (17%)	0,07
Insuffisance rénale	Non	43 (98%)	15 (83%)	
	Oui	0 (0%)	0 (0%)	1
Ostéoporose	Non	44 (100%)	18 (100%)	
	Oui	8 (18%)	5 (28%)	0,4
Dépression/anxiété	Non	36 (82%)	13 (72%)	
	Oui	9 (20%)	3 (17%)	1
	Non	35 (80%)	15 (83%)	
HAD (/42)		12 (10 - 15) (n=2)	17 (14 - 20) (n=2)	0,67
HAQ (/3)		1,000 (0,500 - 1,469) (n=34)	1,062 (0,469 - 1,437) (n=16)	0,83
SF-36	SF36 total (/100)	49 (42 - 60) (n=30)	53 (43 - 62) (n=15)	0,63
	SF-36 physique (/100)	50 (42 - 58) (n=30)	46 (40 - 58) (n=15)	0,82
	SF-36 mental (/100)	49 (44 - 60) (n=30)	57 (47 - 64) (n=15)	0,52
Intercures		SC _{laire} (n=44)	SC _{laire} (n=18)	p
Evènement(s) intercurrent(s)				
	Oui	0 (0%)	4 (22%)	0,0055
	Non	44 (100%)	14 (78%)	

* Significatif pour p < 0,05

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.2.4.5. Comparaison ABA_{IV} vs ABA_{SC}

Le tableau 26 présente les comorbidités et antécédents des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}. Les scores de Charlson et RDCI sont significativement plus élevés dans le groupe ABA_{IV} (respectivement $p=0,00029$ et $p=0,0058$). De plus, une différence significative dans la répartition du nombre de comorbidités est observée entre les 2 groupes ($p=0,00016$). Enfin, on remarque une augmentation significative des maladies ischémiques ($p=0,021$), d'AVC/AIT ($p=0,019$), et des maladies broncho-pulmonaires ($p=0,043$) dans le groupe ABA_{IV}.

Tableau 28. Comorbidités et antécédents des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}

Comorbidités (1/2)		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
Score de Charlson (0-37)		3 (2 - 4) (n=49)	4 (3 - 7) (n=43)	0,00029*
Score RDCI (0-9)		1 (1 - 2) (n=49)	3 (1 - 4) (n=43)	0,0058*
Nombre de comorbidités				0,00016*
	0 comorbidité	6 (12%)	7 (16%)	
	1 comorbidité	21 (43%)	7 (16%)	
	2 comorbidités	16 (33%)	7 (16%)	
	> 2 comorbidités	6 (12%)	22 (52%)	
Cancer				
	Oui	3 (6%)	8 (19%)	0,11
	Non	46 (94%)	35 (81%)	
Infections sévères		13 (27%)	15 (35%)	0,38
	Infection bactérienne sévère (1)			
	Oui	13 (27%)	14 (33%)	0,53
	Non	36 (73%)	29 (67%)	
	Infections opportunistes (<i>Tuberculose/pneumocystose</i> <i>/cryptococcose</i>)			
	Oui	3 (6%)	6 (14%)	0,3
	Non	46 (94%)	37 (86%)	
Antécédent d'infections banales à répétition (<i>Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/</i> <i>Infection urinaire/Conjonctivite/Folliculite</i>)		11 (22%)	13 (30%)	0,4
Cardiovasculaires		18 (37%)	21 (49%)	0,24
	Maladies ischémiques			
	Oui	2 (4%)	9 (21%)	0,021*
	Non	47 (96%)	34 (79%)	
	AVC/AIT			
	Oui	0 (0%)	5 (12%)	0,019*
	Non	49 (100%)	38 (88%)	
	IDM/angor/insuffisance coronarienne			
	Oui	2 (4%)	4 (9%)	0,41
	Non	47 (96%)	39 (91%)	
	AOMI			
	Oui	1 (2%)	1 (2%)	1
	Non	48 (98%)	42 (98%)	
	Insuffisance cardiaque			
	Oui	3 (6%)	4 (9%)	0,7
	Non	46 (94%)	39 (91%)	

Comorbidités (2/2)		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
HTA	Oui	16 (33%)	16 (37%)	0,65
	Non	33 (67%)	27 (63%)	
ACFA	Oui	2 (4%)	4 (9%)	0,41
	Non	47 (96%)	39 (91%)	
Broncho-pulmonaires		9 (18%)	16 (37%)	0,043*
BPCO/Asthme/DDB	Oui	8 (16%)	12 (28%)	0,18
	Non	41 (84%)	31 (72%)	
Pneumopathie interstitielle	Oui	3 (6%)	8 (19%)	0,11
	Non	46 (94%)	35 (81%)	
Rhumatismales intercurrentes		32 (65%)	31 (72%)	0,48
Pathologies rachidiennes dégénératives	Oui	15 (31%)	16 (37%)	0,5
	Non	34 (69%)	27 (63%)	
Tendinopathie coiffe des rotateurs	Oui	13 (27%)	13 (30%)	0,69
	Non	36 (73%)	30 (70%)	
Arthrose	Oui	23 (47%)	27 (63%)	0,13
	Non	26 (53%)	16 (37%)	
Fibromyalgie	Oui	1 (2%)	0 (0%)	1
	Non	48 (98%)	43 (100%)	
Diabète				
Type 1	Type 1	0 (0%)	1 (2%)	0,2
	Type 2	5 (10%)	8 (19%)	
	Non	44 (90%)	34 (79%)	
Diverticulose				
Oui	Oui	4 (8%)	5 (12%)	0,73
	Non	45 (92%)	38 (88%)	
Insuffisance rénale				
Oui	Oui	0 (0%)	0 (0%)	1
	Non	49 (100%)	43 (100%)	
Ostéoporose				
Oui	Oui	11 (22%)	16 (37%)	0,12
	Non	38 (78%)	27 (63%)	
Dépression/anxiété				
Oui	Oui	10 (20%)	7 (16%)	0,61
	Non	39 (80%)	36 (84%)	
HAD (/42)		10 (6 - 14) (n=2)	15 (8 - 21) (n=30)	0,46
HAQ (/3)		0,875 (0,500 - 1,375) (n=39)	1,250 (0,625 - 1,719) (n=38)	0,18
SF-36	SF36 total (/100)	49 (41 - 60) (n=35)	44 (39 - 57) (n=36)	0,35
	SF-36 physique (/100)	48 (42 - 58) (n=35)	44 (41 - 54) (n=36)	0,41
	SF-36 mental (/100)	54 (44 - 60) (n=35)	49 (45 - 61) (n=36)	0,8
Intercures		ABA _{SC} (n=49)	ABA _{IV} (n=43)	p
Evènement(s) intercurrent(s)	Oui	2 (4%)	7 (16%)	0,077
	Non	47 (96%)	36 (84%)	

* Significatif pour p < 0,05

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.2.4.6. Comparaison TCZ_{IV} vs TCZ_{SC}

Le tableau 28 présente les comorbidités en antécédents des populations TCZ_{IV} et TCZ_{SC}. Une seule différence significative a été observée entre ces 2 groupes concernant le nombre de tendinopathies de la coiffe des rotateurs avec une augmentation significative dans le groupe TCZ_{IV} (p=0,021).

Tableau 29. Comorbidités et antécédents des populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV}

Comorbidités (1/2)		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
Score de Charlson (0-37)		3 (2 - 4) (n=13)	3 (1 - 5) (n=31)	0,93
Score RDCI (0-9)		2 (1 - 3) (n=13)	1 (0 - 2) (n=31)	0,38
Nombre de comorbidités				0,86
	0 comorbidité	3 (23%)	8 (26%)	
	1 comorbidité	2 (15%)	8 (26%)	
	2 comorbidités	6 (47%)	10 (32%)	
	> 2 comorbidités	2 (15%)	5 (16%)	
Cancer				
	Oui	1 (8%)	4 (13%)	1
	Non	12 (92%)	27 (87%)	
Infections sévères		3 (23%)	9 (29%)	1
	Infection bactérienne sévère (1)			
	Oui	3 (23%)	9 (29%)	1
	Non	10 (77%)	22 (71%)	
	Infections opportunistes Tuberculose/pneumocystose /cryptococcose			
	Oui	1 (8%)	5 (16%)	0,65
	Non	12 (92%)	26 (84%)	
Antécédent d'infections banales à répétition				
	Bronchite/Sinusite/Rhinopharyngite/ Infection urinaire/Conjonctivite/Folliculite	2 (15%)	5 (16%)	1
Cardiovasculaires		6 (46%)	12 (39%)	0,65
	Maladies ischémiques			
	Oui	2 (15%)	2 (6%)	0,57
	Non	11 (85%)	29 (94%)	
	AVC/AIT			
	Oui	2 (15%)	1 (3%)	0,2
	Non	11 (85%)	30 (97%)	
	IDM/angor/insuffisance coronarienne			
	Oui	0 (0%)	0 (0%)	1
	Non	13 (100%)	31 (100%)	
	AOMI			1
	Oui	0 (0%)	1 (3%)	
	Non	13 (100%)	30 (97%)	
	Insuffisance cardiaque			
	Oui	0 (0%)	3 (10%)	0,54
	Non	13 (100%)	28 (90%)	
	HTA			
	Oui	4 (31%)	9 (29%)	1
	Non	9 (69%)	22 (71%)	

Comorbidités (2/2)		TCZ _{SC} (n=13)	TCZ _{IV} (n=31)	p
ACFA	Oui	0 (0%)	1 (3%)	1
	Non	13 (100%)	30 (97%)	
Broncho-pulmonaires		5 (38%)	6 (19%)	0,18
BPCO/Asthme/DDB	Oui	2 (15%)	6 (19%)	1
	Non	11 (85%)	25 (81%)	
Pneumopathie interstitielle	Oui	3 (23%)	2 (6%)	0,14
	Non	10 (77%)	29 (94%)	
Rhumatismales intercurrentes		8 (62%)	24 (77%)	0,28
Pathologies rachidiennes dégénératives	Oui	7 (54%)	13 (42%)	0,47
	Non	6 (46%)	18 (58%)	
Tendinopathie coiffe des rotateurs	Oui	0 (0%)	10 (32%)	0,021*
	Non	13 (100%)	21 (68%)	
Arthrose	Oui	6 (46%)	19 (61%)	0,36
	Non	7 (54%)	12 (39%)	
Fibromyalgie	Oui	0 (0%)	1 (3%)	1
	Non	13 (100%)	30 (97%)	
Diabète	Type 1	0 (0%)	0 (0%)	1
	Type 2	0 (0%)	1 (3%)	
	Non	13 (100%)	30 (97%)	
Diverticulose	Oui	0 (0%)	1 (3%)	1
	Non	13 (100%)	30 (97%)	
Insuffisance rénale	Oui	0 (0%)	2 (6%)	1
	Non	13 (100%)	29 (94%)	
Ostéoporose	Oui	2 (15%)	6 (19%)	1
	Non	11 (85%)	25 (81%)	
Dépression/anxiété	Oui	2 (15%)	8 (26%)	0,7
	Non	11 (85%)	23 (74%)	
HAD (/42)		12 (9 - 17) (n=3)	13 (9 - 17) (n=23)	1
HAQ (/3)		1,250 (0,625 - 1,719) (n=11)	1,000 (0,625 - 1,375) (n=26)	0,84
SF-36	SF36 total (/100)	51 (44 - 58) (n=10)	54 (44 - 61) (n=26)	0,78
	SF-36 physique (/100)	52 (42 - 58) (n=10)	50 (45 - 57) (n=26)	0,86
	SF-36 mental (/100)	51 (42 - 62) (n=10)	56 (43 - 66) (n=26)	0,6
Intercures		TCZ_{SC} (n=13)	TCZ_{IV} (n=31)	p
Evènement(s) intercurrent(s)	Oui	2 (15%)	4 (13%)	1
	Non	11 (85%)	27 (87%)	

* Significatif pour p < 0,05

(1) Pneumopathie commune bactérienne, pyélonéphrite, septicémie, sigmoïdite/diverticulite, cholécystite, angiocholite, arthrite, ostéite, bursite/hygroma, autres.

9.3. Questionnaire

L'avis des patients traités en IV concernant la proposition de recours à la voie SC a été pris *via* un questionnaire qui a été renseigné auprès des patients suivis en HDJ.

Les résultats montrent que la voie SC a été proposée à 41% de la file active traitée en IV. Parmi eux, 23% auraient accepté d'être traité en SC contre 77% de refus. Parmi les refus, 43% des patients évoquent des raisons médicales et notamment la volonté d'être suivi régulièrement en HDJ pour la surveillance de leur PR ou d'autres comorbidités dont ils sont atteints. Mais ce sont les raisons personnelles qui semblent pousser le patient à refuser la SC (70% d'entre eux l'évoquent) ; sont citées l'appréhension du geste technique (auto-injection), de la perte d'efficacité, la peur d'être moins observant et de ne pas être capable de prendre la décision d'une suspension en cas de fièvre, *etc.* Enfin, parmi les patients interrogés 28,5% aimeraient aborder le sujet de la voie SC avec leur rhumatologue. Les raisons principales de leur intérêt éventuel pour la voie SC sont l'éviction des hospitalisations à répétition, la diminution des trajets et l'autonomie dans la gestion de leur traitement.

9.4. Patients en échec de la voie SC

Comme le montre la figure 12, 3 patients ont effectué les changements de voie d'administration suivants : IV→SC→IV (soit SC_{laire} →IV), et 3 autres ont effectué la séquence suivante SC→IV (soit SC_{laire}→IV). L'étude de leurs profils a été réalisée de manière succincte.

Six patients sont donc concernés par le retour à la voie IV suite à un échec de la voie SC : 4 femmes et 2 hommes. Leur âge est de 50 [48 - 54] ans (Médiane [Q1 - Q3]), et l'IMC de 29 [23 - 30] kg/m².

Ces 6 patients souffraient d'une PR depuis 10 [5 - 15] ans, avec 5/6 d'entre eux FR+ avec un taux de 246 [121 - 432] UI/ml, et 5/6 anti-CCP+ avec un taux de 57 [35 - 103] UA/ml. Le DAS 28 VS était de 4,08 [3,72 - 4,42] et le DAS 28 CRP de 3,52 [3,29 - 4,20]. Deux patients sur 6 souffraient de réveils nocturnes et deux de dérouillage matinal. Cinq patients présentaient des signes d'érosion radiographique.

Ces 6 patients en échec de la voie SC sont répartis de la manière suivante : 4 traités par ABA et 2 par TCZ. Trois d'entre eux ont été traités d'emblée par la voie SC (SC_{laire}) et 3 ont switché vers elle (SC_{llaire}). Parmi eux, 5/6 ont un historique de traitement par biomédicament par voie SC, et tous ont au moins eu une ligne de traitement par biomédicament. Deux patients étaient également traités par MTX injectable aux doses respectives de 15 et 17,5 mg/semaine, et 2 autres par LFN à la posologie de 20 mg/jour. Enfin, 2 patients prenaient des corticoïdes à la posologie de 7 mg/jour.

Les causes identifiées de l'échec de la voie SC ont été de 3 ordres :

- 1 patient a fait une réaction allergique lors de l'administration par voie SC de sa biothérapie,
- 4 patients ont présenté soit une perte d'efficacité après le switch vers la voie SC, soit des effets indésirables (notamment cytopénies),
- Et un patient a déclaré avoir été inobservant avec la voie SC.

L'étude des comorbidités a révélé un score de Charlson de 1 [1 - 3], un HAQ de 0,750 [0,625 – 1,062], et enfin un SF-36 total de 53 [41 - 64].

9.5. *Etude de coûts*

Les coûts de prise en charge respectifs des perfusions en IV, réalisées en HDJ, et des administrations SC, réalisées à domicile, pour l'ABA et le TCZ calculés sur un an sont explicités dans la figure 13.

Concernant l'ABA (Orencia®), les coûts de prise en charge en HDJ s'élèvent au minimum à 12 062,04 € et au maximum à 19 730,52 €. Le coût minimum a été déterminé à partir de la posologie minimale de l'ABA, à savoir 2 flacons de 250 mg pour les patients de poids inférieurs à 60 kg. Le coût maximum en découle également puisque la posologie la plus élevée, pour les patients de poids supérieurs à 100 kg, est de 4 flacons de 250 mg d'ABA. Les coûts de prise en charge des patients sous ABA_{SC} pour un an de traitement est d'au minimum 11 214,68 € (coût sans intervention d'une IDE) et au maximum de 11 869,88 € (coût avec intervention d'une IDE et dans un périmètre maximum de 10 km).

Concernant le TCZ (Roactemra®), le coût de prise en charge en HDJ s'élève au minimum à 11 950,92 € et au maximum à 19 508,28 €. De la même manière que

l'ABA, les coûts minimum et maximum ont été déterminés à partir de la posologie : une posologie d'un flacon de 400 mg pour un patient pesant 50 kg pris comme minimum (posologie de 8 mg/kg), et une posologie maximale de 2 flacons de 400 mg pour les patients de plus de 100 kg. Les coûts de prise en charge des patients sous TCZ_{SC} pour un an de traitement est d'au minimum 10 918,80 € (coût sans intervention d'une IDE) et au maximum de 11 574,00 € (coût avec intervention d'une IDE et dans un périmètre maximum de 10 km).

Au total, l'économie réalisée sur 1 an dans le cas de switch de la forme IV à la forme SC se situe entre :

- 847,36 € et 7 860,64 € pour l'ABA, par patient, et selon la posologie,
- 1 032,12 € et 7 934,28 € pour le TCZ, par patient, et selon la posologie.

Dans la figure 14, les coûts précédents ont été adaptés à la cohorte étudiée. En effet, nous nous sommes intéressés à l'économie générée si l'ensemble des patients traités en IV effectuaient le switch pour la voie SC. Ainsi en prenant en considération les 43 patients traités par ABA IV et les 31 patients traités en TCZ IV, nous sommes parvenus à une économie de 176 601,00 € si l'ensemble des patients traités par ABA_{IV} effectuait le switch en SC, et de 108 165,20 € si l'ensemble des patients traités par TCZ_{IV} effectuait le switch en SC. L'économie totale générée par an si l'ensemble de la cohorte IV opère un switch vers la voie SC est donc de 284 766,20 €.

Dans notre établissement seulement 18 patients ont effectué ce switch (groupe SC_{llaire}) dont 14 traités par ABA et 4 traités pas TCZ. L'économie réalisée par an pour le groupe ABA a été de 57 498,00 € et de 13 956,80 € pour le groupe TCZ, soit une économie totale de 71 454,80 €/an.

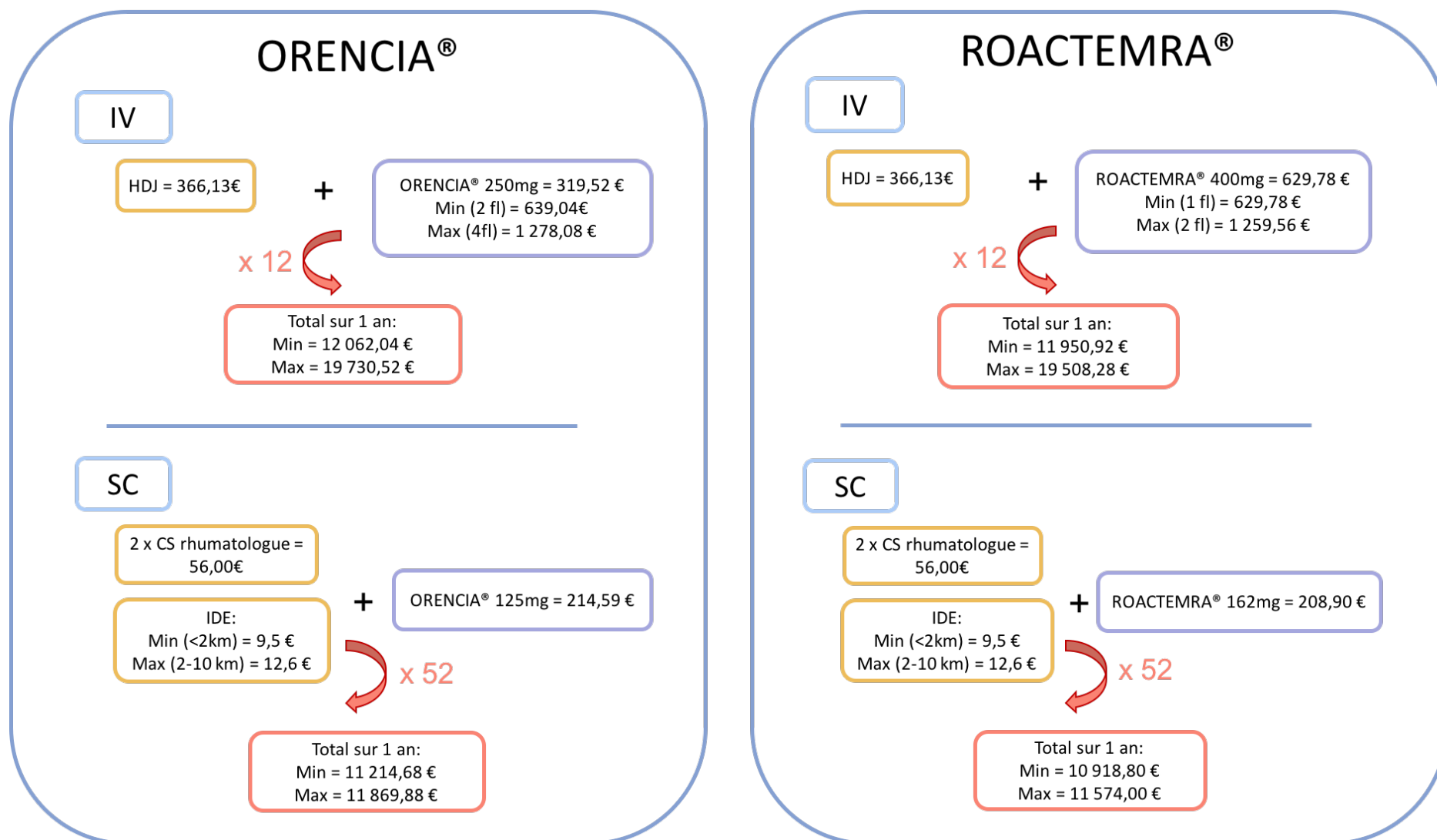


Figure 13. Description des coûts liés à la prise en charge IV en HDJ et SC à domicile

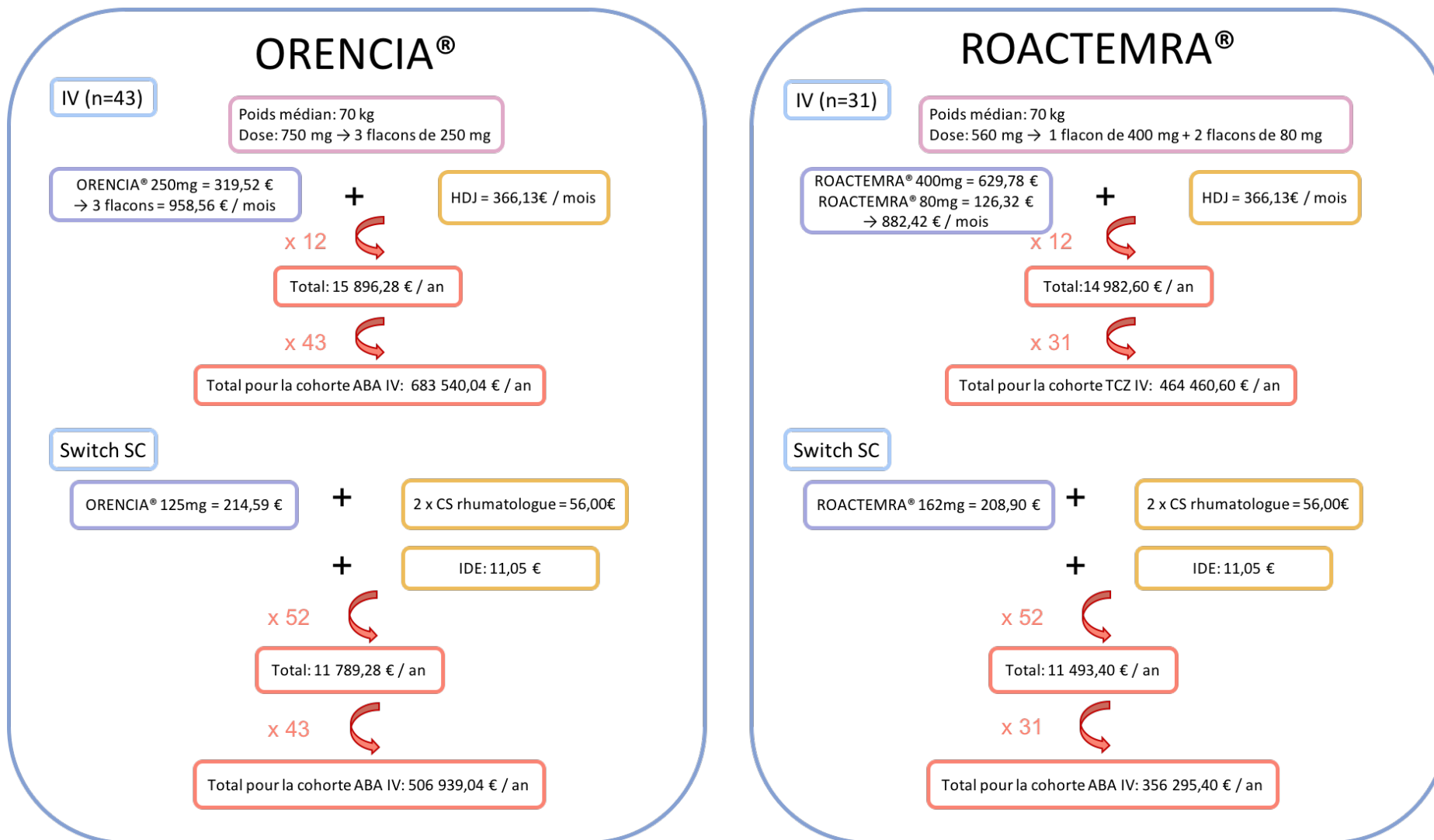


Figure 14. Coûts et économies calculés à partir de la cohorte étudiée

10. Discussion

Après revue de la littérature, nous avons constaté que la majorité des études portant sur le passage de la voie IV à la voie SC mentionnées s'intéressent aux préférences exprimées par le patient sur ces 2 voies d'administration. Seulement quelques études évaluent l'influence des comorbidités sur le choix du biomédicament comme celles de Monti *et al.* et Al Bishri *et al.* (72,73). A notre connaissance, aucune étude n'a été menée afin d'identifier les déterminants de la décision thérapeutique prise par le rhumatologue concernant le switch IV→SC ou le recours d'emblée à la voie SC.

En effet, notre étude s'intéresse aux profils de patients répartis selon plusieurs groupes de traitement : les patients traités par ABA ou TCZ en IV (ABA_{IV} et TCZ_{IV}), ceux traités par voie SC (ABA_{SC} et TCZ_{SC}), ceux ayant effectué un switch et ceux pour qui la SC a été initiée d'emblée (respectivement SC_{Ille} et SC_{laire}). L'ensemble des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et enfin les comorbidités et antécédents ont été répertoriés pour chaque groupe, de manière rétrospective et prospective. Une comparaison de ces différents profils a ensuite été réalisée afin de mettre en exergue les facteurs qui semblent avoir une influence dans le choix de la voie d'administration de leur biomédicament (ABA ou TCZ).

Bien qu'il s'agisse de la première étude dans ce champ d'investigation, celle-ci comporte un certain nombre de limites.

Notre étude est monocentrique et a été réalisée dans un CHU. Il peut y avoir un biais de sélection dans la mesure où les pratiques d'un CHU s'avèrent souvent différentes de celles d'un centre hospitalier non universitaire et de plus petite taille. A ce titre, une différence dans le recrutement des patients existe probablement puisqu'un patient présentant plusieurs comorbidités et atteint d'une PR grave est préférentiellement orienté vers un CHU.

L'ensemble des données recueillies proviennent du dossier informatique du patient. Seuls les compte-rendus d'hospitalisation et de consultation de rhumatologie ont été pris en compte si bien que l'exhaustivité des informations colligées peut être remise en question.

Enfin, les effectifs de certains groupes utilisés pour les comparaisons sont faibles, et notamment la taille du groupe TCZ_{SC} composé de 13 patients uniquement. Cela rend les résultats des analyses statistiques difficilement interprétables.

Malgré ces facteurs limitants, les résultats obtenus nous permettent de discuter les facteurs qui nous semblent déterminants pour décider du passage de la voie IV à la forme SC, ou du recours d'emblée à la voie SC, chez les patients atteints de PR traitée par ABA ou TCZ.

La file active de patients analysée rassemble 136 patients dont 77% de femmes, l'âge médian est de 60 (52 - 68) ans et l'ancienneté médiane de la maladie de 12 (6 - 20) ans. On dénombre 79% de PR anti-CCP+ et 75% de formes FR+. Le score médian de Charlson est de 3 (2 - 5), le RDCI de 2 (1 – 3), et le nombre de comorbidités est réparti de manière équitable au sein de la population.

L'analyse des comorbidités et des antécédents dont sont atteints les patients de notre file active montre que les maladies cardiovasculaires arrivent en 1^{ère} position avec une prévalence de 42%. Dans ce cadre, 11% des patients ont un antécédent de maladie ischémique cardiovasculaire. Ce taux est supérieur à celui mesuré dans l'étude COMORA (6%) (17). Un antécédent de syndrome anxio-dépressif a été mis en évidence chez 20% de nos patients, soit une prévalence relativement proche de celle notée par Dougados *et al.*, et celle de Briggs *et al.* (17,74). Le diabète touchait 11% de nos patients, ce qui est proche du taux retrouvé par Briggs *et al.* (10,3%) (74). Le taux de cancer dans notre étude s'élève à 12% vs 10,4% dans l'étude de Briggs *et al.* (74). Enfin, la prévalence de l'ostéoporose dans notre étude est de 26% vs 31% dans celle de Briggs *et al.* (74).

Les différences constatées entre la cohorte COMORA et la file active étudiée peuvent être liées au fait que notre étude cible uniquement les patients traités par ABA et TCZ et exclut les patients traités par d'autres biomédicaments ou non traités. La cohorte décrite par Dougados *et al.* est composée avant tout de PR recevant un DMARD conventionnel puisque seulement 38,9% des patients étaient, actuellement ou précédemment, traités par biomédicament. De plus, l'étude COMORA a inclus 3 920 patients dans 17 pays différents. D'un pays à l'autre, la prévalence des comorbidités est très variable. Notre étude est monocentrique et a été réalisée en France. Ainsi, les prévalences exprimées ici ne reflètent que la situation « haut-normande ».

La comparaison des caractéristiques démographiques entre les groupes IV_{totale} et SC_{totale} met en évidence une différence significative du statut actif du patient. En effet, il apparait que le nombre de patients actifs professionnellement est significativement plus important dans le groupe SC_{totale} . Les mêmes résultats sont retrouvés dans la comparaison des populations ABA_{SC} et ABA_{IV} , IV_{totale} et SC_{laire} , et enfin IV_{totale} vs SC_{laire} . Des résultats similaires ont été rapportés par Sylwestrzak *et al.* En effet, le groupe de patients traités par anti-TNF en SC comptait significativement plus de patients employés à pleins temps que dans le groupe IV (respectivement 59,4% vs 48%) (75). Chilton *et al.* font la même constatation ; ils montrent que les patients de moins de 61 ans s'orientent préférentiellement vers la voie SC, et donnent comme possible explication l'absence de nécessité de s'absenter du travail grâce à celle-ci (63). En effet, la voie SC permet au patient de ne pas modifier ses habitudes, et de gagner en termes d'autonomie et de flexibilité dans la gestion de son traitement dans la mesure où l'injection SC peut être réalisée à domicile par le patient lui-même, ou par une IDE, à sa convenance. L'importance de ces éléments a également été soulignée dans l'étude de Desplats *et al.* (76). Ainsi, la contrainte de l'HDJ n'existe plus pour les patients traités en SC ce qui semble particulièrement adapté aux patients exerçant une activité professionnelle.

C'est pourquoi, le statut actif d'un patient semble être un déterminant du choix thérapeutique concernant la voie d'administration de l'ABA ou du TCZ en favorisant la SC.

L'étude des caractéristiques cliniques et biologiques des différents sous-groupes met en évidence une différence significative au niveau de l'atteinte structurale. Celle-ci témoigne de la sévérité de la PR. En effet, il apparait que les PR traités en IV_{totale} sont plus sévères que celles traitées par voie SC_{totale} . Cette constatation est également notée dans les résultats de la comparaison des populations ABA_{SC} et ABA_{IV} , et celle des populations IV_{totale} et SC_{laire} . On peut donc conclure que la sévérité de la PR, représentée par le degré des lésions radiographiques, est un facteur déterminant l'initiation de la voie IV. En revanche, il ne semble pas déterminant pour le switch puisqu'aucune différence significative n'a été notée entre les groupes IV_{totale} et SC_{laire} . De plus, aucune différence n'a été observée entre les populations TCZ_{SC} et TCZ_{IV} ; cela peut s'expliquer par les faibles effectifs de ces 2 groupes et particulièrement du groupe TCZ_{SC} (n=13) qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Des études ont montré l'influence exercée par les comorbidités dans le choix thérapeutique. Ainsi, Monti *et al.* affirment que le type et le nombre de comorbidités dont souffrent un patient atteint de PR orientent préférentiellement le rhumatologue vers la prescription d'ABA et de TCZ plutôt que d'un anti-TNF (72). De plus, Richards *et al.* ont écrit une série de recommandations concernant le management du traitement par biomédicament d'un patient atteint de PR en fonction du type de comorbidités dont il est ou a été atteint (infections, MCV, cancer, pathologies broncho-pulmonaires, diabète, et grossesse) (77). Le même travail a été effectué par le CRI qui a émis des fiches pratiques et recommandations par molécule afin d'aider le prescripteur montrant une fois de plus l'importance des comorbidités dans la décision médicale (22). Enfin, l'étude COMORA met également en évidence le besoin d'adaptation et d'optimisation du traitement au regard des comorbidités du patient (17).

Ainsi, malgré un intérêt croissant autour des biomédicaments, aucune étude n'a été menée au sujet de l'influence que peuvent avoir les comorbidités dans le choix de la voie d'administration (IV vs SC) à notre connaissance.

L'analyse des comorbidités et des antécédents met en exergue que le score de comorbidité de Charlson ainsi que le nombre de comorbidités dont sont atteints les patients sont significativement supérieurs dans le groupe IV_{totale} en comparaison avec le groupe SC_{totale}. En effet, 37% des patients du groupe IV_{totale} présentent plus de 2 comorbidités vs 13% dans le groupe SC_{totale}. Le score de Charlson et le nombre de comorbidités semblent ainsi être des déterminants du choix de la voie d'administration du biomédicament puisque des résultats similaires sont notés dans la comparaison des populations IV_{totale} vs SC_{laire}, ainsi que dans celle des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}. Dans cette dernière comparaison, le score RDCI apparaît également significativement supérieur dans le groupe ABA_{IV} par rapport au groupe ABA_{SC}.

Ainsi, le nombre de comorbidités mesuré par un score semi-quantitatif de 0 à > 2 et des scores quantitatifs validés que sont les scores de Charlson et RDCI, semblent être déterminants dans le choix de la voie d'administration de l'ABA. Ce facteur ne ressort pas pour le TCZ mais cela s'explique par la taille des 2 groupes IV et SC (notamment celle du groupe TCZ_{SC} (n=13)), qui est insuffisante et qui rend l'interprétation difficile. De même, la comparaison entre les groupes IV_{totale} vs SC_{laire} ne montre pas non plus de différence à ce sujet mais là encore le nombre de patients ayant effectué une rotation IV→SC est faible (n=18).

Au vu de ces résultats, dans la limite de l'échantillon étudié, on peut donc supposer qu'un faible nombre de comorbidités va sans doute inciter le rhumatologue à choisir la voie SC plutôt que la voie IV pour initier l'ABA ou le TCZ et probablement, même si ce point n'a pas été mis en exergue ici pour réaliser une rotation IV→SC. Néanmoins, une incertitude subsiste quant à l'impact des comorbidités dans la décision du switch de la voie IV vers la voie SC. C'est pourquoi il est nécessaire d'augmenter l'effectif de ce groupe pour conclure définitivement.

Alors que les comorbidités ont une forte influence d'un point de vue quantitatif, il n'en est pas de même d'un point de vue qualitatif. En effet, la nature des comorbidités ne semble pas différer d'un groupe à l'autre. Certaines d'entre elles ne ressortent que ponctuellement, avec une significativité modérée ($0,01 < p < 0,05$) comme c'est le cas des maladies cardiovasculaires et broncho-pulmonaires dans la comparaison des populations ABA_{SC} et ABA_{IV}, des septicémies, des infections urinaires à répétition, *etc.*

La décision d'initiation de la voie SC ou de switch vers elle peut être contrebalancée par les contraintes économiques. A ce titre, le contexte socio-économique actuel fait de la voie SC une option particulièrement intéressante en raison des économies qu'elle génère (76,78). En effet, l'étude de coûts montre qu'une économie de 284 766,20 €/an aurait été réalisée si l'ensemble de la cohorte traitée par ABA_{IV} ou TCZ_{IV} opérait le switch vers la voie SC. Cette différence de coûts entre les 2 types de prise en charge pourrait donc être à l'origine d'une évolution de la place de l'ABA_{SC} et du TCZ_{SC} dans la stratégie thérapeutique dans les années à venir.

Pour résumer, les paramètres qui nous semblent déterminants dans la prise de décision concernant la voie d'administration du TCZ et de l'ABA sont : le statut actif du patient, la sévérité de la PR et le nombre de comorbidités dont il est atteint, et enfin l'avantage en termes de coûts de la voie SC.

Nos résultats ont également mis en évidence un certain nombre de paramètres qui pourraient potentiellement intervenir dans le choix de la voie d'administration mais leur impact reste flou. C'est notamment le cas de l'âge.

En effet, l'analyse des résultats des populations IV_{totale} et SC_{laire} montre que les patients du groupe IV_{totale} sont significativement plus âgés que les patients du groupe SC_{laire}. On peut facilement imaginer qu'il soit plus facile d'initier d'emblée une biothérapie SC chez un patient plus jeune, présentant probablement moins de comorbidités (37% des

patients du groupe IV_{totale} sont atteints par plus de 2 comorbidités vs 11% dans le groupe SC_{laire}). La comparaison des populations ABA_{SC} et ABA_{IV} met également en évidence une différence significative avec des patients significativement plus âgés dans le groupe ABA_{IV} que dans le groupe ABA_{SC}. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Chilton *et al.* citée précédemment dans laquelle il a été montré que les patients les plus jeunes s'orientaient préférentiellement vers la voie SC (63). Les patients plus âgés semblent en revanche plus attirés par la voie IV ; ils évoquent une administration réalisée par un personnel compétent qui saura réagir en cas de réaction inappropriée ce qui les rassure (63). En revanche, l'étude RIVIERA ainsi que celle de Madsen *et al.* ne mentionnent pas de différence significative concernant l'âge entre les patients exprimant une préférence pour la voie IV et ceux choisissant la voie SC (79,80). Ainsi, il est légitime de se demander si l'âge intervient dans la décision thérapeutique vis-à-vis du choix de la voie d'administration d'un biomédicament.

Enfin, d'autres facteurs identifiés comme significativement différents d'une population à l'autre ont été objectivés. Cependant, à notre sens, ils ne sont pas contributifs dans la décision quant au choix de la voie d'administration IV/SC.

En effet, plusieurs différences significatives ont été révélées par la comparaison des populations IV_{totale} et SC_{laire} concernant les PRO. En effet, l'EVA asthénie, le NAD, le NAG, et les DAS 28 VS et CRP sont significativement plus élevés dans le groupe IV_{totale}. Ces résultats suggèrent que les patients du groupe SC_{laire} présentent une PR moins agressive et moins handicapante que celle du groupe IV_{totale}. Ces paramètres reflètent l'activité de la maladie et non le degré de sévérité. S'agissant des données à l'initiation du traitement, ces résultats sont logiques puisque le switch se fait en règle générale lorsque la maladie est bien contrôlée par la voie IV. Ces données concordent avec celles de l'étude RIVIERA menée par Scarpato *et al.* qui objective également des scores plus élevés concernant la douleur et l'activité de la maladie pour les patients qui s'orientent préférentiellement vers la voie IV que ceux retrouvés chez les patients s'orientant préférentiellement vers la voie SC (79).

En outre, nos résultats montrent que les EVA (douleur, asthénie et maladie), le NAD, le NAG, et les DAS 28 VS et CRP sont significativement supérieurs dans le groupe SC_{laire} que dans le groupe SC_{laire}. Cela suggère que les patients traités préalablement en IV ont une meilleure perception de la sévérité de leur maladie, matérialisée par les PRO, et que leur PR semble mieux contrôlée que chez les patients qui initient d'emblée

la voie SC. En effet, les patients du groupe SC_{laire} sont soit en échec de la biothérapie précédente, soit l'ABA_{SC} ou le TCZ_{SC} est la 1^{ère} biothérapie prescrite. Dans les 2 cas, on peut donc s'attendre à observer des PRO élevés du fait de l'inefficacité du biomédicament précédent qui a conduit à une rotation, ou bien du fait de l'absence de biomédicament jusqu'alors. Ces résultats sont logiques car, à l'initiation d'un 1^{er} biomédicament ou lors d'une rotation de traitements de fond, la PR est active ce qui n'est pas le cas lors du passage de la voie IV à la forme SC qui est en règle effectué lorsque la maladie est relativement bien contrôlée ou en rémission.

L'étude des caractéristiques thérapeutiques ne montre presque aucune différence entre les différents groupes. A noter toutefois qu'il y a significativement plus de patients du groupe SC_{totale} qui ont un historique de biomédicament par voie SC (Enbrel® ou Humira® par exemple) par rapport au groupe IV_{totale}. Plusieurs explications sont possibles. Le facteur temps peut jouer un rôle puisque le nombre de molécules SC disponibles (4 anti-TNF) était plus important lors de la mise à disposition des formes SC d'abatacept et de tocilizumab que lors de la mise sur le marché des voies IV (uniquement adalimumab et etanercept). Par ailleurs, le fait d'avoir déjà un savoir-faire, grâce notamment aux séances d'ETP (éducation thérapeutique) dans l'utilisation de la voie SC, très appréciée du fait d'un certain confort d'utilisation (notamment depuis l'avènement des présentations en stylo), peut conduire le patient à opter préférentiellement pour une administration SC de la nouvelle molécule sauf s'il existe une raison médicale à s'orienter vers une voie IV (pharmacocinétique perturbée en cas de surcharge pondérale, recours à une classe thérapeutique uniquement disponible en IV, etc.).

De plus, le groupe SC_{totale} compte significativement plus de patients traités par MTX injectable que le groupe IV_{totale}. La même tendance se dégage lorsqu'on étudie les groupes ABA_{SC} et ABA_{IV}. Cela renforce l'idée selon laquelle un patient qui a déjà appréhendé la voie SC sera plus à même de l'accepter par la suite. En effet, un patient qui a l'habitude de s'injecter lui-même le MTX n'aura pas de réticence à choisir la voie SC pour son biomédicament. C'est ce que constate également Madsen *et al.* dans leur étude sur les préférences des patients vis-à-vis de la voie d'administration de biomédicaments dans la mesure où 71% des patients traités par voie SC préfèrent cette voie d'administration (80). Ces résultats concordent également avec ceux présentés dans l'étude de Desplats *et al.* qui montre que les patients optant pour la

voie SC ont souvent un traitement concomitant administré par cette même voie (MTX, Insuline, *etc.*) (76). Il existe néanmoins une autre explication liée là encore au facteur temps. En effet, les voies SC de l'ABA et du TCZ ne sont disponibles que depuis 2-3 ans alors que les formes IV sont commercialisées depuis une dizaine d'années. Au cours de cette dernière décennie, les pratiques ont évolué dans l'utilisation du MTX à la fois dans le choix de la voie d'administration (recours plus fréquent à la voie SC au-delà de 15 mg par semaine) et dans l'optimisation de la dose (atteignant désormais fréquemment le seuil de 0,3 mg/kg).

Rappelons qu'au CHU de Rouen, l'option de la voie SC n'est pas systématiquement proposée aux patients traités par ABA_{IV} ou TCZ_{IV}. En effet, les pratiques sont hétérogènes allant d'une proposition systématique de la voie SC qui est acceptée ou non par le patient jusqu'à la décision médicale qui est prise en fonction d'un certain nombre de paramètres. Dans bon nombre de cas, il s'agit d'une décision médicale partagée entre le malade et le praticien.

Notre file active se compose de 18 SC_{laire} + 44 SC_{laire} soit un total de 62 patients traités par voie SC sur 136 patients étudiés. Ainsi, la proportion de patients ayant accepté d'être traités par voie SC est de 46% vs 54% de patients traités en IV. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans l'étude RIVIERA qui montre que 50,2% des patients préfèrent la voie IV contre 49,8% qui s'orienteraient préférentiellement vers la voie SC (79). Ils concordent également avec les résultats publiés par Desplats *et al.* (76).

Parmi les patients traités en IV (n=74), seulement 41% déclarent avoir été consultés au sujet d'un switch vers la voie SC soit 30 patients au total. Parmi ceux consultés, 77% (23 patients) auraient refusé ce type de prise en charge. En effet, dans notre centre, comme nous l'avons mentionné précédemment, les médecins ne proposent pas systématiquement la voie SC à leurs patients mais le font au regard d'un certain nombre de paramètres qui ressortent dans cette étude.

Les motifs de refus de l'administration du biomédicament par voie SC étaient de 2 ordres. Tout d'abord, il s'agit de raisons médicales, évoquées par 43% des patients, et notamment la volonté d'un suivi régulier en HDJ qui a été exprimée à plusieurs reprises pour son côté rassurant. En effet, l'importance de la présence médicale a déjà été démontrée par l'étude RIVIERA puisque 66% des patients interrogés à propos de leurs préférences entre les voies IV et SC l'ont également évoqué (80). Les mêmes constatations sont faites dans l'étude de Desplats *et al.* (76).

De plus, les raisons personnelles évoquées par 70% des patients quant au refus du switch vers la voie SC sont les suivantes : appréhension du geste technique qu'est l'auto-injection, peur de la différence d'efficacité entre les formulations IV et SC, appréhension quant à la capacité de décider si les conditions sont optimales pour l'injection du biomédicament (fièvre, infection, ...), peur d'être moins observant, etc.

Comme le montre une étude danoise, 85% des patients traités par biomédicaments en IV préfèrent la voie IV, et 71% des patients traités par biomédicaments par voie SC favorisent la voie SC (81). Cependant, une étude menée par Pivot *et al.* a mis en évidence que 84,5% des patients traités par trastuzumab dans le cadre de leur cancer du sein, initialement opposés à la voie SC, ont changé d'avis après l'avoir essayée (82). Cela souligne l'importance du dialogue entre rhumatologues et patients afin de le rassurer et de l'informer sur les possibilités qui s'offrent à lui.

De plus, nos résultats montrent que 28% des patients interrogés ont exprimé la volonté de discuter de l'option de la SC avec leur rhumatologue. En effet, cette option leur paraît intéressante en termes d'autonomie dans la gestion de leur traitement. De plus, certains patients qui vivent éloignés géographiquement du CHU de Rouen reconnaissent une lassitude générée par l'HDJ et les trajets à répétition. Ainsi, la voie SC serait une alternative envisagée pour eux. Les mêmes éléments ont été évoqués dans l'étude de Scarpato *et al.* ; en effet, 96% des patients interrogés évoquent des difficultés à atteindre l'hôpital et 81% reconnaissent l'avantage du traitement à domicile que permet la SC (79).

Cependant, ces résultats doivent malgré tout être pondérés par le fait que 12 patients traités en IV n'ont pu être interrogés à ce sujet pour diverses raisons : arrêt du traitement, patient ne parlant pas français, ou injoignable par téléphone.

Il est important de souligner l'absence de différence significative entre les groupes SC_{laire} et SC_{llaire} en ce qui concerne les comorbidités. En effet, les différences qui ont été signalées entre les groupes IV_{totale} et SC_{totale} (score de Charlson et nombre de comorbidité) ne sont pas retrouvées dans les sous-groupes SC_{Ilaire} et SC_{IIlaire}. Cela nous semble assez cohérent dans la mesure où l'initiation de la voie SC d'emblée (SC_{laire}) se fait chez des patients présentant un profil similaire à celui des patients chez qui le switch est envisagé (SC_{IIlaire}). Ces résultats sont bien sûr à pondérer par le faible effectif de notre groupe SC_{IIlaire} (n=18).

Le faible nombre de switch vers la voie SC ($SC_{\text{laire}} = 18$ patients) observés dans la file active peut s'expliquer de 2 façons. Tout d'abord, il y a certainement un effet prescripteur à prendre en compte. En effet, le service de rhumatologie du CHU de Rouen compte 8 prescripteurs mêlant praticiens hospitaliers, chefs de cliniques, et assistants spécialistes. Cependant, l'organisation du système de soins concernant la prescription des biomédicaments en Normandie orientale par les rhumatologues sous forme d'un réseau informel ville/hôpital (décision d'initiation ou de rotation d'un biomédicament prise de façon collégiale impliquant presque systématiquement un praticien du CHU pour l'agglomération rouennaise), ainsi que l'organisation régulière de staffs médicaux (rythme hebdomadaire) et de staffs d'évaluation des pratiques professionnelles comme le comité thérapeutique (conviant les rhumatologues libéraux), permettent l'homogénéisation des pratiques dans la décision thérapeutique dont le choix de la voie d'administration. Ainsi, cette culture commune et cette relative homogénéisation des pratiques permettent de diminuer cet effet prescripteur. Le 2^{ème} facteur limitant le switch est le refus du patient. Les pratiques des services de rhumatologie des CHU de Rouen et de Lille sont différentes dans ce domaine. A Lille, la voie SC est proposée à tous les patients traités par ABA_{IV} ou TCZ_{IV} . La décision du switch pour la voie SC appartient donc au patient et impacte ainsi la pratique clinique comme le montre M. Desplats *et al.* (76).

Dans notre étude, nous n'avons pas interrogé les patients au sujet de la fréquence d'administration. Or, un patient se traitant par voie SC effectuera 4 injections par mois vs une seule s'il était traité en IV. Ce paramètre est important à prendre en compte comme l'expliquent notamment Madsen *et al.* En effet, cette étude montre que les patients optent à 53% pour une posologie d'une injection par mois, 32% pour une injection toutes les 2 semaines, et 15% pour une injection par semaine (80).

Enfin certains résultats apparaissant comme significatifs ne nous semblent pas pertinents comme déterminants du choix relatif à la voie d'administration IV/SC. C'est le cas par exemple du statut marital qui diffère significativement dans les analyses IV_{totale} vs SC_{laire} , SC_{laire} vs SC_{llaire} , et TCZ_{IV} et TCZ_{SC} . Pour autant, il ne nous semble pas que le choix thérapeutique soit déterminé par celui-ci.

De plus, des résultats significativement différents ont été retrouvés concernant la dépendance en termes de transports, le type de moyen de transport utilisé ainsi que l'accès au remboursement par la CPAM entre les groupes IV_{totale} et SC_{totale} , IV_{totale} et

SC_{laire}, IV_{totale} et SC_{laire}, ABA_{SC} et ABA_{IV} et enfin TCZ_{SC} et TCZ_{IV}. Pour autant, nous avons choisi de ne pas retenir non plus ces éléments relatifs aux transports comme déterminants du choix thérapeutique dans la mesure où un biais existe. En effet, les patients traités en IV sont convoqués en HDJ une fois par mois pour leur injection. Il semble donc logique que ces patients formulent plus facilement une demande de prise en charge en termes de transports que les patients traités en SC.

Enfin, les évènements intercurrents (comorbidités induites sous traitement) ne semblent pas significativement différents entre les groupes IV_{totale} et SC_{totale} suggérant que les patients traités par les formulations SC de l'ABA et du TCZ dans notre file active ont un profil de sécurité satisfaisant et concordant avec la littérature (46,48,50–53,56–59).

11. Conclusion

La préférence des patients au sujet de la voie d'administration (IV vs SC) a été étudiée à plusieurs reprises. En revanche, les déterminants impliqués dans la décision thérapeutique prise par le rhumatologue concernant la voie d'administration d'un biomédicament ne semblent pas avoir fait l'objet d'études après revue de la littérature. Pourtant, il a été montré que certains patients expriment le désir d'être impliqués dans la décision thérapeutique alors que d'autres préfèrent laisser la responsabilité de cette décision au rhumatologue (63,81). Il s'agit donc de trouver un compromis entre ces 2 parties et d'ouvrir le dialogue.

Bien que plusieurs études menées sur l'efficacité et la sécurité du switch vers la voie SC pour l'ABA et le TCZ soient rassurantes, notre étude montre qu'un certain nombre de déterminants sont à prendre en compte avant de l'envisager et notamment la sévérité de la PR objectivée par l'atteinte structurale, le nombre de comorbidités (et non leur nature) ainsi que le statut actif du patient (48,56). Une incertitude subsiste quant à l'influence de l'âge dans le choix de la voie d'administration.

Enfin, les différences de coûts entre ces 2 types de prise en charge peuvent également appuyer la décision médicale.

Afin de confirmer nos résultats, il serait intéressant de prolonger l'étude afin d'augmenter les effectifs des groupes SC_{llaïre} et TCZ_{SC} qui pour le moment sont insuffisants, et de la mener dans différents centres hospitaliers (centres hospitaliers non universitaires, cliniques, *etc.*) afin de comparer les pratiques des rhumatologues et de conclure sur les déterminants du passage de la voie IV à la voie SC pour l'ABA et le TCZ.

12. Bibliographie

1. COFER CF des enseignants en R. Chapitre 18 - UE7 - Polyarthrite rhumatoïde. In: Rhumatologie. 5ème. Elsevier Masson; 2015. p. 193-209.
2. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4:130-6.
3. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
4. Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1427-30.
5. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229.
6. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:287-97.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
8. CRI-net.com - Club Rhumatismes et Inflammations [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/default.asp>
9. CRI-net.com - La base d'images [Internet]. [cité 31 mars 2017]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/autres-projets/base_images/display_rub.asp?rub=polyart_rhum
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2012;51(6):5-9.
12. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:949-55.
13. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
14. VIDAL - ROACTEMRA 20 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/roactemra-91393.htm>

15. VIDAL - ORENCIA 250 mg pdre p sol diluer p perf [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/orencia-79939.htm>
16. Traitement anti-TNF alpha et suivi de tolérance - Bilan pré-thérapeutique [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/F2_ANTI-TNF_VDEF.pdf
17. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-8.
18. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:885-906.
19. Radner H, Yoshida K, Frits M, Iannaccone C, Shadick NA, Weinblatt M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2015;54:2076-84.
20. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1914-20.
21. Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon PD, Matteson EL. Development and Validation of a Risk Score for Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2847-55.
22. CRI-net :: Fiches pratiques & Recommandations :: Traitements anti-TNFα et suivi de tolérance [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNFα-et-suivi-de-tolerance>
23. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-35.
24. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor α therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res*. 2007;57:679-85.
25. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1754-64.
26. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 1 janv 2011;50(1):124-31.

27. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis Enrolled in a French Society of Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1289-95.
28. Pers Y-M, Schaub R, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, Fortunet C, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2015;82:25-30.
29. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2765-75.
30. Serio B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol.* 2008;35:355-7.
31. Ursini F, Mauro D, Naty S, Gagliardi D, Grembiale RD. Improvement in insulin resistance after short-term treatment with abatacept: case report and short review. *Clin Rheumatol.* sept 2012;31(9):1401-2.
32. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1164-5.
33. Wilczynska MM, Condcliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of Bronchiectasis and Rheumatoid Arthritis: Revisited. *Respir Care.* 2013;58:694-701.
34. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:397-412.
35. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology.* 2007;46:1122-5.
36. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;10:284-94.
37. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:613-26.
38. Curtis JR, Lanis A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors Associated with Gastrointestinal Perforation in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1819-28.
39. Gout T, Östör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1471-4.

40. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
41. Solomon DH. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-7.
42. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-31.
43. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-5.
44. Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013;52:547-53.
45. REVUE DU RHUMATISME ABATACEPT - ABA_13_Grossesse.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2017]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Aba-Dec2015/ABA_13_Grossesse.pdf
46. Ohta S, Tsuru T, Terao K, Mogi S, Suzaki M, Shono E, et al. Mechanism-based approach using a biomarker response to evaluate tocilizumab subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to synthetic DMARDs (MATSURI study). *J Clin Pharmacol.* 2014;54:109-19.
47. Avis de la commission de transparence - 4 décembre 2013 - Orencia 125 mg [Internet]. [cité 21 avr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/orencia_pic_ins_avis2modifie16122013_ct12730.pdf
48. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:857-861.
49. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28-38.
50. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol.* 2014;41:629-639.
51. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:38-44.

52. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Abatacept Administered Subcutaneously With or Without Background Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Phase III, International, Multicenter, Parallel-Arm, Open-Label Study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:718-28.
53. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52:986-97.
54. Reggia R, Franceschini F, Tincani A, Cavazzana I. Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Abatacept: A Single-center Italian Experience on Efficacy and Safety. *J Rheumatol.* 2015;42:193-5.
55. Avis de la comission de la transparence - 23 juillet 2014 - Roactemra 162 mg [Internet]. [cité 21 avr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13696_ROACTEMRA%20SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf
56. Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N, et al. Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1354-62.
57. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:344-54.
58. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:69-74.
59. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:68-74.
60. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
61. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5:313-26.
62. Schwartzman S, Morgan GJ. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther.* 2004;6(2):19-23.

63. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2008;6:1-14.
64. Montgomery A, Fahey T. How do patients' treatment preferences compare with those of clinicians? *Qual Health Care QHC*. 2001;10(1):39-43.
65. Say RE. The importance of patient preferences in treatment decisions--challenges for doctors. *BMJ*. 2003;327:542-5.
66. Yazici Y, McMorris BJ, Darkow T, Rosenblatt LC. Patient and physician perception of the infusion process of the biologic agents abatacept, infliximab, and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:907-913.
67. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques - ANSM [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
68. Score de comorbidité Charlson [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://ucog.fr/wp-content/uploads/2013/11/CHARLSON1.pdf>
69. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Johnson DS, Michaud K. Validation of the Rheumatic Disease Comorbidity Index. *Arthritis Care Res*. 2015;67:865-72.
70. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-45.
71. PCS Insee - 2003 [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/pcs2003/categorieSocioprofessionnelleAgregree/1>
72. Monti S, Klersy C, Gorla R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Pellerito R, et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36:753-61.
73. Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, Al-Nofaiey Y, Qutbuddeen H, Al-Harhi S, et al. Comorbidity Profile Among Patients with Rheumatoid Arthritis and the Impact on Prescriptions Trend. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:11-8.
74. Briggs AM, March L, Lassere M, Reid C, Henderson L, Murphy B, et al. Baseline Comorbidities in a Population-Based Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Biological Therapy: Data from the Australian Rheumatology Association Database. *Int J Rheumatol*. 2009;2009:1-8.
75. Sylwestrzak G, Liu J, Stephenson JJ, Ruggieri AP, DeVries A. Considering Patient Preferences When Selecting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapeutic Options. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:71-81.
76. Desplats M, Pascart T, Jelin G, Norberciak L, Philippe P, Houvenagel E, et al. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1395-400.

77. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ*. 2015;351:3658.
78. Curtis JR, Schabert VF, Harrison DJ, Yeaw J, Korn JR, Quach C, et al. Estimating Effectiveness and Cost of Biologics for Rheumatoid Arthritis: Application of a Validated Algorithm to Commercial Insurance Claims. *Clin Ther*. 2014;36:996-1004.
79. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, Nacci F, Frigelli S, Bartoli F, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology*. 2010;49:289-94.
80. Madsen OR, Huynh TK, Østergaard A, Egsmose C. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:93-9.
81. Huynh TK, Østergaard A, Egsmose C, Madsen OR. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:93-9.
82. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol*. 2014;25:1979-87.

13. Annexes

13.1. Annexe 1 : Grille de recueil

THÈSE DE PHARMACIE:

SWITCH IV → SC ROACTEMRA® (TOCILIZUMAB) ET ORENCIA® (ABATACEPT)

GRILLE DE RECUEIL

I/ Patient

- | | | |
|-----------------------|------------|---------|
| - Nom : | - Prénom : | |
| - Date de naissance : | - Âge : | |
| - Sexe : | | |
| - Poids : | - Taille : | - IMC : |
-

II/ Caractéristiques PR

ANCIENNETÉ DE LA MALADIE :

SEROLOGIES

- | | |
|--------------|----------|
| - FR : | - Taux : |
| - anti-CCP : | - Taux : |

MARQUEURS

BIOLOGIQUES

- | | |
|--------|---------|
| - VS : | - CRP : |
|--------|---------|

INFLAMMATION

SCORES

CLINIQUES

- | | | |
|------------------------------|------------------|------------------|
| - EVA douleur : | - EVA asthénie : | - EVA activité : |
| - Efficacité biomédicament : | | |

EXAMEN

CLINIQUE

- | | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|
| - NAD : | - NAG : | - DAS 28 (VS) : |
| - DAS 28 (CRP) : | | |
| - Réveils nocturnes : | | |
| - Dérouillage matinal : | - Durée : | |
| - Erosion/Pincement articulaire : | | |
-

III/ Traitement(s)

BIOThERAPIE

- Molécule prescrite :
- Voie administration :
- Dose :
- Espacement cures :
- Nombre de perfusions :
- Nombre de lignes antérieures :
- Biomédicaments antérieures :

TRAITEMENT DE FOND

- MTX :
 - Dose :
 - Léflunomide :
 - Dose :
 - Trithérapie :
 - Doses :
 - Autre prescrit seul :
 - Dose :
- (Salazopyrine[®], Plaquénil[®], etc.)

TRAITEMENT(S) ASSOCIE(S)

- Corticoïdes :
 - Dose :
 - Morphiniques de classe III :
 - Dose :
- (Equivalent de sulfate de Morphine)

IV/ Comorbidité(s)

Cancer :

- ☐ Poumon
- ☐ Sein
- ☐ Prostate
- ☐ Rein
- ☐ Mélanome
- ☐ Basocellulaire
- ☐ Spinocellulaire
- ☐ Foie
- ☐ Sang
- ☐ Cérébral
- ☐ ORL

Infections sévères :

- ☐ Pneumopathie commune bactérienne
- ☐ Pyélonéphrite
- ☐ Septicémie
- ☐ Sigmoidite
- ☐ Diverticulite
- ☐ Cholécystite
- ☐ Angiocholite
- ☐ Arthrite
- ☐ Ostéite
- ☐ Hygroma
- ☐ Autre ayant nécessité une hospitalisation

Infections opportunistes :

- ☐ Tuberculose
- ☐ Cryptococcose
- ☐ Pneumocystose

Banales à répétition :

- ☐ Bronchite
- ☐ Sinusite
- ☐ Rhinopharyngite
- ☐ Cystite
- ☐ Conjonctivite
- ☐ Folliculite

Maladies cardiovasculaires :

- ☐ AVC
- ☐ AIT
- ☐ IDM
- ☐ Angor
- ☐ AOMI
- ☐ Insuffisance coronarienne
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ HTA
- ☐ ACFA

Maladies pulmonaires :

- ☐ BPCO
- ☐ Asthme
- ☐ Dilatation des bronches
- ☐ Pneumopathie

Pathologies rhumatismales :

- ☐ Sciatique
- ☐ Arthrose
- ☐ Lombalgie chronique
- ☐ Radiculalgie chronique
- ☐ Cervicalgie chronique
- ☐ Tendinopathie de la coiffe des rotateurs
- ☐ Gonarthrose
- ☐ Coxarthrose
- ☐ Arthrose digitale

Diabète :

- ☐ Type 1 insulino-dépendant
- ☐ Type 2 : non insulino-dépendant

Autres :

- ☐ Diverticulose
- ☐ Insuffisance rénale
- ☐ Ostéoporose
- ☐ Dépression
- ☐ Anxiété
- ☐ Fibromyalgie

SCORE DE CHARLSON :

V/ Patient reported outcome(s)

- EVA douleur :
 - EVA asthénie :
 - Qualité de vie et retentissement fonctionnel :
 - Date de recueil :
 - HAQ (/3) :
 - SF-36 (/100) :
 - Physique :
 - Mental :
-

VI/ Statut socio-professionnel

- Profession :
(Actuelle ou passée)
- Retraité :
- Invalidité :
- HDJ et modalités de déclaration à l'employeur :
 - ☐ RTT
 - ☐ Arrêt de travail
 - ☐ Congés
 - ☐ Jour de repos

- | | | |
|------------------------------|--|---------------|
| - Statut marital : | - Nombre d'enfants : | |
| - Lieu d'habitation : | - Etage : | - Ascenseur : |
| - Dépendance transports : | Moyens de transport : | |
| - Prise en charge par CPAM : | ☐ Ambulance | |
| | ☐ VSL | |
| | ☐ Moyen personnel | |
-

VII/ Renseignement(s) / Dates

- Date Bilan pré-biomédicament :
- Date 1^{ère} injection SC :
- Dates injection IV :
- Nombre de perfusion IV :
- Motif switch SC :

COMMENTAIRES :

13.2. Annexe 2 : Score de Charlson (68)

Index de comorbidité

Détermination des pathologies concomitantes:	oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1
Maladie ulcéreuse	1
Hépatopathie d'importance faible	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée à sévère	2
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2
Tumeurs	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie moyenne ou sévère	3
Métastases	6
SIDA	6
SCORE TOTAL	0 à 37

Evaluation

3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable

Interprétation	Score	Mortalité à 1 an
	0	12 %
	1-2	26 %
	3-4	52 %
	5 ou >	85 %

13.3. Annexe 3 : Score RDCI (69)

Table 1. Composition of comorbidity indices*	
Index	Formula
RDCI (range 0–9)	2 × lung disease + [2 × (heart attack, other CV, OR stroke) OR 1 × hypertension] + fracture + depression + diabetes + cancer + (ulcer or stomach problem)
CDI (range 0–36)	6 × (metastatic solid tumor + AIDS) + 3 × (severe or moderate liver disease) + 2 × (hemiplegia + renal disease + diabetes with end organ damage + tumor without metastasis + lymphoma + leukemia) + MI + CHF + PVD + stroke + dementia + COPD + connective MI + CHF + PVD + stroke + dementia + COPD + connective tissue disease + ulcer + mild liver disease
FCI (range 0–18)	Arthritis + osteoporosis + asthma + COPD + angina + CHF + MI + neurologic disease + stroke + PVD + diabetes + upper GI disease + depression + anxiety + visual impairment + hearing impairment + degenerative disc disease + obesity
ETS+ (range 0–30) and EPS (range –19 to 89)	12 × metastatic cancer + 11 × liver disease + 9 × lymphoma + 7 × (CHF + paralysis) + 6 × (weight loss + other neurological disorder) + 5 × (cardiac arrhythmias + renal failure + fluid or electrolyte disorder) + 4 × (pulmonary circulation disorder + solid tumor without metastasis) + 3 × (chronic pulmonary disease + coagulopathy) + 2 × PVD + 0 × (AIDS + alcohol abuse + diabetes, complicated + diabetes, uncomplicated + hypertension + hypothyroidism + peptic ulcer disease + psychoses + RA/collagen vascular disease) – 1 × valvular disease – 2 × (blood loss anemia + deficiency anemia) – 3 × depression – 4 × obesity – 7 × drug abuse
COUNT (range 0–9)	Diabetes + coronary artery disease + stroke + hypertension + hyperlipidemia + depression + COPD + interstitial lung disease + chronic kidney disease

* RDCI = Rheumatic Disease Comorbidity Index; CV = cardiovascular; CDI = Charlson-Deyo Index; AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; MI = myocardial infarction; CHF = congestive heart failure; PVD = peripheral vascular disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FCI = Functional Comorbidity Index; GI = gastrointestinal; ETS = Elixhauser Total Score; EPS = Elixhauser Point System; RA = rheumatoid arthritis; COUNT = comorbidity count.
† Scored by summation of each comorbidity listed without any weighting.

13.4. Annexe 4 : Questionnaire HAQ (70)

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

Etes-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillage, soins corporels				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
Se lever				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
Les repas				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
Hygiène				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
> ouvrir une porte de voiture ?				
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

Méthode de calcul

A chaque question est allouée la note suivante : 0 = sans aucune difficulté , 1 = avec quelque difficulté , 2 = avec beaucoup de difficulté , 3 = incapable de le faire. La cotation pour chacun des 8 domaines à la plus forte note des questions de ce domaine. L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier). Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

FRIES J.F. SPITZ P. KRAINES R.G. HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980 23 137-145.

13.5. Annexe 5 : Questionnaire HAD

Evaluation de l'anxiété et de la dépression HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)

Référence : Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983 ;67 :361-70

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Lisez chaque série de questions et entourez le chiffre correspondant à la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement méditée.

(1-A) Je me sens tendu(e) ou énervé(e) : 3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais	(8-D) J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : 3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais
(2-D) Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : 0 Oui, tout autant qu'avant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus	(9-A) J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : 0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent
(3-A) J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : 3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout	(10-D) Je ne m'intéresse plus à mon apparence : 3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je ne devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé
(4-D) Je ris et vois le bon côté des choses : 0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout	(11-A) J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : 3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout
(5-A) Je me fais du souci : 3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement	(12-D) Je me réjouis à l'idée de faire certaines choses : 0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais
(6-D) Je suis de bonne humeur : 3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps	(13-A) J'éprouve des sensations soudaines de panique : 3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais
(7-A) Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) : 0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais	(14-D) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de télévision : 0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement

SCORE (à remplir par le médecin)

Somme du sous score A (1+3+5+7+9+11+13)

Somme du sous score D (2+4+6+8+10+12+14)

Somme totale des deux sous scores

--

13.6. Annexe 6 : Questionnaire SF-36

SF-36

Comment répondre:

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:	
Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5
2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?	
Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel

Liste d'activités	OUI beaucoup limité(e)	OUI un peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par les escaliers	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	OUI	NON
a. avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité?	1	2
c. avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	1	2
d. avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)?	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

	OUI	NON
a. avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité?	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude?	1	2

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément	1 2 3 4 5
7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques Nulle Très faible Faible Moyenne Grande Très grande	1 2 3 4 5 6
8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément	1 2 3 4 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque-fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? En permanence Une bonne partie du temps De temps en temps Rarement Jamais	1 2 3 4 5
--	-----------------------

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas:

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

13.7. Annexe 7 : Questionnaire patient

QUESTIONNAIRE THESE DE PHARMACIE

Contexte :

Ce questionnaire s'adresse aux patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde et traités par ORENCIA® (abatacept), ou ROACTEMRA® (tocilizumab), en intra-veineux en Hôpital de jour ou en sous-cutanée à domicile.

Dans le cadre d'une thèse de Pharmacie, merci de bien vouloir compléter ce questionnaire.

1. Dans le cadre de votre Polyarthrite Rhumatoïde, vous a-t-on déjà proposé de passer des injections intraveineuses, en Hôpital de Jour, aux injections sous-cutanées à domicile pour votre biomédicament ?
☐ Oui
☐ Non
2. Si oui, vous rappelez-vous de quand cela date approximativement ?
☐ Moins de 6 mois
☐ Entre 6 mois et 1 an
☐ Plus d'un an
☐ Non concerné(e)
3. Si cette option vous a effectivement été proposée, avez-vous accepté ?
☐ Oui
☐ Non
☐ Non concerné(e)
4. Si vous avez refusé ces injections en sous cutanée, quel en fut le motif ?
☐ Raisons médicales
☐ Raisons personnelles
☐ Non concerné(e)
5. Si ce sont des raisons médicales qui ont motivé ce refus, était-ce :
☐ Pour surveiller votre polyarthrite rhumatoïde
☐ Pour surveiller une autre pathologie dont vous souffrez
Si oui, laquelle ?
.....
☐ Autre (à détailler) :
.....
☐ Non concerné(e)
6. Si ce sont des raisons personnelles qui ont motivé ce refus, était-ce :
☐ Par appréhension du geste de l'auto-injection
☐ Par appréhension de la décision d'injection ou non selon son état
☐ Par volonté d'être suivie en Hôpital de Jour régulièrement
☐ Autre (à détailler) :
.....
☐ Non concerné(e)

7. Cette alternative de traitement par voie sous-cutanée ne vous a jamais été proposée, aimeriez-vous l'évoquer avec votre rhumatologue ?

- ☐ Oui
☐ Non

8. Si non, pourquoi ?

- ☐ Raisons médicales
☐ Raisons personnelles

9. Si ce sont des raisons médicales qui motivent ce refus, est-ce :

- ☐ Pour surveiller votre polyarthrite rhumatoïde
☐ Pour surveiller une autre pathologie dont vous souffrez
Si oui, laquelle ?

.....
☐ Autre (à détailler) :

.....
☐ Non concerné(e)

10. Si ce sont des raisons personnelles qui motivent ce refus, est-ce :

- ☐ Par appréhension du geste de l'auto-injection
☐ Par appréhension de la décision d'injection ou non selon son état
☐ Par volonté d'être suivie en Hôpital de Jour régulièrement
☐ Autre (à détailler) :

.....
☐ Non concerné(e)

11. Actuellement, exercez-vous une profession ?

- ☐ Oui
☐ Non

12. Si oui, laquelle ?

.....

13. Si non, êtes-vous en arrêt de travail ?

- ☐ Oui
☐ Non

14. Êtes-vous retraité(e) ?

- ☐ Oui
☐ Non

15. Lors de vos venues en Hôpital de jour pour l'injection de votre biomédicament, laquelle de ces modalités utilisez-vous vis à vis de votre employeur ?

- ☐ RTT
☐ Arrêt de travail
☐ Congés
☐ Jour de repos
☐ Non concerné(e)
☐ Autre

16. Êtes-vous actuellement en invalidité ?

- ☐ Oui
☐ Non

17. Êtes-vous dépendant en termes de transports ?

- ☐ Oui
☐ Non

18. Quel moyen utilisez-vous pour vous rendre en Hôpital de Jour pour vos perfusions ?

- ☐ Ambulance
☐ VSL
☐ Moyen personnel
☐ Taxi
☐ Non concerné(e)

19. La CPAM prend-elle en charge vos déplacements en Hôpital de Jour ?

- ☐ Oui
☐ Non
-

20. Actuellement êtes-vous :

- ☐ Marié(e)
☐ En couple
☐ Célibataire
☐ Veuf / Veuve

21. Avez-vous des enfants ?

- ☐ Oui
☐ Non

22. Si oui, combien ?

.....

23. Vivez-vous dans :

- ☐ Une maison
☐ Un appartement

24. Votre logement comporte-t-il plusieurs étages ?

- ☐ Oui
☐ Non

25. Votre logement est-il muni d'un ascenseur ?

- ☐ Oui
☐ Non
-

26. Pourriez-vous nous indiquer votre taille ?

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



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,

SAUCEZ DUQUESNE Marie-Olivia

Identification des déterminants conduisant au passage à la voie sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept ou tocilizumab administré par voie intra-veineuse

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 159 p.

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique touchant 0,3 à 0,8% de la population. L'émergence des biomédicaments a considérablement bouleversé la prise en charge de cette pathologie. Parmi eux, l'abatacept (ABA) et le tocilizumab (TCZ) sont déclinés sous 2 présentations galéniques : SC et IV, avec la même place dans la stratégie thérapeutique. Plusieurs choix s'offrent au rhumatologue : initiation en IV puis switch vers la voie SC (SC_{laire}), ou traitement d'emblée en SC (SC_{laire}). Dans la mesure où le recours à la voie SC n'est pas proposé de façon systématique au patient, ce travail se propose d'étudier les paramètres influençant la décision de modification de la voie d'administration (IV/SC) ou d'introduire d'emblée la voie SC pour l'ABA et le TCZ.

Il s'agit d'une étude de soins courants, monocentrique portant sur une file active de patients atteints de PR et traités par ABA ou TCZ incluant une phase de traitement d'au moins 6 mois depuis la mise à disposition des formes SC. Les données ont été recueillies de manière rétrospective et prospective. Une analyse statistique comparant les différents profils de patients selon la voie d'administration a été réalisée.

La voie SC n'est pas proposée invariablement à tous les patients traités par ABA_{IV} ou TCZ_{IV}. En effet, il s'agit d'une décision prise par le rhumatologue au cas par cas. Dans le contexte médico-économique actuel, la place des thérapeutiques SC est une option intéressante en raison des économies générées. Nos résultats montrent que la sévérité de la PR, le nombre de comorbidités, ainsi que le statut socio-professionnel du patient semblent être déterminants dans la décision thérapeutique prise par le rhumatologue. Des facteurs limitants peuvent toutefois intervenir : l'effet prescripteur, le refus du patient, etc.

Plusieurs déterminants interviennent dans la décision de la voie d'administration de biomédicaments comme l'ABA et le TCZ. La voie IV semble privilégiée pour les patients plus fragiles, ayant notamment un nombre important de comorbidités, car elle permet un suivi régulier en HDJ.

MOTS CLES : Biomédicament - Polyarthrite rhumatoïde – Comorbidité – Intra-veineuse – Sous-cutanée

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur

Membres : Mr VITTECOQ Olivier, Professeur

Mr LEQUERRE Thierry, Professeur

Mr ALLENET Benoît, Professeur

Mme CHENAILLER Catherine, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 16 octobre 2017