



HAL
open science

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

Souad Cheurfa

► **To cite this version:**

Souad Cheurfa. La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01881528

HAL Id: dumas-01881528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01881528>

Submitted on 26 Sep 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE
MARSEILLE

LE 21 SEPTEMBRE 2018

PAR

Mademoiselle Souad CHEURFA

Née le 13 Février 1988 à Bejaïa – Algérie

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

**LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DE
LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE**

JURY :

Président : Le Docteur Nathalie BARDIN

Membres : Le Docteur Romaric LACROIX
Le Docteur Imène ACHOURI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

A Madame Nathalie BARDIN, ma Présidente et Directrice de thèse, je vous remercie énormément d'avoir accepté de présider ma thèse, ainsi que pour l'accompagnement, le temps que vous avez consacré pour m'aider et pour tous vos précieux conseils tout au long de ce travail.

A mes jurys :

Monsieur Romaric LACROIX, d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour votre temps et pour m'avoir conseillé depuis mon stage de cinquième année au sein de votre service.

Mademoiselle Imène ACHOURI, d'avoir accepté de faire partie de cette aventure, pour le soutien sans faille et tous ces conseils.

A mes parents, mes essentiels. Je vous remercie d'avoir fait de moi la femme que je suis devenue, d'avoir sacrifié votre vie pour nous donner un meilleur avenir. Pour votre soutien toutes ces années, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours tiré vers le haut. Vous avez toute ma reconnaissance. Ma réussite est aussi la vôtre.

Je dédie particulièrement ce travail à ma mère, à sa force et son courage pour se battre chaque jour contre cette maladie.

A mes grands-parents, je vous aime et ne vous oublierai jamais.

A mes frères et sœurs, et à Zakarya. Merci pour votre amour, votre soutien, notre complicité, tous ces bons moments et ces rires. Je nous souhaite encore de belles années.

Kahina, mon exemple depuis toujours, je suis tellement fière d'avoir une sœur comme toi. Forte, courageuse et bienveillante.

Idir, tu es un réel exemple par ta combativité, ton intelligence et ton humour à toute épreuve.

Yanis, mon petit grand frère. Continue à me faire rire et à toujours me surprendre. Je te souhaite un très bel avenir.

Zakarya, notre rayon de soleil. Tu es le plus beau cadeau de ces dernières années.

A l'Homme de ma vie, Amine, je ne te remercierai jamais assez pour ces années de bonheur, de soutien sans faille, de patience. Merci de croire en moi chaque jour et de rendre ma vie plus belle. Merci aussi pour toutes ces heures de lectures et de relectures. Je suis tellement reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté (#PP, we did it!).

A ma belle famille, un grand merci pour votre soutien, votre amour et votre bonne humeur. Merci de m'avoir aussi bien accueilli et pour votre bienveillance.

A mes amis. Imène, mon rayon de soleil, pour tous ces fous rires et bien plus, pour le meilleur et pour le pire, tu fais partie de ma famille. A mes acolytes, Myriam et Laurie, ces années de Pharma ont été belles grâce à vous. A Marine et Laurane pour ces belles années d'amitié. A Yasmine et Ghada, pour avoir tout partagé et avoir toujours été là pour moi. A Ismahane, pour avoir été toujours présente et pour toutes nos soirées. A Claudia, ma pépite depuis toutes ces années et aux quatre coins du globe. A Mu, pour ces fous rires depuis notre Erasmus. A Fred, pour ces années « BU » et surtout repas, je sais que je peux toujours compter sur toi ! A Cécile, ma boule d'énergie, pour ton soutien et tous ces moments de joie. A Najah, une de mes plus belles rencontres, à ta générosité, ta bienveillance et à nos bons moments. A Mylène et Clement, je n'oublierai jamais ces bons moments et cette complicité qu'on retrouve à chaque fois qu'on se voit. A Guillaume et Adeline, Evguenii, Julie et les enfants, Giuseppe et Zohra un grand merci pour tous ces bons moments qu'on a partagé.

A tous les autres, pour ces belles années de fac et pour avoir contribué à mon bonheur.

Table des matières

Remerciements	9
Liste des figures	17
Liste des tableaux	18
Liste des annexes	19
Abréviations.....	20
Introduction.....	25
Première partie : Rappels sur les maladies auto-immunes	26
1. Le concept d'auto-immunité.....	27
1.1. Définitions	27
1.2. Auto-immunité physiologique	32
1.3. Auto-immunité pathologique.....	33
1.4. Etiologie et physiopathologie des MAI.....	34
1.4.1. Facteurs génétiques	35
1.4.2. Facteurs environnementaux	35
1.4.3. Hormones	35
1.4.4. Infection	36
1.4.5. Médicaments	36
1.4.6. Autres agents physiques.....	37
2. Déclenchement des MAI : Rupture de tolérance	39
2.1. Définition des mécanismes de tolérance.....	39
2.2. Tolérance des lymphocytes T	40

2.3.	Tolérance des lymphocytes B.....	41
2.4.	MAI par activation de LT auto-réactifs.....	41
2.4.1.	Immunisation par un antigène tissulaire en présence d'adjuvant 41	
2.4.2.	Rôle des micro-organismes.....	42
2.4.3.	MAI par activation de lymphocytes B auto-réactifs.....	42
2.4.4.	Rôle du CMH et présentation de l'antigène.....	43
2.4.5.	Système du complément.....	43
2.4.6.	Mécanisme lésionnel des MAI.....	44
3.	Traitement des MAI.....	48
Deuxième partie : Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde.....		50
1.	Définition.....	51
2.	Epidémiologie.....	53
3.	Etiologies.....	54
4.	Physiopathologie.....	58
4.1.	Etape initiale.....	59
4.2.	Etape de recrutement et d'inflammation.....	60
4.2.1.	Intervention des cytokines.....	60
4.2.2.	Intervention des LB.....	61
4.2.3.	Intervention des PNN.....	61
4.3.	Etape de réparation.....	62
5.	Mécanisme immunologique.....	63
5.1.	Définition.....	63

5.2.	Rôle pathogène des complexes immuns	65
5.3.	Autres facteurs intervenant dans la PR	66
5.3.1.	Complexes majeurs d'histocompatibilité.....	66
5.3.2.	Agents infectieux	66
6.	Clinique.....	67
6.1.	Phase initiale.....	67
6.2.	Phase d'état.....	68
6.2.1.	Les atteintes articulaires caractéristiques	68
6.2.2.	Les autres atteintes articulaires	71
6.2.3.	Manifestations extra-articulaires.....	72
7.	Critères diagnostiques et pronostiques de la PR.....	75
7.1.	Critères de classification de la PR	75
7.1.1.	Anciens critères de classification de l'association des rhumatologues américains (ACR: American College of Rheumatology)	75
7.1.2.	Critères de l'ACR/EULAR (2010) : diagnostic précoce de PR	75
7.2.	Intérêt du diagnostic précoce d'une PR débutante	77
7.3.	Diagnostic clinique	78
7.4.	Diagnostic biologique.....	78
7.4.1.	Le syndrome inflammatoire	79
7.4.2.	Le facteur rhumatoïde	79
7.4.3.	AC anti-peptides cycliques citrulinés	80
7.4.4.	Recherche d'autres AAC	81
7.5.	Au niveau de l'imagerie.....	81

7.6.	Autres examens paracliniques	82
7.6.1.	Liquide synovial.....	82
7.6.2.	Biopsie synoviale	83
7.7.	Facteurs pronostiques	83
7.8.	Diagnostic différentiel	83
8.	Evolution.....	84
Troisième partie : Perspectives thérapeutiques et suivi de la maladie, vers une prise en charge globale de la maladie		85
1.	Objectifs du traitement	86
2.	Education thérapeutique du patient	88
3.	Traitements symptomatiques	90
3.1.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	90
3.2.	Les Anti-inflammatoires stéroïdiens : corticothérapie générale..	91
3.3.	Les antalgiques	92
4.	Traitements médicamenteux locaux	93
5.	Traitements de fond	94
5.1.	Traitements antirhumatismaux d'action lente	95
5.1.1.	Antagoniste de l'acide folique : le Méthotrexate	95
5.1.2.	Antipaludéens de synthèse	100
5.1.3.	Les dérivés thiolés.....	102
5.2.	Les traitements ciblés	105
5.2.1.	Immunosuppresseurs.....	105
5.2.2.	Anti-TNF.....	110

5.2.3.	Antagoniste du récepteur à l'IL-6	129
5.2.4.	Les Anti-lymphocytes B :	135
5.2.5.	Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T	138
5.2.6.	Traitements ciblant des kinases : les médicaments Anti Janus Kinases (JAK) :	141
6.	Autres traitements locaux:	145
6.1.	Synoviorthèse	145
6.2.	Chirurgie	146
6.3.	Rééducation et mesures orthopédiques.....	146
7.	Les méthodes alternatives dans le traitement de la PR.....	149
7.1.	La psychothérapie	149
7.2.	L'acupuncture	149
7.3.	L'aromathérapie.....	149
7.4.	L'hydrothérapie	150
7.5.	La cure thermale	150
7.6.	La phytothérapie	151
7.7.	Le Tai Chi Chuan.....	152
7.8.	La physiothérapie.....	152
7.9.	L'ergothérapie.....	152
7.10.	Le yoga thérapeutique:	152
8.	Suivi de la maladie.....	153
8.1.	Suivi clinique	153
8.2.	Suivi biologique.....	154

8.3. Suivi radiographique.....	154
8.4. Les méthodes d'évaluation	154
8.4.1. Evaluation de la douleur : Echelle visuelle analogique	154
8.4.2. Evaluation clinico-biologique: Calcul du score DAS 28 (Disease Activity Score 28)	155
Conclusion.....	158
Annexes	159
Bibliographie	166

Liste des figures

- Figure 1 : Mécanisme d'une réponse immunitaire
- Figure 2 : Aspect multifactoriel des MAI
- Figure 3 : Maturation des thymocytes et acquisition de la tolérance au soi
- Figure 4 : Comment la rupture de la tolérance conduit à une maladie auto-immune et à l'extension des réponses à différents épitopes.
- Figure 5 : Résumé des stratégies thérapeutiques utilisées dans les MAI
- Figure 6 : Articulations touchées par la PR
- Figure 7 : Comparaison d'une articulation normale à une articulation inflammatoire dans la PR
- Figure 8 : Formation du pannus rhumatoïde
- Figure 9 : Activation, différenciation et prolifération clonale
- Figure 10 : Implication des cytokines pro-inflammatoires dans le mécanisme immunologique de la PR
- Figure 11 : Rôle des LB dans le mécanisme immunologique de la PR
- Figure 12 : Les gonflements articulaires induits par la PR
- Figure 13 : Exemples de déformations des mains induites par la PR
- Figure 14 : Exemples de déformations des doigts induites par la PR
- Figure 15 : Exemples de déformations des pieds induites par la PR
- Figure 16 : Les nodules rhumatoïdes
- Figure 17 : Erosions osseuses induites par la PR
- Figure 18 : Stratégie thérapeutique à adopter en cas de perte de réponse à un anti-TNF
- Figure 19 : Structure de l'etanercept
- Figure 20 : Action du tocilizumab
- Figure 21 : Exemples de techniques chirurgicales utilisées dans la PR
- Figure 22 : Exemples d'orthèses utilisées dans la PR
- Figure 23 : Représentation d'une EVA
- Figure 24 : Les 28 articulations prises considérées dans le calcul du DAS 28

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quelques exemples d'AAG et de maladies associées

Tableau 2 : Exemples de MAI en fonction de l'organe touché

Tableau 3 : Types d'hypersensibilité impliqués dans les maladies auto-immunes

Tableau 4 : Contribution génétique à la PR

Tableau 5 : Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemple d'un traitement de la PR par le Méthotrexate

Annexe 2 : Recommandations de prise en charge de la PR

Annexe 3 : Récapitulatif des médicaments utilisés dans le traitement de la PR

Annexe 4 : Exemple d'une ordonnance pour l'injection du METOJECT

Annexe 5 : Exemple d'examens biologiques recommandés lors du traitement par le Méthotrexate

Annexe 6 : Exemple d'un calculateur ACR/EULAR pour le diagnostic de la PR

Annexe 7 : Exemple d'un calculateur du score DAS 28

Abréviations

A

AAC : Auto-Anticorps

AAG : Auto-Antigènes

AC : Anticorps

ACPA : Anticorps Anti-Peptide Citruliné

ACR : American College of Rheumatology

AD : Association Déconseillée

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)

AEG : Altération de l'Etat Général

AG : Antigène

AI : Auto-immunité

AIRE : Autoimmune regulator

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des autres produits de santé

APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy

ASAT : Aspartate aminotransférase

B

BCR : B-Cell Receptor

C

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

CI : Contre-Indication

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX 1 : Cyclo Oxygénase 1

COX 2 : Cyclo Oxygénase 2

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV : Centre Régionaux de Pharmacovigilance

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein-4 (l'Ag 4 cytotoxique humain associé au LT)

D

DAS 28 : Disease Activity Score 28

DID : Diabète insulino-dépendant

DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drug

E

EAL : Evaluation d'une Anomalie Lipidique

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EI : Effets Indésirables

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EULAR : European League Against Rheumatism

F

FGF1 : Fibroblast Growth Factor 1

FGF2 : Fibroblast Growth Factor 2

FR : Facteur rhumatoïde

G

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

H

HAS : Haute Autorité de Santé

HS : Hypersensibilité

HTA : Hypertension artérielle

I

IC : Insuffisance Cardiaque

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule

IDM : Infarctus Du Myocarde

IFN γ : Interféron Gamma

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IL-6R α : Récepteur à l'Interleukine 6

IPP : Inter Phalangiennes Proximales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

J

JAK : Janus Kinase

L

LB : Lymphocytes B

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

LT : Lymphocytes T

M

MAI : Maladie Auto-Immune

MCP : Métacarpo-Phalangiennes

mIL-6R : Récepteurs membranaires de l'IL6

MMP3 : Métalloprotéinase Matricielle 3

MTP : Métatarso-Phalangiennes

N

NFS : Numération de la Formule Sanguine

O

OAF : Osteoclast Activating Factor

OAT3 : Transporteurs d'Anion Organique de type 3

P

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PG : Prostaglandines

PN : Polynucléaires

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

R

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

Rc : Récepteur

RR : Risque Relatif

S

SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides

SC : Sous Cutanée

SEP : Sclérose En Plaque

SGPT : Sérum Glutamate Pyruvate Transférase

SI : Système immunitaire

Sil-6R : Récepteurs solubles de l'IL6

STAT-3 : Signal Transducer And Activator of Transcription-3 (transducteurs de signaux et activateurs de transcription)

T

TB : Tuberculose

TCR : T-cell receptor

TG : Thyroglobuline

TGF- α : Transforming Growth Factor α

TGF- β : Transforming Growth Factor bêta

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumorale)

TNFR2 : Récepteur 2 humain au facteur de nécrose tumoral

TPO : Thyropéroxydase

U

UV : Ultraviolets

V

VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Le terme de “maladie rhumatismale” comprend environ 200 différents types d’arthrites et de rhumatismes. Les deux formes les plus fréquemment rencontrées sont l’arthrose, qui est une maladie dégénérative et la polyarthrite rhumatoïde (PR), qui est une maladie inflammatoire d’origine auto-immune. Dans les deux cas, les articulations sont touchées. Ces pathologies peuvent entraîner des douleurs intenses et provoquer des incapacités sévères à leur stade le plus avancé.

La PR (ou polyarthrite chronique évolutive) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle entraîne une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Son évolution se fait par poussées plus ou moins espacées.

Affectant deux à trois fois plus de femmes que d’hommes, cette maladie apparaît généralement entre 40 et 60 ans. Contrairement à l’arthrose, elle ne résulte pas de l’usure, c’est une pathologie inflammatoire auto-immune affectant les articulations ainsi que les autres tissus. Il s’agit d’une synovite (processus inflammatoire synovial) proliférante des articulations périphériques entraînant des lésions destructives ostéo-cartilagineuses irréversibles. Elle est dite multifactorielle et polygénique.

En France, on estime l’incidence annuelle de cette pathologie à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Et la prévalence est comprise entre 0,3% et 0,5%.

Les solutions thérapeutiques se sont beaucoup développées ces dernières années, avec notamment l’obtention de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des traitements ciblés et pouvant permettre l’amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins, la prise en charge du patient ne doit pas seulement être médicamenteuse mais globale. En effet, elle doit faire intervenir différents acteurs de la santé tout en intégrant l’éducation thérapeutique du patient.

Première partie : Rappels sur les maladies auto-immunes

1. Le concept d'auto-immunité

1.1. Définitions

Tout organisme normal est constitué de lymphocytes T (LT) et/ou lymphocytes B (LB) auto-réactifs. Par conséquent, la reconnaissance des constituants du soi est un phénomène naturel.

L'action pathogène de LT et/ou de LB spécifiques d'auto-antigènes (AAG) induit des maladies auto-immunes (MAI). Le développement d'une MAI résulte de l'intervention de divers facteurs. On retrouve notamment des gènes de susceptibilité ainsi que des facteurs de l'environnement. Cependant, la plupart de ces pathologies sont d'origine méconnue et de déterminisme multifactoriel.

Diverses MAI sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps (AAC) spécifiques dont le rôle pathogène n'est pas facilement détectable. On peut citer comme exemples : le facteur rhumatoïde (FR) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les AC anti-thyroglobuline (TG) et anti-thyropéroxydase (TPO) dans les thyroïdites, les AC anti-îlots de Langerhans dans le diabète insulino-dépendant (DID).

D'autres pathologies inflammatoires chroniques semblent associées à la présence de LT auto-réactifs. Les exemples principaux sont la sclérose en plaque (SEP) et les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Bien que des AAC anti-îlots de Langerhans soient présents, c'est l'action pathogène de LT qui semble être à l'origine de la destruction de ces îlots.

Dans les pays occidentaux, la morbidité des MAI est très importante. On estime à 7% la proportion de la population qui est touchée (contre 5% il y a quelques années). Cela en fait le troisième grand processus pathologique après les maladies cardiovasculaires et les cancers.

Le risque d'être atteint par une MAI diffère considérablement selon le sexe. En effet, la quasi-totalité des affections sont plus fréquentes chez la femme. Et cela, jusqu'à huit fois pour certaines d'entre elles. Néanmoins, il existe des exceptions comme la spondylarthrite ankylosante.

La prévalence des MAI semble être plus forte dans les pays nordiques, en particulier dans les pays industrialisés occidentaux. Son élévation pourrait être en relation avec le développement économique et social de cette partie du monde.

Tous les organes peuvent être impactés, même si certains systèmes y sont plus sensibles (c'est le cas du système endocrinien). On classe généralement les MAI en syndromes spécifiques ou non spécifiques d'organes.

Les cibles antigéniques sont variées. En effet, elles peuvent être des molécules exprimées à la surface des cellules vivantes (en particulier des récepteurs hormonaux) ou des molécules intracellulaires, particulièrement des enzymes. (Cf. Tableau 1 ci-dessous).

AAG	Maladie associée
Récepteurs hormonaux Récepteurs de TSH Récepteurs de l'insuline	Hyper ou hypothyroïdie Hyper ou hypoglycémie
Récepteur de neurotransmetteur Récepteur de l'acétylcholine	Myasthénie
Molécules d'adhérence cellulaire Molécules d'adhérence des cellules épidermiques	Maladies bulleuses de la peau
Protéines plasmatiques Facteur VIII β2 glycoprotéine I et autres protéines anticoagulantes	Hémophilie acquise Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)
Autres AG de surface cellulaire Globules rouges (AG multiples) Plaquettes	Anémie hémolytique Purpura thrombopénique

Tableau 1 : Quelques exemples d'AAG et de maladies associées

Les MAI non spécifiques d'organes (ou maladies systémiques) touchent de nombreux organes et sont généralement associées à des réactions auto-immunes contre les molécules du soi largement distribuées dans l'organisme. Celles-ci sont essentiellement dirigées contre des molécules intracellulaires intervenant dans la transcription et la traduction des gènes. On retrouve plusieurs pathologies multi-systémiques. Parmi ces maladies non spécifiques d'organes on peut citer :

- Le lupus érythémateux disséminé (LED)
- La polyarthrite rhumatoïde (PR)
- Le syndrome de Sjögren

- Les anémies hémolytiques
- Les leucopénies et thrombopénies auto-immunes
- La sclérodermie
- Les dermatomyosites et polymyosites

Dans les MAI spécifiques d'organes (ou de tissus), la réponse auto-immune est en général dirigée contre plusieurs antigènes (AG) d'un seul organe. Ces maladies touchent l'une ou l'autre des glandes endocrines. Les raisons pour lesquelles cette pathologie ne touche que certains organes restent inconnues. Le tableau 2, ci-dessous, montre quelques exemples de ces pathologies, en fonction de l'organe touché.

Organe touché	Pathologie induite
Glande endocrine	Thyroïdite Maladie de Basedow Hypoparathyroïdie Maladie d'Addison Diabète juvénile insulino-dépendant
Tractus gastro-intestinal	Anémie de Biermer Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique
Rein	Syndrome de Goodpasture
Spermatozoïdes	Certaines stérilités
Muscle	Myasthénie Rhumatisme articulaire aigu (RAA)
Œil	Uvéites
Peau	Pemphigus Pemphigoïde bulleuse Vitiligo Psoriasis
Système nerveux	Syndrome de Guillain-Barré Sclérose en plaque (SEP)
Foie	Hépatites auto-immunes Cirrhose biliaire primitive

Tableau 2 : Exemples de MAI en fonction de l'organe touché

De nombreuses caractéristiques communes permettent de définir les MAI :

- Une prédisposition génétique (gènes de susceptibilité en particulier au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH))
- Une évolution chronique, progressive et par poussées, induisant la destruction de l'organe atteint
- Une indépendance vis à vis de l'action pathogène d'un agent infectieux ou d'une réaction allergique (même si elles peuvent intervenir dans leur déclenchement)
- Une fréquence variable : certaines sont fréquentes (DID, PR), d'autres sont plus rares, mais leur ensemble représente la troisième cause de morbidité dans les pays développés
- Le traitement est généralement décevant et consiste en l'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs dont les effets indésirables sont importants. Ces derniers freinent donc leur emploi aux phases actives et tardives de la maladie et empêchent leur utilisation au début du mécanisme auto-immun lorsque leur efficacité pourrait sans doute être optimale

1.2.Auto-immunité physiologique

L'auto-immunité (AI) est un processus physiologique et constant associé à la tolérance du système immunitaire (SI). On trouve des LB auto-réactifs répondant à des AC naturels de faible affinité ainsi que des LT auto-réactifs qui sont aussi de faible affinité. C'est une AI naturelle régulant l'homéostasie du SI. Cela induit l'élimination de la production de clones auto-réactifs ou la production d'AAC.

Le SI permet également une reconnaissance de l'environnement endogène et exogène. En effet, via leur récepteur spécifique (B-cell receptor (BCR) pour les LB, T-cell receptor (TCR) pour les LT), les LT et LB reconnaissent des AG de façon spécifique. D'après les réarrangements des gènes des BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de récepteurs. Du fait de la richesse de répertoire, de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des AG propres ou identiques à des molécules de l'organisme dénommés "AG du soi".

Divers mécanismes de la tolérance, qui seront détaillés par la suite, permettent au SI de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver.

On distingue deux types de tolérance : centrale et périphérique.

La tolérance centrale est à l'origine de l'éducation des LT au niveau thymique et de celle des LB au niveau de la moelle osseuse. Elle apparaît à partir du stade embryonnaire et induit une sélection, positive ou négative, permettant l'élimination des clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de co-stimulation). Au cours de ce processus, la protéine AIRE (Autoimmune Regulator) intervient dans l'éducation des thymocytes. Il s'agit d'un facteur de transcription présent dans le noyau des cellules épithéliales thymiques. Son rôle est essentiel dans la tolérance immunitaire centrale car il participe à la sélection négative des LT auto-réactifs. Ainsi la mutation du gène AIRE est à l'origine de MAI qui sont regroupées sous le terme de syndrome polyendocrinien auto-immun (APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy).

La tolérance périphérique induit l'éducation durant toute la période de la maturation des lymphocytes. Les clones auto-agressifs vont alors être éliminés (apoptose par délétion clonale) ou inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de co-stimulation).

Ce phénomène fait intervenir plusieurs médiateurs tels que les cytokines anti-inflammatoires et les LT régulateurs, qui participent à l'élimination ou au contrôle des effecteurs auto-réactifs.

Les cellules dendritiques et les macrophages jouent aussi un rôle important, en présentant l'AG aux cellules de l'immunité.

1.3.Auto-immunité pathologique

La prolifération de LB ou LT auto-réactifs, de forte affinité, entraînant le déclenchement d'une MAI correspond au phénomène de l'AI pathologique. Il se produit le même processus dans les MAI, à ceci près que les AC sont dirigés contre des AG du soi.

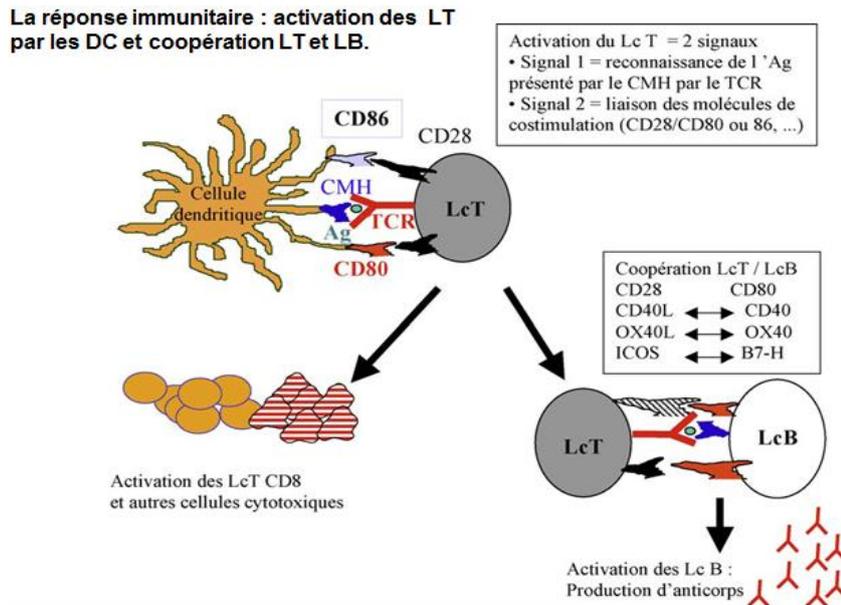


Figure1 : Mécanisme d'une réponse immunitaire

1.4.Étiologie et physiopathologie des MAI

Les MAI sont dites plurifactorielles. En effet, de nombreux facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués de manière critique dans leur développement.

On retrouve ainsi des agents infectieux (en particulier des virus), des agents toxiques et des médicaments. Ces éléments agissent via le mécanisme de mimétisme moléculaire (qui consiste à mimer des AG du soi) ou en modulant la réponse immunitaire. Des études ont montré que les facteurs neuroendocriniens jouent un rôle important (e.g. hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques (stress)).

Pour ce qui est du terrain immunogénétique, 25 gènes (parmi lesquels : CMHI et CMHII et les cytokines) ont été mis en évidence dans les MAI. En effet, certains allèles prédisposent à une MAI et leur recherche peut aider au diagnostic. On peut citer en exemple les gènes HLA (Human Leucocyte Antigen) DQ2 et HLA DQ8 pour la maladie cœliaque.

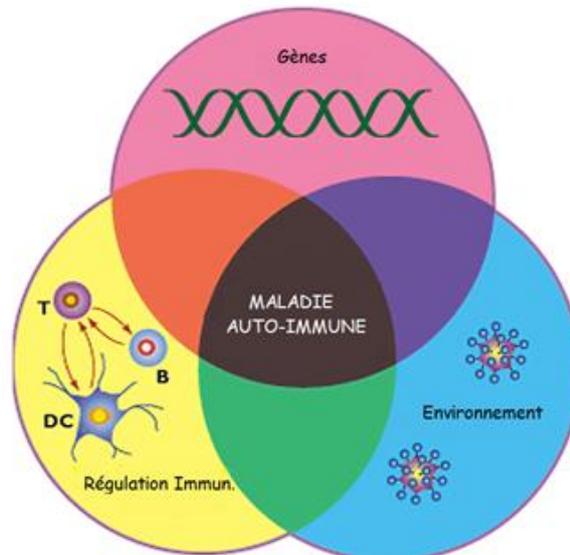


Figure 2 : Aspect multifactoriel des MAI

1.4.1. Facteurs génétiques

Les études de jumeaux et de familles ont montré l'intervention du terrain génétique dans la genèse de toutes les MAI étudiées. En général, de multiples gènes sont impliqués dans les mécanismes des MAI. Cependant, de nombreuses anomalies pouvant conduire à l'AI et ne touchant qu'un seul gène ont été retrouvées, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

1.4.2. Facteurs environnementaux

Parmi ces facteurs, la nutrition, les hormones, les infections par des microorganismes, les médicaments et divers autres agents tels que les rayonnements ultraviolets (UV) sont susceptibles de déclencher l'AI.

1.4.3. Hormones

Des observations épidémiologiques ont démontré que le risque d'être atteint d'une MAI est beaucoup plus important chez les femmes que chez les hommes. Cela pourrait s'expliquer par une éventuelle prédisposition génétique, mais aussi, et de façon non négligeable, par les hormones. En effet, leur activité étant facilement modulable de l'extérieur, l'étude de leur influence est légitime parmi les autres facteurs environnementaux.

La plupart des MAI apparaissent pendant les années d'aptitude à la reproduction. De ce fait, plusieurs observations expérimentales et quelques études

cliniques ont prouvé le rôle des œstrogènes dans le déclenchement de ces pathologies. Dans des modèles animaux, notamment les modèles de LED, l'ovariectomie permet de prévenir de l'AI spontanée. Par ailleurs, il a été mis en évidence que l'administration d'œstrogènes favorise l'apparition de la maladie. Le mécanisme d'action des œstrogènes n'a pas encore été élucidé, néanmoins les observations disponibles semblent montrer qu'ils sont à l'origine de la stimulation de certains types de réponses immunitaires. La prolactine, qui est une hormone hypophysaire, stimule également les mécanismes immunitaires.

1.4.4. Infection

Le mimétisme moléculaire a permis de mettre en évidence la relation entre infection et AI. La réaction auto-immune peut aussi provenir de la présence de structures similaires entre des protéines provenant de micro-organismes et de celles du soi.

Un peptide du soi retrouvé en faible concentration et n'ayant pas accès à des cellules présentatrices d'antigène (CPA) peut être impliqué dans une réaction croisée avec un peptide microbien d'une structure similaire. Lors d'une infection systémique, ces réactions croisées vont provoquer l'expansion des populations de LT spécifiques qui peuvent alors reconnaître le peptide du soi si la situation locale (e.g. une lésion tissulaire) permet la présentation de ce peptide et l'accès des LT aux tissus. Ce processus est appelé "mimétisme moléculaire".

L'élévation de l'expression de molécules de co-stimulation ainsi que la modification de la dégradation et de la présentation des AG peuvent résulter d'une infection de l'organe cible, déclenchant ainsi des réactions auto-immunes en l'absence de mimétisme. Des études ont essayé de détecter une infection latente dans plusieurs MAI, en particulier la PR et la sclérose en plaque, mais jusqu'à présent il n'y a pas eu de résultats concluants.

1.4.5. Médicaments

De nombreux médicaments peuvent induire des réactions d'hypersensibilité (HS) dont la pathogénie peut avoir une composante auto-immune. Ils peuvent donc provoquer un ensemble de réponses immunitaires indésirables.

Il est important de distinguer les réactions immunitaires contre un médicament sous forme native ou lié à une molécule de l'hôte et les réactions auto-immunes réelles provoquées par le médicament. Le premier mécanisme cesse généralement à l'arrêt du traitement, tandis que le second peut évoluer de manière indépendante à l'administration du médicament et peut nécessiter le recours à un traitement immunosuppresseur.

La frontière entre les HS médicamenteuses et l'AI n'est pas très nette. En effet, certains symptômes ne réagissent à l'arrêt du médicament qu'après une certaine période, ils peuvent persister de manière plus ou moins prolongée en l'absence du médicament.

Les mécanismes impliqués dans l'AI induite par les médicaments ne sont pas encore élucidés. Cependant, il est possible que le mimétisme moléculaire intervienne dans ce processus. En effet, le médicament ou le complexe constitué par le médicament et une molécule du soi pourrait ressembler à un AG du soi et faire en sorte que la tolérance périphérique soit contournée. Certains médicaments (e.g. la pénicilline) peuvent s'insérer directement dans le sillon du CMH qui accueille normalement le peptide antigénique. Ils peuvent donc provoquer directement une réponse anormale des LT.

En général, l'HS médicamenteuse ne touche qu'une faible proportion des patients traités. Il est possible que la différence de sensibilité aux traitements soit fortement liée au terrain génétique. Des variations génétiques du CMH pourraient faciliter la reconnaissance par les LT de complexes formés de molécules du soi et de médicaments ou avoir une influence directe sur la liaison des médicaments au CMH.

De plus, il est possible que des médicaments aient des propriétés d'adjuvants ou des effets de modification de l'immunité qui perturbent les mécanismes normaux de tolérance.

1.4.6. Autres agents physiques

L'impact des UV sur l'inflammation cutanée et sur l'atteinte systémique (chez des patients atteints de LED) a été démontré. Ils peuvent également aggraver des phénomènes auto-immuns préexistants.

Leur impact sur l'amplification des symptômes du LED, se manifeste par plusieurs mécanismes :

- Libération de radicaux libres : il en résulte une modulation de la structure des AG du soi et une augmentation de leur immunogénéicité.
- Apoptose des cellules cutanées. Ce processus est associé à l'expression, à la surface cellulaire, d'AAG lupiques en lien avec la photosensibilité (il s'agit de Ro et La) et qui sont normalement contenus à l'intérieur des cellules. Ces AG Ro et La peuvent interagir avec des AAC qui induisent des lésions tissulaires.
- D'autres facteurs peuvent intervenir dans le déclenchement de MAI, en particulier le stress psychologique et la nutrition. Cependant, leur impact reste méconnu.

2. Déclenchement des MAI : Rupture de tolérance

2.1. Définition des mécanismes de tolérance

La tolérance du SI envers des constituants du soi provient de mécanismes centraux (thymus et moelle osseuse) et périphériques, faisant intervenir des LB et des LT. Une rupture de tolérance vis-à-vis d'une molécule endogène peut favoriser l'émergence d'une MAI même si cela n'est généralement pas suffisant pour son déclenchement.

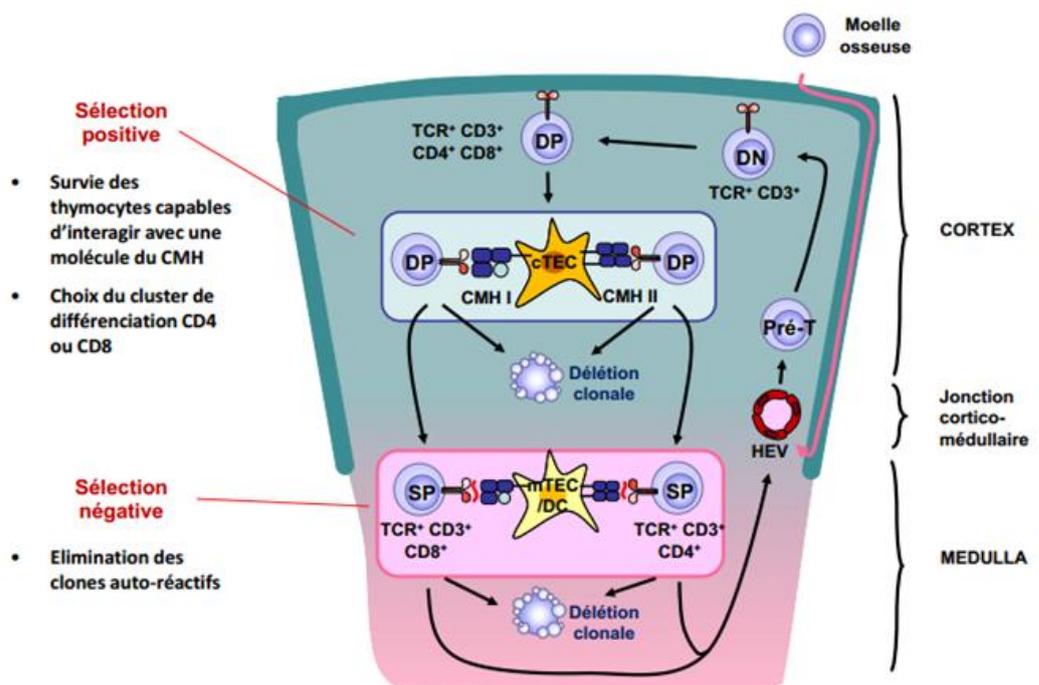


Figure 3 : Maturation des thymocytes et acquisition de la tolérance au soi

Un contrôle de la qualité du récepteur pour l'AG s'effectue au cours de la maturation des LB et LT. Dans un premier temps, une sélection positive permet d'avoir des lymphocytes capables de reconnaître le CMH (pour les LT : CMH de type I pour CD8, et CMH de type II pour CD4) ou un AG du soi avec faible affinité. Ensuite une sélection négative à lieu, afin de filtrer les lymphocytes

capables de reconnaître des AG du soi avec une forte affinité, ils reçoivent alors un message de mort. Ces étapes sont très importantes pour la tolérance au soi.

Dans les deux étapes de la sélection, sans message de survie, le devenir des lymphocytes immatures est l'apoptose.

2.2. Tolérance des lymphocytes T

Au niveau thymique, les cellules double positives CD4+/CD8+ (qui sont les précurseurs des LT-auto réactifs) passent une sélection positive. Suite à cette première étape de différenciation, seules les cellules pouvant interagir avec les molécules HLA du soi, portées par les cellules épithéliales du thymus, survivent. Les autres cellules meurent par apoptose.

Une sélection négative se fait, dans un deuxième temps. Celle-ci induit l'apoptose de ces précurseurs. Ce sont des cellules qui peuvent reconnaître, avec une forte affinité, un complexe formé d'un peptide provenant d'une molécule endogène et une molécule HLA du soi, porté par une CPA au niveau de la jonction cortico-médullaire du thymus. Dans le cas où les complexes sont reconnus par le précurseur T, avec une faible affinité, la cellule pourra survivre et migrer en périphérie par la circulation sanguine. Elle perd ainsi son pouvoir de prolifération. Il s'agit du phénomène d'anergie cellulaire. Ces cellules anergisées sont capables de se réactiver dans certaines circonstances, notamment d'inflammation. La réversibilité de l'anergie peut expliquer l'apparition de clones de LT pouvant être dangereux en périphérie.

Par ailleurs, durant la sélection thymique, de multiples peptides du soi sont ignorés car ils sont absents des surfaces des CPA. Ces peptides ne sont pas présents sous forme soluble, et proviennent le plus souvent d'AG présents uniquement au sein d'un tissu. Il en résulte une tolérance immunitaire par ignorance. Ceci explique la présence, en périphérie, de LT exprimant des TCR spécifiques de ces peptides.

L'anergie et l'ignorance peuvent justifier le fait que la présence de LT auto-réactifs ne soit pas forcément délétère chez un sujet normal. En effet, l'absence de MAI, malgré la présence de LT auto-réactifs, semble en partie liée aux phénomènes de suppression active qui se produisent durant la réponse immune et qui contribuent à sa régulation.

Afin de rejoindre sa cible, un lymphocyte spécifique d'un AG cellulaire doit passer au travers de l'endothélium vasculaire, ce qui n'est faisable qu'en cas de lésion (e.g. lors d'un processus traumatique ou inflammatoire). Par la suite, le déclenchement de l'activation et de la prolifération des LT nécessite à la fois, une interaction TCR/HLA/peptide et la présence de co-sigaux (B7, CD40). Il est donc primordial que le peptide spécifique soit présenté par une CPA ou que les cytokines pro-inflammatoires aient provoqué l'expression de ces différentes molécules sur la cellule cible.

Enfin, il existe différents types de cellules suppressives. Certaines sont naturellement présentes (comme les cellules Natural Killer (NK)) et les autres sont spécifiques de l'AG (CD4+ ou CD8+). Ces cellules produisent des cytokines inhibant la présentation de l'AG aux cellules effectrices (IL4 (Interleukine 4), IL10 (Interleukine 10), TGF- β (Transforming Growth Factor Bêta)).

2.3. Tolérance des lymphocytes B

Dans le processus de différenciation des LB dans la moelle osseuse ou les organes lymphoïdes secondaires, de nombreux mécanismes interviennent dans l'acquisition de la tolérance. Des AG peuvent provoquer l'apoptose des cellules B en l'absence d'interaction concomitante avec un LT helper. Les AG solubles peuvent entraîner l'anergie de ces LB.

2.4. MAI par activation de LT auto-réactifs

2.4.1. Immunisation par un antigène tissulaire en présence d'adjuvant

Divers modèles animaux induisent des MAI par immunisation via un AG tissulaire en présence d'adjuvant. Cela prouve que le développement de la pathologie est sous le contrôle du CMH et qu'il dépend de cytokines produites par les LT (type Th1 ou Th2).

Ainsi, il a été démontré qu'une encéphalomyélite allergique expérimentale, dont les symptômes sont similaires à ceux de la SEP humaine, peut être induite chez certaines souches de souris par administration de la protéine basique de la myéline en présence d'adjuvant. En fonction du CMH de l'animal, la pathologie provoquée peut-être aiguë ou chronique récidivante. Elle est transmise à des

animaux syngéniques (appartenant à la même lignée pure) par les LT ou des clones T CD4⁺ de type Th1 spécifiques de l'AG. Ce qui démontre le rôle pathogène de ces cellules.

L'arthrite au collagène humain de type II constitue un autre modèle. Chez la souris DBA/2, l'immunisation par l'injection de protéines basiques de la myéline provoque une maladie proche de la PR humaine. L'atteinte articulaire est médiée par les LT de type Th1. Des expérimentations ont démontré que la prévention de la pathologie est possible par injection concomitante d'IL4 et que son accélération peut avoir lieu par injection d'IFN γ (Interféron Gamma), ce qui démontre le rôle des cytokines.

2.4.2. Rôle des micro-organismes

Les micro-organismes provoquent des co-sigaux (cytokines, molécules d'adhésion) nécessaires à l'activation de clones T auto-réactifs, au cours de la réponse inflammatoire qu'ils induisent. Cela peut expliquer l'induction de MAI par immunisation, en présence d'adjuvant complet de Freund.

De plus, les infections virales peuvent élever l'expression des molécules HLA de type II par les CPA, par la production d'IFN γ . Ceci a pour effet d'augmenter l'efficacité de présentation de certains peptides des clones T auto-réactifs.

Enfin, certains micro-organismes présentent des séquences peptidiques ayant d'importantes homologues avec des peptides du soi qui seront reconnues par les clones T auto-réactifs correspondants. C'est le phénomène de mimétisme moléculaire. Ce processus intervient, en particulier, dans le RAA survenant après une infection de streptocoque (il est probable qu'une réaction croisée puisse se produire entre la protéine M du streptocoque et un peptide dérivé de la myosine).

2.4.3. MAI par activation de lymphocytes B auto-réactifs

L'injection de chlorure de mercure peut générer l'activation polyclonale de LB et un syndrome auto-immun systémique chez certaines souches de rats. Pour les souches sensibles, on observe alors une augmentation de la production d'immunoglobuline E (IgE) et d'IL4 par les LT CD4⁺ Th2. Tandis que, pour les souches non sensibles au chlorure de mercure, on constate une stimulation des LT

CD4+ Th1, non producteurs d'IL4, mais pas d'augmentation de la production d'IgE. Cette expérience montre la susceptibilité génétique aux MAI et la coopération nécessaire LT/LB dans la production d'AAC. Elle prouve aussi que le profil de cytokines provoqué par un même peptide peut varier selon les individus, en fonction des allèles du CMH.

2.4.4. Rôle du CMH et présentation de l'antigène

Dans la population générale, de multiples MAI ont une fréquence plus élevée chez les porteurs de certains haplotypes HLA. On définit ainsi pour chaque pathologie un risque relatif (RR), qui est une notion épidémiologique permettant de mesurer le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre. Certains allèles HLA sont associés à un profil spécifique de réaction inflammatoire chronique vis-à-vis de micro-organismes ou d'AG inconnus. C'est le cas de HLA B27, fortement associé à plusieurs MAI comme la spondylarthrite ankylosante ou certaines uvéites auto-immunes, qui se développent de façon idiopathique ou secondairement à une infection. Dans le cas de la PR, on distingue la PR de l'adulte associée à HLA-DR4 (dont le RR est de 3.8), de la PR juvénile associée à HLA-DR8 (pour laquelle le RR est de 3.6).

2.4.5. Système du complément

Le système du complément est constitué d'un ensemble de trente-cinq protéines sériques et membranaires qui interagissent entre elles de manière régulée. Il fait partie de l'immunité innée et joue un rôle très important dans l'inflammation, l'immunité antibactérienne et le maintien des complexes immuns en phase soluble. Trois voies d'activation le constituent : la voie classique, la voie des mannoses et la voie alterne. Parmi les fonctionnalités du système du complément, on retrouve l'épuration des corps apoptotiques. Par conséquent, les anomalies du complément provoquent l'accumulation des corps apoptotiques, qui constituent des AAG potentiels pouvant être à l'origine de MAI. Le déficit en protéines du complément peut être héréditaire ou acquis (induit par la présence d'AAC).

Ce phénomène est notamment retrouvé dans le lupus érythémateux systémique pouvant être induit par des déficits complets en protéines de la phase

précoce du stade classique (C1q, C1r, C4 et C2). En effet, 90% des patients présentant un déficit complet en C1q sont porteurs de ce type de pathologie.

2.4.6. Mécanisme lésionnel des MAI

Les lésions cellulaires provoquées par les LT cytotoxiques (LT CD8) se font par divers processus cytotoxiques.

Le rôle pathogène des AAC s'exprime via différents mécanismes. Certains vont agir par cytotoxicité en présence du complément (e.g. lors des anémies hémolytiques) et d'autres peuvent provoquer un dépôt de complexes immuns (e.g. dans les néphropathies glomérulaires des lupus). Les AAC peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires (e.g. auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie) ou encore avec différentes structures cellulaires (e.g. anticorps anti-phospholipides).

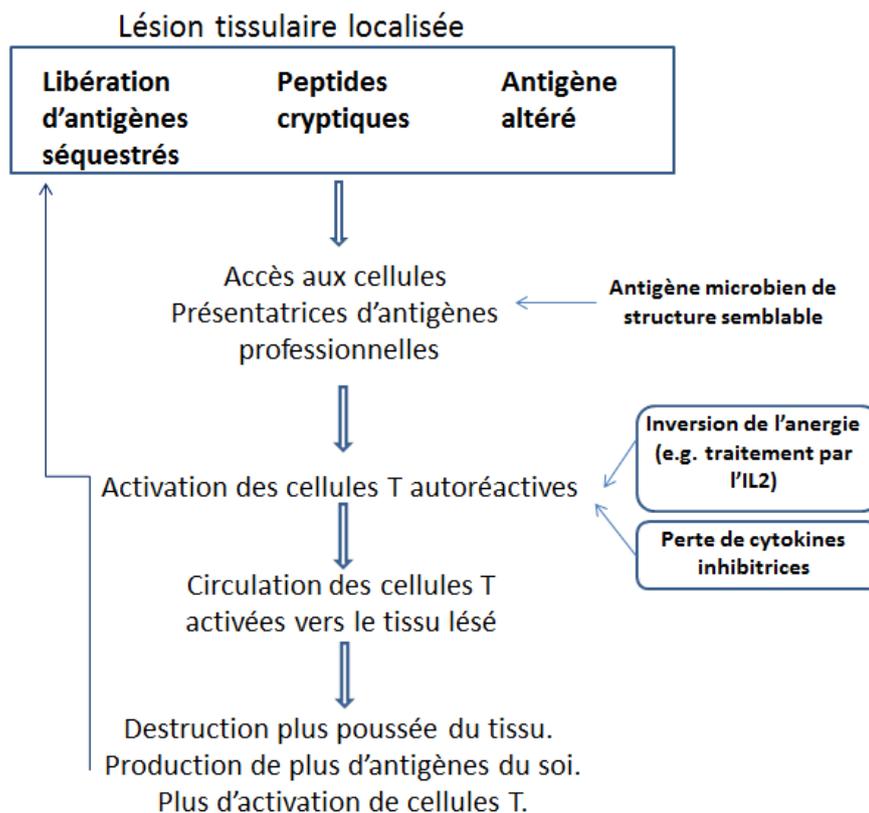


Figure 4 : Comment la rupture de la tolérance conduit à une maladie auto-immune et à l'extension des réponses à différents épitopes

Divers éléments peuvent provoquer des lésions tissulaires auto-immunes. On peut citer les AC (HS type I et II), les macrophages activés par les LT CD4 ou encore les LT cytotoxiques (HS type IV).

La pathogénicité des AAC peut aussi provenir d'actions directes des AAC anti-SSA (exemple des lésions annulaires ou psoriasiformes dans le lupus) ou des AAC antiphospholipides (retrouvé dans le SAPL). Elle peut également avoir lieu par leur liaison à des sites fonctionnels d'AG du soi, tels que des récepteurs hormonaux, des récepteurs (Rc) de neurotransmetteurs et des protéines plasmatiques. Il en résulte une limitation ou un blocage de l'action du ligand endogène de la protéine du soi, et l'apparition d'anomalies fonctionnelles. Cependant, cela n'induit pas systématiquement une inflammation ou des lésions tissulaires. Ce phénomène a été particulièrement bien décrit dans le système endocrinien, où les AAC peuvent avoir un effet stimulant ou inhibiteur en se fixant au site de liaison d'hormones comme le TSH. Il s'ensuit alors une hyper ou hypothyroïdie. (Cf. Tableau 3 ci-dessous).

<p>HS de type II ^(*)</p> <p>Type IIA</p> <p>Purpura thrombopénique idiopathique</p> <p>Anémie hémolytique auto-immune</p> <p>Myasthénie</p> <p>Maladie par AC anti-récepteur à l'insuline</p> <p>Maladie par AC anti-membrane basale glomérulaire</p> <p>Type IIB</p> <p>Maladie de Graves</p> <p>Syndrome des AC anti-récepteurs à l'insuline</p> <p>Myasthénie</p>
<p>HS de type III</p> <p>Lupus érythémateux disséminé</p> <p>Cryoglobulinémie mixte</p> <p>Certaines formes de vascularites (e.g. vascularite rhumatoïde)</p>
<p>HS de type IV</p> <p>Diabète insulino-dépendant</p> <p>Thyroïdite d'Hashimoto</p> <p>PR ^(**)</p> <p>Sclérose en plaque</p>

Tableau 3 : Types d'hypersensibilités impliquées dans les maladies auto-immunes

^(*) On retrouve deux sous types d'HS de type II. Dans l'HS IIA les anticorps endommagent des cellules et dans le sous type IIB, ils interagissent avec un récepteur (pour le stimuler ou l'inhiber). Dans certaines maladies, les deux mécanismes interviennent.

(**) Différents aspects de la même maladie (e.g. la PR) peuvent relever de mécanismes pathogéniques différents.

In vitro, il a été démontré que certains AC dirigés contre des AG intracellulaires peuvent intégrer des cellules vivantes et perturber leur fonction. Cependant, on ignore l'importance de ce mécanisme pathologique dans les MAI.

3. Traitement des MAI

De nombreuses thérapeutiques ont été développées dans le traitement des MAI, cependant, de par la gravité des effets indésirables (EI), les traitements actuels sont peu satisfaisants.

Les deux stratégies thérapeutiques principales consistent à supprimer la réaction immunitaire ou à substituer la fonction de l'organe lésé.

Pour les MAI touchant le système endocrinien, qui se manifestent en général au moment où l'organe atteint ne fonctionne plus, la substitution de la fonction par le traitement est généralement utilisée. Ce type de thérapie convient dans certaines insuffisances endocriniennes comme l'hypothyroïdie, dans laquelle la production physiologique de l'hormone manquante est relativement constante. Cependant une substitution inadéquate d'une hormone dont le taux varie considérablement peut conduire à des problèmes métaboliques majeurs, ce qui est le cas du traitement au long cours du DID. Une des solutions serait de pouvoir bloquer la réponse auto-immune avant qu'elle n'ait entraîné des lésions tissulaires irréversibles, mais la détection de l'AI endocrine à un stade préclinique reste un véritable défi.

Dans les affections auto-immunes comme le LED, la PR et les maladies rénales auto-immunes, l'immunothérapie est utilisée. Elle permet de moduler la réponse immunitaire et inflammatoire. Ces traitements permettent notamment de ralentir la destruction des tissus et de diminuer l'inflammation. Parmi les thérapeutiques utilisées, on retrouve des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire, comme l'IL 1, l'IL 6 ou le facteur de nécrose tumorale alpha. Cependant, tous les traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement manquent de spécificité et présentent des EI graves.

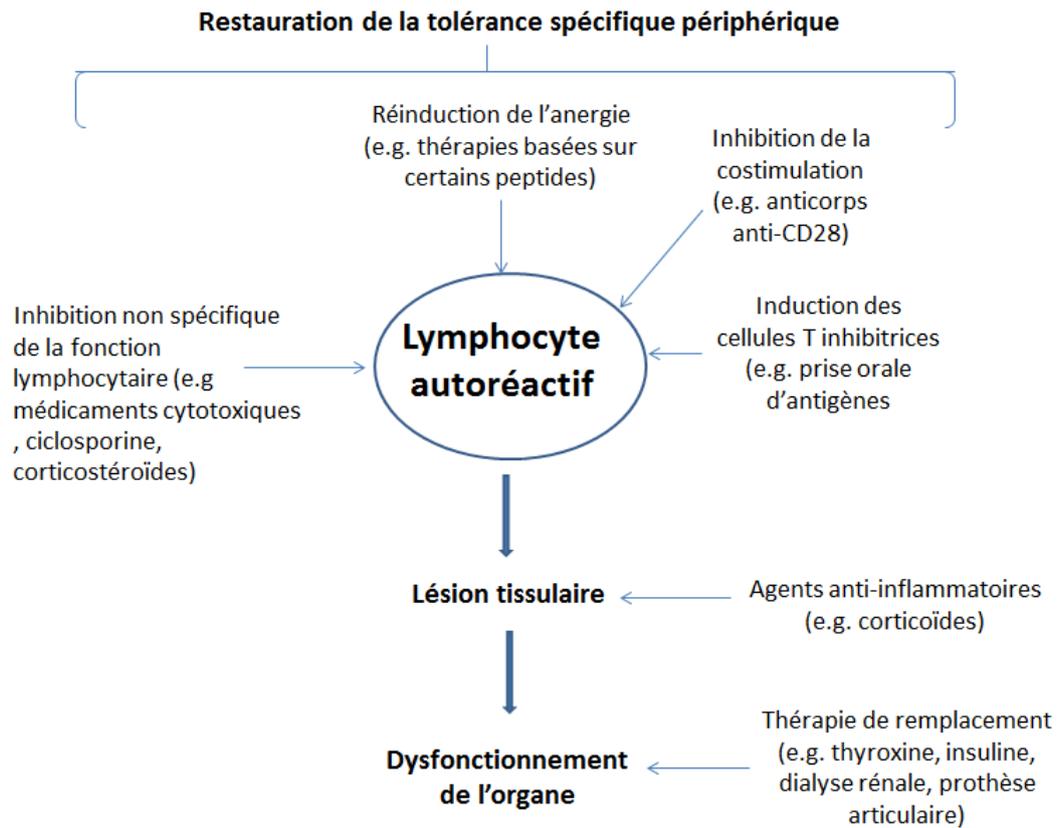


Figure 5 : Résumé des stratégies thérapeutiques utilisées dans les MAI

Deuxième partie : Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, inflammatoire et chronique. Son évolution se fait par poussées plus ou moins espacées. Il s'agit d'une synovite proliférante (correspond à une inflammation de la membrane synoviale) des articulations périphériques. Il en résulte des lésions destructives irréversibles ostéo-cartilagineuses.

Il s'agit d'une MAI systémique (i.e. non spécifique d'organe). Cette pathologie est très douloureuse, déformante, pouvant être invalidante dans certains stades avancés. Elle est de nature polygénique et multifactorielle, et peut entraîner des manifestations extra articulaires.

Cette pathologie peut avoir comme conséquence une réduction de l'espérance de vie de 5 à 10 ans. Il y a cependant un réel espoir avec les nouvelles thérapies.

Les articulations couramment touchées sont : le cou, les épaules, les coudes, les hanches, les poignets, les mains, les genoux, les chevilles et les pieds (voir figure 6 ci-dessous). La PR peut engendrer une déformation spécifique des mains dans laquelle les doigts s'écartent du pouce. Elle peut parfois affecter les mâchoires.

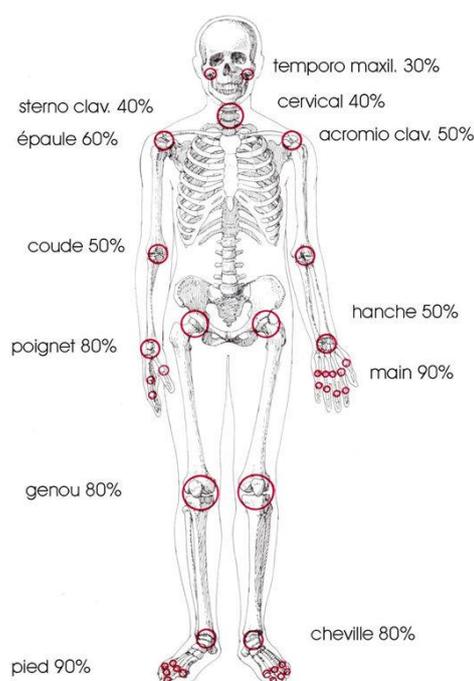


Figure 6 : Articulations touchées par la PR

Cette pathologie peut se présenter sous deux formes : l'oligoarthrite (où l'atteinte inflammatoire touche deux ou trois articulations), et la polyarthrite (où l'atteinte inflammatoire concerne au minimum quatre articulations). L'atteinte se fait, généralement, de façon symétrique.

2. Epidémiologie

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. On estime à 200000 le nombre de personnes atteintes par cette maladie en France, et 70 millions dans le monde.

Affectant deux à trois fois plus de femmes que d'hommes, cette pathologie présente un pic d'incidence entre 40 et 60 ans (50 % des cas après 50 ans). Cependant, elle peut survenir à tout âge.

Son incidence (nombre de cas nouveaux dans une population sur une période donnée) est évaluée à 8 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants, et sa prévalence (i.e. nombre de personnes atteintes au sein de la population durant une période donnée) est comprise entre 0,3% et 0,5%.

3. Etiologies

La PR est dite multifactorielle. En effet, plusieurs éléments peuvent intervenir dans son déclenchement.

On retrouve des facteurs hormonaux (tels que les œstrogènes, la ménopause, etc.). Ce qui peut expliquer une prévalence plus élevée chez la femme. Une rémission durant la grossesse est toutefois observée dans 80 % des cas.

On connaît également l'implication de certains facteurs génétiques (on retrouve, par exemple, la présence fréquente des gènes HLA-DR4 (60 % des cas), HLA-DRB1 (20-30 % des cas) et PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non receptor type 22, un variant est liée à la PR et peut favoriser l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre des éléments de l'organisme. Il est retrouvé chez 30 % des personnes atteintes de PR avec le FR et chez environ 20 % de la population globale), qui est un gène ayant un rôle dans l'immunité et que l'on retrouve dans les organes lymphoïdes. Des études de jumeaux et de familles ont confirmé la contribution du terrain génétique. Ainsi, comme on peut le voir sur le tableau 4, ci-dessous, le risque d'être atteint d'une PR est fortement augmenté en cas de présence d'une personne atteinte au sein d'une fratrie (le risque est huit fois plus important). Et lorsqu'il s'agit d'un des jumeaux homozygotes, le risque de développer la maladie est multiplié par trente. De ce fait, cette pathologie est dite polygénique.

Fréquence de la maladie dans la population	0,3 à 0,5 %
Fréquence de la maladie chez les individus avec un frère ou une sœur malade	8 %
Augmentation du risque quand un frère ou une sœur est atteinte	Facteur 8
Fréquence de la maladie chez les individus avec un jumeau identique malade	30 %
Augmentation du risque quand un jumeau identique est atteint en comparaison à un frère ou une sœur non gémellaire	Facteur 3,5
Augmentation du risque quand un jumeau identique est atteint en comparaison à la population générale	Facteur 30

Tableau 4 : Contribution génétique à la PR

Au niveau des facteurs de l'environnement, certaines infections virales (comme le virus d'Epstein-Barr (EBV)) ou bactériennes (Mycobacter, E. coli) peuvent causer le développement de la pathologie.

Des facteurs psychologiques (comme le stress et les traumatismes affectifs) peuvent également avoir un impact dans le déclenchement de la maladie.

Concernant l'éventuelle implication de la cigarette, un rapport a été publié par les « Annals of the Rhumatic Disorders » (septembre 1997) sur le lien entre PR et tabagisme. La gravité de la PR a été étudiée par des chercheurs de l'University of Iowa College of Medicine chez plus de 300 patients. Il en résulte que le tabac est le plus important des facteurs contrôlables aggravant la PR.

C'était la première étude dédiée aux effets du tabac sur les rhumatismes. En prenant en compte des paramètres aggravants tels que l'âge et le sexe, l'équipe de l'Iowa a démontré que les fumeurs et les anciens fumeurs présentaient un risque plus important d'avoir un taux élevé de FR et qu'ils étaient exposés à l'érosion osseuse. En effet, le FR et l'érosion osseuse étaient trois fois plus élevés chez les sujets fumant depuis plus de 25 ans par rapport aux non-fumeurs. De plus, le tabac peut provoquer des anomalies du SI, dans les poumons et les autres organes, et ce, de façon dose dépendante. Le tabac augmente le nombre de globules blancs et peut causer des anomalies des cellules immunitaires, augmentant ainsi les risques d'affection. Il a donc une influence sur toutes les activités du SI, ce qui pourrait être, suggèrent les auteurs de l'étude, plus important dans le déclenchement de la maladie que dans son évolution ultérieure.

De plus une étude récente de Wasén et al. (2018), a montré que fumer réduit le niveau d'activation des cellules T, en limitant l'expression de la PD-L1. Chez les sujets sains, la protéine PD-L1 est uniquement exprimée à la surface des macrophages. Elle se lie à son récepteur PD-1, situés sur les LT, ce qui provoque leur inactivation. Une étude a été réalisée sur 268 patients atteints de PR et 168 sujets sains. Celle-ci a montré que dans la PR, le sérum PD-L1 était lié à l'inflammation systémique et à la positivité ACPA. Par ailleurs, il a été démontré que le tabac a altéré l'expression du récepteur Fcγ et de la protéine soluble PD-L1, limité chez les patients atteints de PR, ce qui a induit une réponse inappropriée des LT. Ce phénomène aboutit à une augmentation de l'inflammation chronique.

Une étude réalisée par le Professeur Fisher et son équipe (2012) a évalué l'impact du tabac chez 14 847 patients ayant une PR (dont 65,4 % non-fumeurs, 22,1 % anciens fumeurs et 12,5 % fumeurs). Les paramètres étudiés sont le nombre moyen d'articulations touchées, le degré de l'inflammation présente (confirmé par le dosage de la CRP), la qualité de vie, etc. Cette étude a montré que les anciens fumeurs se portent mieux que les fumeurs, une différence constatée quel que soit le traitement utilisé. D'après le professeur Mark C. Fisher, qui a réalisé l'étude, les patients "qui arrêtent de fumer devraient voir une amélioration sur le nombre d'articulations touchées qui les fait souffrir chaque jour et sur leur état de santé général".

De ce fait, dès le diagnostic de la PR, il est demandé aux patients fumeurs d'arrêter la cigarette. Le rôle du pharmacien est très important dans le sevrage tabagique. En effet, le pharmacien peut informer le patient sur les modalités d'utilisation des traitements de substitution nicotinique (détermination de la dose initiale, adaptation de la posologie, présentation des différentes formes galéniques existantes, conseils de bon usage, et signes de sous dosage ou de surdosage ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue). Il délivre également des conseils pratiques afin de préparer son environnement, modifier ses habitudes de vie, limiter la prise de poids et surmonter l'envie de fumer.

4. Physiopathologie

Une articulation saine (Figure 7) est constituée d'os, de ligaments et du cartilage qui recouvre les extrémités des os. Cet ensemble est enveloppé dans une capsule dont l'intérieur est tapissé par la membrane synoviale. Cette dernière est à l'origine de la sécrétion de la synovie (ou liquide synovial), dont le rôle est de lubrifier l'articulation afin de faciliter les mouvements.

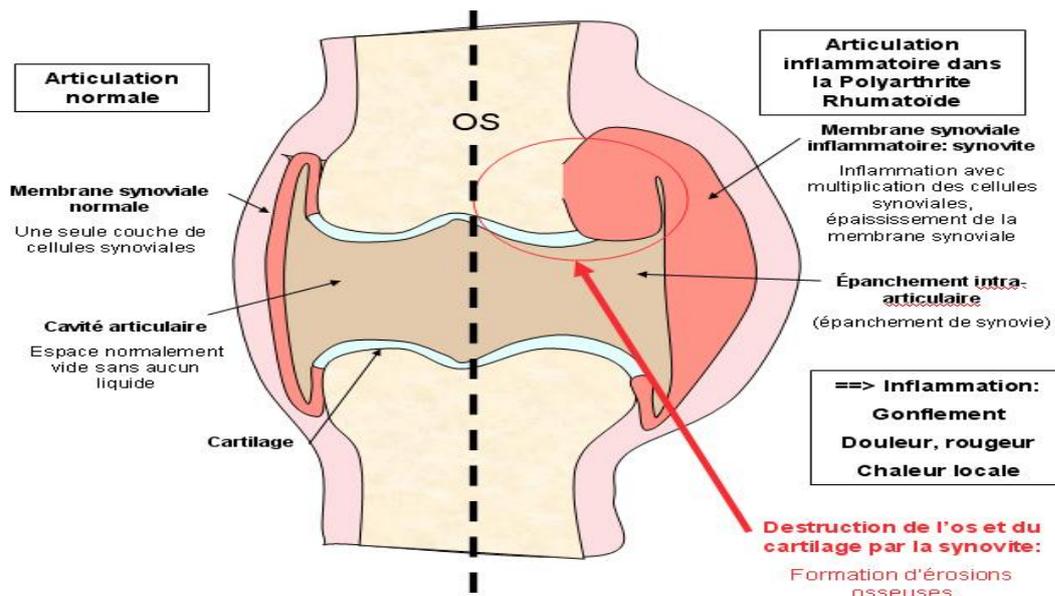


Figure 7 : Comparaison d'une articulation normale à une articulation inflammatoire dans la PR

Lorsque la PR touche une articulation, une lésion à l'origine du pannus synovial est observée. En rhumatologie, dans le cadre d'une PR, le pannus synovial est un tissu inflammatoire exubérant remplaçant la bordure des synoviales articulaires. Celui-ci est riche en vaisseaux, en infiltrats lymphocytaires, macrophagiques et plasmocytaires, et peut s'accompagner de dépôts de substance fibrinoïde et de foyers de nécrose. Le pannus provoque d'abord une érosion du cartilage articulaire, puis celle de l'os.

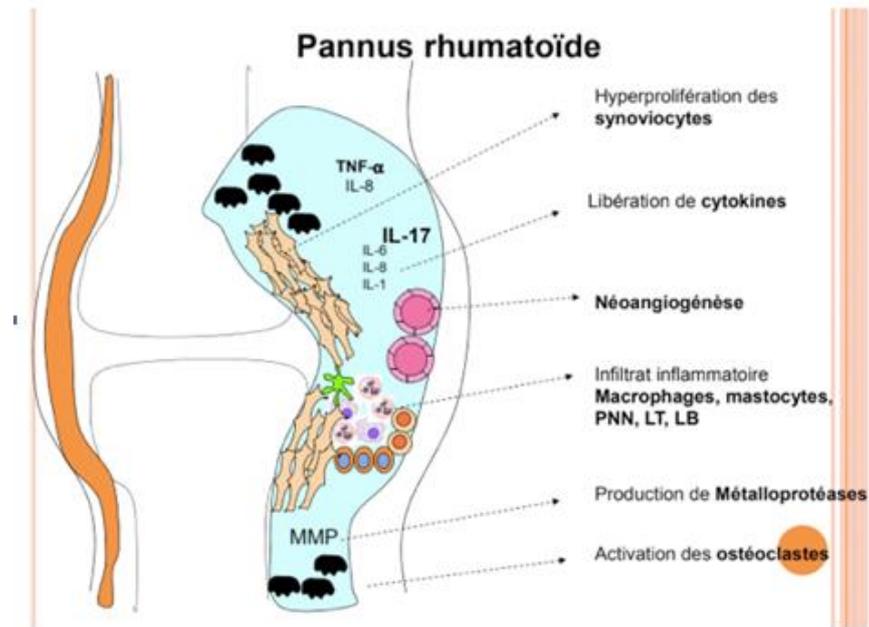


Figure 8: Formation du pannus rhumatoïde

Au cours de l'atteinte articulaire, on observe plusieurs phénomènes. Au niveau de la membrane synoviale, il se produit un phénomène inflammatoire et une prolifération de la membrane. Il se forme par la suite un amas lymphoplasmocytaire. On observe alors une infiltration membranaire par les plasmocytes, les LT et LB, les macrophages et les cellules dendritiques. Au sein du liquide synovial, on retrouve également une hyperleucocytose (avec un taux de leucocytes supérieure à $200/\text{mm}^3$ dont la moitié correspond à des polynucléaires neutrophiles (PNN)) et des phagocytes. Il en résulte une destruction des structures cartilagineuses et osseuses voisines.

Le processus pathologique comprend plusieurs étapes. On retrouve, l'étape initiale, l'étape de recrutement et d'inflammation, et l'étape de réparation.

4.1. Etape initiale

Le déclenchement de la PR est un mécanisme non identifié. Il est probable que la première étape soit une réaction inflammatoire « non spécifique » induite par un facteur inconnu. Ce qui provoque localement une accumulation de monocytes et de macrophages produisant des cytokines pro-inflammatoires, telles

que l'IL1, le TNF- α (Tumor Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumoral alpha) et l'IL6.

Les peptides antigéniques à l'origine de cette pathologie, restent également indéterminés. Néanmoins, des recherches ont démontré la possible implication des AAG articulaires (collagène de type 2, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides exogènes, provenant de virus ou de bactéries.

Les lésions observées dans la phase initiale sont liées à une atteinte microvasculaire et à un infiltrat péri-vasculaire induits par les cellules myéloïdes et lymphocytaires. Cette atteinte vasculaire comprend des micro-thromboses ainsi qu'une néovascularisation.

4.2. Etape de recrutement et d'inflammation

Les macrophages initient le mécanisme de l'inflammation. Par la suite, ces derniers participent au recrutement non spécifique des LT et PN sanguins, par le biais de cytokines à activité chimiotactique et à l'élévation, par le TNF- α , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

In situ, il y a une interaction entre les macrophages et les LT via la présentation des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH. Ensuite, cette activation est renforcée par les LT CD4+, qui induisent des activations cellulaires en cascade, une augmentation de la production de cytokines et des molécules effectrices. Ces phénomènes accentuent l'inflammation au niveau local et entraînent des destructions tissulaires.

4.2.1. Intervention des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires sont fortement impliquées lors des processus inflammatoires, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. En effet, chez les patients polyarthritiques, on retrouve un déséquilibre intra-articulaire, entre les cytokines à action pro-inflammatoire (telles que le TNF- α 1, l'IL1 et l'IL6) qui sont présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire (comme l'IL10, l'IL4, l'IL13, les récepteurs solubles du TNF α 1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (IL1-RA), qui sont présentes en quantité insuffisante et ne peuvent inhiber l'action des premières.

Dans la membrane synoviale, il existe également des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération des cellules telles que : TGF- β (Transforming

Growth Factor Bêta), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et FGF1 et 2 (Fibroblast Growth Factors 1 et 2). Cette angiogenèse est nécessaire au recrutement des macrophages, des lymphocytes et des PNN sanguins. Ces cytokines ainsi que leurs récepteurs constituent des cibles thérapeutiques très importantes.

4.2.2. Intervention des LB

Les LB activés localement par les LT CD4⁺ se multiplient et se différencient en plasmocytes produisant des immunoglobulines (Ig) polyclonales et du FR.

Les FR sont des AAC anti-IgG, le plus souvent de type IgM (mais deux autres isotypes existent: IgA, IgG), et dirigés contre le fragment Fc des IgG. Ces FR sont fabriqués par les LB des ganglions et par la membrane synoviale à partir du sixième mois de la PR. Chez l'homme, le nombre de clones B pouvant produire ces AAC est estimé à 10% du réservoir B. Chez l'homme sain, cette production est réprimée. Il a été démontré que les IgG des patients atteints de PR ne sont pas normalement galactosylées. Il en résulte un nouvel épitope contre lequel l'organisme produit des AAC. Ceux-ci contribuent au mécanisme lésionnel de la PR. Ils interviennent dans les mécanismes lésionnels de vascularites via des dépôts de complexes immuns (FR-IgG) sur les parois vasculaires. Les FR à la surface des LB présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux LT.

Chez les sujets atteints de PR, on retrouve une sous-population particulière : Les LB CD5⁺ dits « immatures », spécialisés dans la production d'AAC et présents normalement en quantité très faible chez les individus sains. Dans la PR, ces LB sont 10 fois plus abondants et produisent des AAC anti-fragment Fc. Il est supposé que la suppression de ces LB par les LT est faible chez les sujets atteints de PR.

4.2.3. Intervention des PNN

Dans la PR, l'élévation importante du nombre des PNN dans le liquide synovial, serait liée à un exsudat. Ce dernier est favorisé par la formation locale de facteurs chimiotactiques induits par l'activation cellulaire locale et celle du complément.

Suite à l'ingestion de complexes immuns ainsi qu'à l'activation locale (par les cytokines et chémokines), les PN infiltrés dans la synoviale fabriquent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation (dont les métabolites de l'acide arachidonique) qui accentueraient les phénomènes inflammatoires.

4.3. Etape de réparation

Cette étape, à l'origine de la fibrose articulaire, se fait de manière simultanée avec la phase de destruction, mais ne compense pas celle-ci. Elle fait intervenir des facteurs de croissance et le TGF- α .

5. Mécanisme immunologique

5.1.Définition

Il correspond au mécanisme de rupture de la tolérance du soi, induisant l'action de LT effecteurs auto-réactifs.

L'interaction entre les CPA et des LT CD4, via un peptide encore inconnu, induit l'activation et la différenciation des LT en LT auxiliaires Th1 (T helper) inflammatoires, dont la fonction principale est l'immunité cellulaire (Figure 9 ci-dessous). Ces derniers provoquent une réponse inflammatoire.

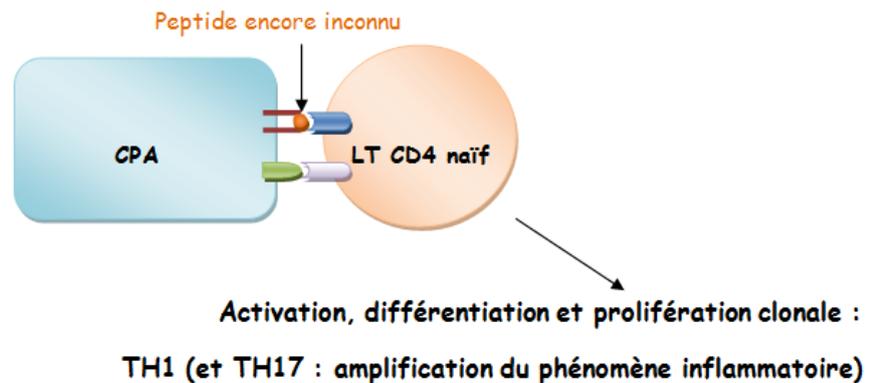


Figure 9 : Activation, différenciation et prolifération clonale

Par la suite, il y a une interaction, entre les macrophages et les LT (via des peptides antigéniques). Ainsi, l'accumulation locale de macrophages conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (telles que : $TNF-\alpha$, l'IL1 et l'IL6). Il en résulte une activation des ostéoclastes, des fibroblastes synoviales et des chondrocytes. On observe alors une érosion osseuse et des lésions cartilagineuses (Cf. Figure 10).

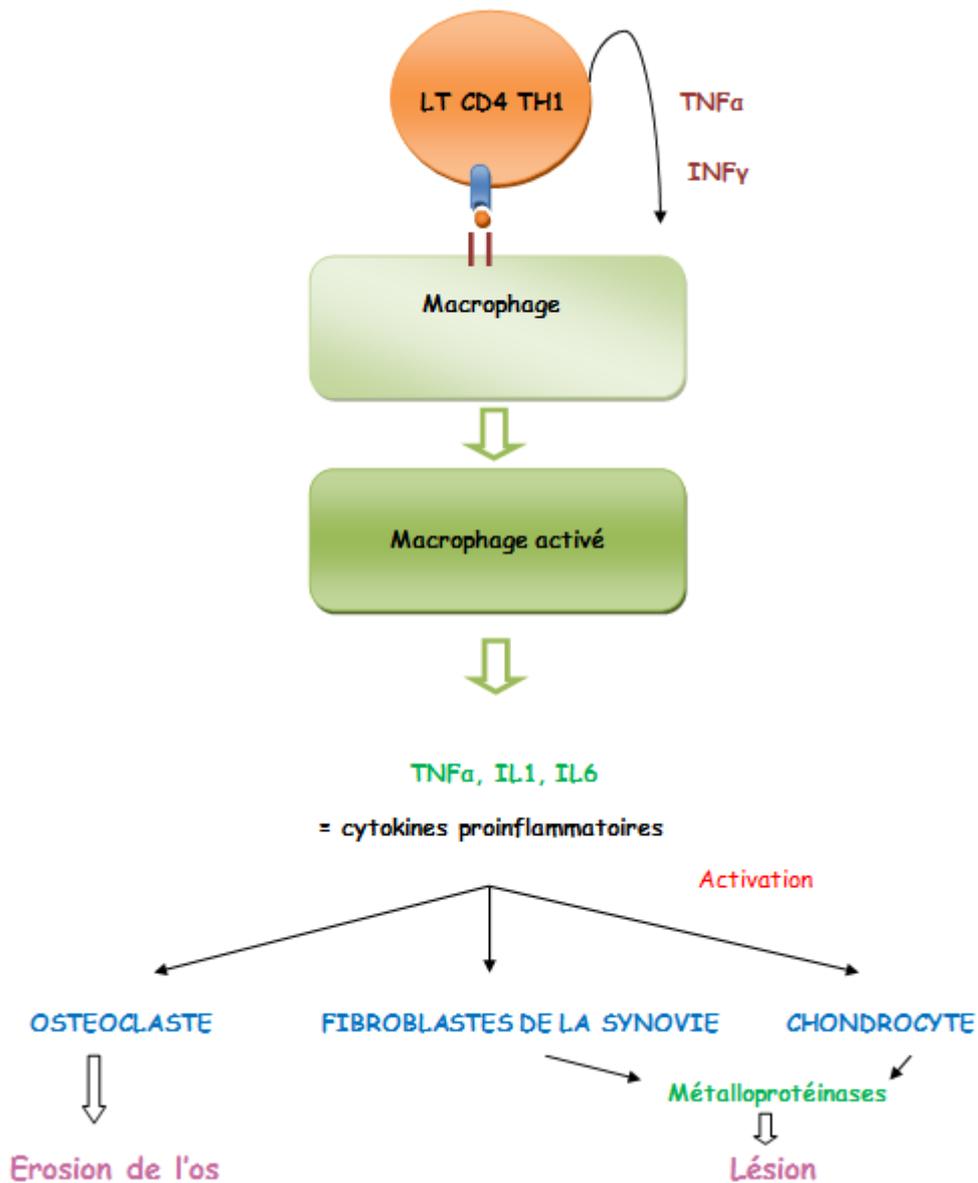


Figure 10 : Implication des cytokines pro-inflammatoires dans le mécanisme immunologique de la PR

Au niveau de la synovie, les cytokines fabriquées par les macrophages provoquent la mise en place de molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales. Par la suite il y a un passage des leucocytes du sang vers le liquide synovial.

Les LB, très abondants dans la PR, produisent des FR qui sont des AAC dirigés contre le fragment Fc des IgG. Au niveau du liquide synovial, ces derniers se combinent avec des IgG monomériques pour former des complexes immuns solubles. Par la suite, l'activation des PNN conduit au relargage d'enzymes

lysosomiales. Il en résulte des lésions au niveau du liquide synovial (Cf. Figure 11).

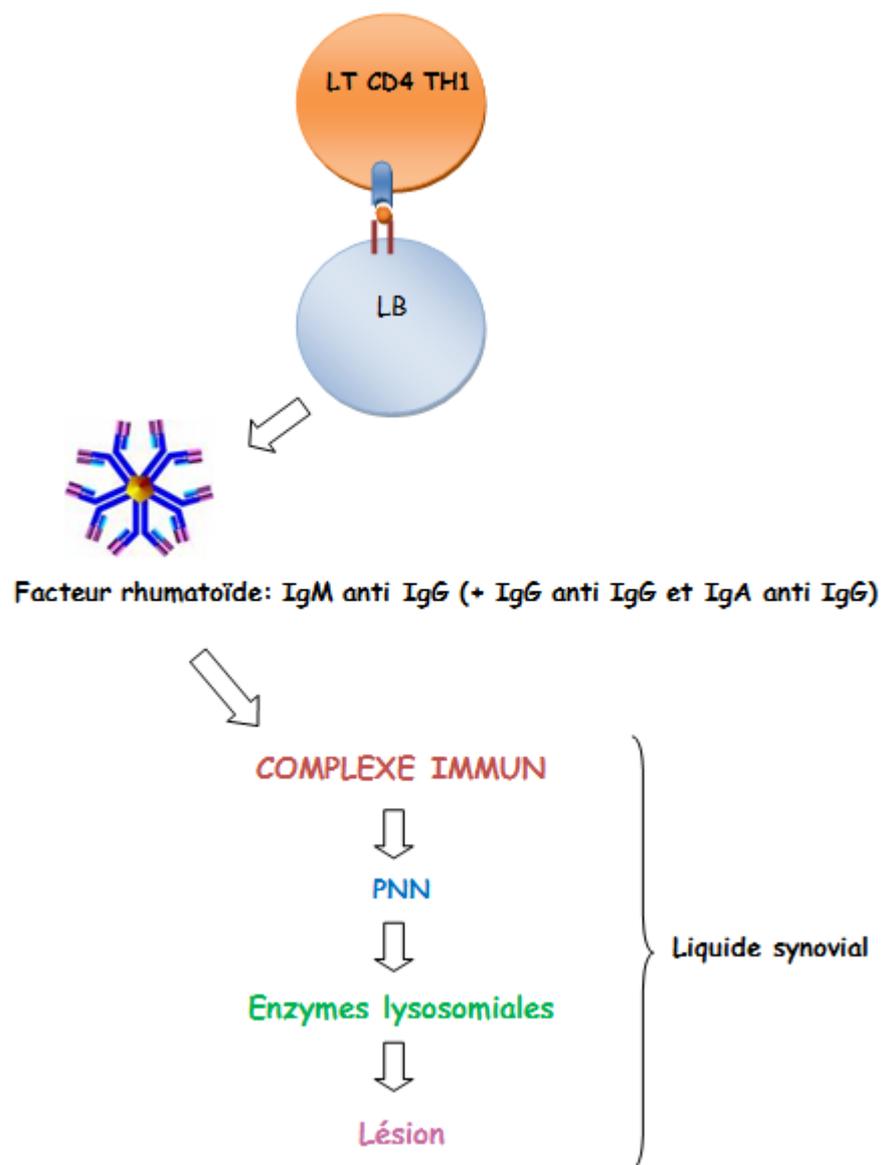


Figure 11 : Rôle des LB dans le mécanisme immunologique de la PR

5.2. Rôle pathogène des complexes immuns

Les CI solubles sont constitués par l'assemblage de FR sériques polyclonaux et d'IgG monomériques. Selon les conditions, ils peuvent être stables ou instables (types de FR, organes de formation, etc.). Les complexes immuns stimulent le complément (Ct) au sein de la membrane synoviale. La cascade du Ct

induit la libération des anaphylatoxines vasodilatatrices (C3a) et chimiotactiques (C5a).

Suite à leur activation, les macrophages de la membrane synoviale produisent des IL-1 et le leukotriène B4 (LKT-B4) qui attirent les PN. Il en résulte un afflux leucocytaire (en particulier de PN) dans l'articulation. Ceux-ci amplifient la réaction inflammatoire en sécrétant des IL : prostaglandines (PG) et LKT. Les PN provoquent la lyse tissulaire par la libération d'enzymes protéasiques et lysosomiales, et de radicaux libres. Au niveau clinique, ce phénomène s'exprime par des poussées inflammatoires aiguës.

Inversement au liquide synovial, le tissu synovial subit une inflammation chronique. Les CPA, activées par les AAG, expriment le CMH-II et permettent l'activation des LT auxiliaires. Ce phénomène induit une cascade de réactions impliquant différents médiateurs ayant des effets délétères. On retrouve notamment des OAF (Osteoclast Activating Factor), qui activent les ostéoclastes et induisent l'ostéoporose), de l'IFN γ (qui engendre la libération de l'IL-1, médiateur de l'inflammation produisant des effets locaux et généraux (fièvre, protéolyse musculaire) et des lymphokines (causant des nécroses tissulaires). Il en résulte la formation d'une boucle d'auto-entretien de l'inflammation.

5.3. Autres facteurs intervenant dans la PR

5.3.1. Complexes majeurs d'histocompatibilité

Dans la PR, la présence de HLA-DR4 et le HLA-DW4 correspond à des éléments de gravité plutôt qu'à des facteurs génétiques de prédisposition. Il est probable que certains AG du CMH-II soient associés à un risque plus élevé de développement de la PR.

5.3.2. Agents infectieux

Divers agents infectieux présentent des homologies de structure avec les AG du soi. C'est le cas, par exemple, d'une des glycoprotéines de l'EBV avec une séquence peptidique du HLA-DR. Il existe, d'ailleurs, un taux d'Ac anti-EBNA plus important chez les polyarthritiques que chez les sujets sains.

6. Clinique

La PR est une maladie insidieuse et par conséquent son diagnostic est difficile à poser. Elle est caractérisée par une importante hétérogénéité clinique. La phase débutante peut durer entre quelques mois et plusieurs années. C'est au moment du déclenchement de la phase d'état que se manifestent certaines lésions. Les conséquences de cette pathologie ainsi que son évolution sont variables d'un individu à l'autre.

La probabilité pour qu'une polyarthrite persistante (évoluant depuis plus de 6 mois sans traitement de fond) persiste en tant que PR est plus importante si les symptômes ou les signes cliniques suivants sont présents :

- Une raideur matinale supérieure à 30 minutes
- Des symptômes cliniques prolongés depuis plus de 6 semaines
- Une arthrite touchant au minimum 3 articulations
- Au niveau des mains, une arthrite touchant les poignets ou les métacarpophalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP)
- Une douleur à la pression des métatarsophalangiennes (MTP)
- Une atteinte symétrique

À ce stade, il est fortement recommandé de diriger le patient chez un spécialiste en rhumatologie. En effet, la PR provoque une destruction progressive des articulations, la précocité du diagnostic est donc un facteur pronostic capital.

6.1.Phase initiale

La Forme typique est une oligoarthrite bilatérale et symétrique pouvant toucher les MCP, les IPP, les poignets, les MTP ainsi que les genoux. Elle se caractérise par des douleurs d'horaire inflammatoire, des douleurs nocturnes (pouvant mener à des réveils plus ou moins nombreux), des gonflements articulaires, une asthénie importante ainsi qu'un enraidissement matinal prolongé.



Figure 12 : Les gonflements articulaires induits par la PR

On peut parfois trouver une monoarthrite ou encore une polyarthralgie.

Certaines formes s'accompagnent du syndrome du canal carpien (par ténosynovite des fléchisseurs).

6.2.Phase d'état

Dans la majorité des cas, la phase d'état est déformante. De nombreux signes l'accompagnent. On retrouve des douleurs intenses, des tuméfactions touchant plusieurs articulations, un dérouillage matinal, des déformations, des atrophies musculaires ainsi qu'une impotence fonctionnelle.

6.2.1. Les atteintes articulaires caractéristiques

➤ **Au niveau des mains et des poignets** (Cf. Figure 13 ci-dessous)

Ces déformations sont présentes dans 90% des cas de PR, on peut retrouver notamment :

- Une saillie anormale de la styloïde cubitale (bosse sur le poignet)
- Une tuméfaction et une subluxation des MCP (aspect typique de dos de chameau)
- Des signes dits de la « touche de piano »
- Une déviation des doigts dite « en coup de vent cubital » : subluxation des MCP qui induit un mouvement des doigts vers le cubitus



Saillie anormale de la styloïde cubitale



Tuméfaction et une subluxation des MCP (dos de chameau)



Déformation en « en coup de vent cubital »

Figure 13 : Exemples de déformations des mains induites par la PR

➤ **Au niveau des doigts, on observe généralement** (Cf. Figure 14 ci-dessous) :

- Une hyperextension de l'IPP et flexion de l'IPD en « col de cygne » (surtout au niveau des deuxièmes et troisièmes doigts)
- Une flexion de l'IPP et hyperextension de l'IPD en « boutonnière » (surtout au niveau des troisièmes et quatrièmes doigts)

- Une flexion IPD en « maillet »
- Une déformation du pouce dite en Z : flexion de la MCP et hypertension de l'IPP
- Une amyotrophie des muscles interosseux
- De possibles ruptures tendineuses

Du fait de ces déformations articulaires, qui peuvent être très invalidantes pour le patient, il est très important d'instaurer un traitement le plus tôt possible.



Doigts « en col de cygne »



Doigts « en boutonnière »



Doigts « en maillet »



Aspect du pouce « en Z »

Figure 14 : Exemples de déformations des doigts induites par la PR

➤ **Au niveau des pieds et des orteils** (Cf. Figure 15 ci-dessous) :

Les déformations au niveau des pieds sont prévisibles dans 90 % des cas. On peut noter une déminéralisation épiphysaire en bande, ainsi qu'une érosion des cinquièmes métatarsiens. L'atteinte concerne d'abord l'avant du pied, et touche par la suite l'arrière du pied.

Les principales déformations des pieds et des orteils rapportées dans la PR sont :

- Des métatarsalgies
- Des déformations de l'avant pied triangulaire : soit hallux valgus (déformation exagérée du gros orteil), ou quintus varus ("bosse" à la base du petit orteil)
- Des orteils subluxés : aspect en marteau ou en griffe



Allux valgus



Quintus varus

Figure 15 : Exemples de déformations des pieds induites par la PR

6.2.2. Les autres atteintes articulaires

L'atteinte articulaire peut également toucher le coude (40% des cas), l'épaule (50 % des cas), le genou (plus de 60 % des cas) ainsi que le rachis cervical (25-30 % des cas).

Au niveau du rachis cervical, on observe une desaxation atloïdo-axoïdienne. Il s'agit d'un écart anormal entre l'arc intérieur de l'atlas et de la dent de l'axis. Cette anomalie est à traiter en urgence car elle peut conduire à la réduction du canal rachidien et donc à un pincement de la moelle épinière. Il peut en résulter une paralysie, d'où le caractère urgent des atteintes rachidiennes. On peut également retrouver une subluxation latérale et/ou rotatoire.

Des ténosynovites au niveau des mains et des pieds peuvent également être observées. Il s'agit d'un gonflement des gaines tendineuses des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts qui a pour conséquence la rupture des tendons. Elles sont très caractéristiques de la pathologie, et sont relativement fréquentes durant la phase d'état de la PR, contrairement à la phase débutante. Leur survenue résulte de la similitude des tissus entre la membrane synoviale et les gaines tendineuses. De ce fait, au niveau de ces gaines, le même phénomène physiopathologique est retrouvé qu'au niveau de la synoviale. Cette inflammation tendineuse survient assez rapidement au niveau des mains, des pieds et des chevilles.

Au niveau des grosses articulations, on retrouve également une arthrite du genou et de la hanche (coxite rhumatoïde).

6.2.3. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires, sont le signe d'une atteinte systémique. Les manifestations suivantes peuvent être observées :

- Sclérite, épisclérite
- Pleurésie, atteinte interstitielle lymphoïde, fibrose interstitielle, bronchectasie, nodules pulmonaires
- Phénomène de Raynaud
- Une Altération de l'état général (AEG) : avec notamment une asthénie, un amaigrissement, de la fièvre, etc.
- Des adénopathies superficielles (que l'on retrouve dans 20 à 30 % des cas) : ce sont des affections des ganglions lymphatiques.
- Des nodules rhumatoïdes (NR, présents dans 10 à 20 % des cas). Il s'agit d'infiltrats lympho-plasmocytaires sous cutanés ou pannus sous cutané. C'est l'une des manifestations extra-articulaires les plus rencontrées. Leur développement peut être spontané ou peut faire suite aux PR anciennes. Les NR s'observent principalement sur les sites péri-articulaires et les zones de pression, à savoir les avant-bras, les coudes et les tendons d'Achille. Ce sont de petits bossés durs, non douloureux qui ne nécessitent pas de traitement particulier dans la majorité des cas (Cf. Figure 16 ci-après).



Figure 16 : Les nodules rhumatoïdes

- Le syndrome de Gougerot-Sjogren (observé dans 20 à 25% des cas), fait partie de ce que l'on appelle le syndrome sec. C'est une affection systémique d'origine auto-immune. Elle est caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines ainsi que la production d'AAC contre des AG nucléaires solubles. Cette pathologie se manifeste par une kératoconjonctivite sèche, une xérophtalmie (sècheresse excessive de l'œil) et/ou une xérostomie (sècheresse anormale de la bouche). Le syndrome sec se traduit essentiellement par une diminution des sécrétions lacrymales et salivaires. Son diagnostic peut se faire par une biopsie des glandes salivaires accessoires.
- Une atteinte de l'appareil cardiovasculaire (dans moins de 5 % des cas).
- Une atteinte cardiaque, qui peut toucher les trois tuniques mais qui se manifeste par une péricardite, le plus souvent asymptomatique.
- Atteinte rénale (amylase) ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse interstitielle
- Une vascularite rhumatoïde (rare) : purpura, nécrose des doigts ou orteils (attention ces manifestations mettent en jeu le pronostic vital)
- Une atteinte de l'appareil respiratoire, où l'on retrouve des nodules pulmonaires, une pleurésie rhumatoïde, une fibrose pulmonaire diffuse. Cependant cette atteinte reste rare.
- Atteinte hématologique : principalement sous forme d'anémie inflammatoire, et très rarement sous forme de syndrome de FELTY (splénomégalie associée à une leuconéutropénie)

- Amylose auto-immune

Certaines atteintes extra-articulaires, qui sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital du patient, peuvent représenter des causes de mortalité de la PR. C'est le cas, par exemple, de la péricardite ou de la fibrose pulmonaire.

7. Critères diagnostiques et pronostiques de la PR

7.1. Critères de classification de la PR

7.1.1. Anciens critères de classification de l'association des rhumatologues américains (ACR: American College of Rheumatology)

Avant la nouvelle classification, les praticiens utilisaient les critères de l'ACR (établis en 1987) pour diagnostiquer la pathologie. Pour être classé PR, le rhumatisme doit répondre au minimum à quatre de ces critères :

- Une raideur matinale, supérieure à une heure, et qui dure depuis six semaines minimum
- Une arthrite touchant au moins 3 articulations depuis au moins six semaines
- Un gonflement des poignets, des MCP ou des IPP
- Une arthrite symétrique depuis au moins 6 semaines
- Des nodules sous cutanés
- Le FR dans le sérum
- Des lésions radiologiques au niveau des mains (avec des signes de déminéralisation ou d'érosion osseuse)

Cependant, cette classification a été remise en cause par rapport à son manque de sensibilité et n'est donc plus utilisée.

7.1.2. Critères de l'ACR/EULAR (2010) : diagnostic précoce de PR

En 2010, l'ACR et l'EULAR (The European League Against Rheumatism) ont établi les nouveaux critères permettant un diagnostic ainsi qu'une prise en charge précoce de la PR. Cette classification est basée sur différents paramètres à la fois cliniques, biologiques et radiologiques (Cf. Tableau 5 ci-après).

Critères de classification ACR/EULAR 2010		Nombre de points
Atteinte des articulations (0-5)	1 grosse articulation (*)	0
	2 à 10 grosses articulations	1
	1 à 3 petites articulations	2
	4 à 10 petites articulations	3
	Plus de 10 petites articulations	5
Sérologie (0-3)	FR et ACPA négatifs	0
	FR ou ACPA faiblement positifs (**)	2
	FR ou ACPA fortement positifs (***)	3
Durée de l'inflammation synoviale (0-1)	< 6 semaines	0
	> 6 semaines	1
Facteurs inflammatoires biologiques	VS ou CRP normale	0
	VS ou CRP élevée	1
PR confirmée si le score est ≥ 6		

Tableau 5 : critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR

(*) Sont considérées comme grosses articulations : les chevilles, les genoux, les hanches, les coudes et les épaules

(**) Les FR ou les ACPA sont faiblement positifs si leurs valeurs sont strictement supérieures au seuil et strictement inférieures à 3 fois la valeur seuil

(***) Les FR ou les ACPA sont fortement positifs si leurs valeurs sont strictement supérieures à 3 fois la valeur seuil

En présence d'une articulation inflammatoire, en absence de signes radiologiques d'érosion et après avoir écarté toute autre infection permettant d'expliquer l'inflammation, le diagnostic de la PR est confirmé si un score supérieur à 6 point sur les 10 est satisfait, à partir de ces critères :

- Le nombre et le type d'atteinte des articulations
- Sérologie : la présence des marqueurs biologiques, à savoir le facteur rhumatoïde ou les ACPA
- La durée de l'inflammation synoviale
- La présence des facteurs inflammatoires biologique (VS, CRP)

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PAR peut être retenu (Cf. annexe 4).

7.2.Intérêt du diagnostic précoce d'une PR débutante

La PR débutante peut être difficile à diagnostiquer. Cependant un diagnostic précoce, permet une meilleure prise en charge et la mise en place rapide d'un traitement de fond pour le patient.

L'évaluation initiale de la PR est majeure et permet notamment :

- D'apprécier son activité
- De rechercher les manifestations extra-articulaires et les facteurs de risques cardio-vasculaires
- D'évaluer le handicap ainsi que l'atteinte structurale en imagerie
- D'estimer son pronostic

Certains des éléments ci-dessus sont nécessaires pour le calcul du Disease Activity Score 28 (DAS 28), qui est recommandé.

Il est également recommandé de rechercher les manifestations extra-articulaires (téno-synovites, nodules rhumatoïdes, vascularite, syndrome sec, syndrome de Raynaud, etc.).

La PR étant un facteur de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire, il est recommandé d'évaluer les autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

Ce diagnostic nécessite l'avis d'un spécialiste en rhumatologie, afin d'apprécier l'activité de la maladie, d'évaluer les lésions structurales, et d'instaurer un traitement de fond. Le traitement doit être mis en place en fonction de plusieurs paramètres, à savoir : le terrain, l'activité ainsi que la sévérité de la pathologie. La sévérité de la PR est déterminée par la présence d'une atteinte systémique, de lésions ou d'un handicap fonctionnel.

De plus, lors du diagnostic de la PR il est très important de s'assurer de l'absence de toute infection virale ou bactérienne et d'écarter toute autre pathologie inflammatoire sous-jacente.

Ce diagnostic repose sur plusieurs éléments. Les critères cliniques, biologiques et d'imagerie sont des éléments indispensables.

7.3. Diagnostic clinique

Sur le plan clinique, dans la forme la plus caractéristique de la maladie on retrouve :

- Une oligoarthrite ou une polyarthrite, fréquemment bilatérale et symétrique et atteignant essentiellement les genoux, les poignets et les mains (MTP, IPP)
- Une douleur d'horaires inflammatoire (c'est-à-dire qu'elle est plus intense le matin et s'estompe au fur et à mesure de la journée)
- Une raideur matinale (avec des signes cliniques qui sont accentués le matin) de plus de 30 minutes, et évoluant depuis plus de 6 semaines, en l'absence de toute infection virale ou bactérienne
- Une ténosynovite, qui correspond à une atteinte inflammatoire des gaines synoviales des tendons, peut être observée

Au début de la maladie, il n'y a pas d'atteinte extra articulaire.

7.4. Diagnostic biologique

Dès la première consultation, lorsqu'une PR est suspectée, un bilan biologique est recommandé. En effet, la PR engendre une destruction progressive des articulations. La précocité du diagnostic constitue donc un facteur pronostic capital. La démarche habituelle consiste à effectuer un bilan inflammatoire et à rechercher la présence de certains marqueurs biologiques de la PR (facteur

rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrulinés (ACPA)). Sur le plan biologique, on observe généralement :

- Une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP)
- La présence inconstante de FR IgM et/ou ACPA (plus spécifiques)
- Un liquide synovial inflammatoire (avec plus de 2000 cellules/mm³), stérile et sans cristaux

Les AAC recherchés ne sont détectables qu'à partir du sixième mois, voire après un an d'évolution de la pathologie. Le diagnostic via un marqueur immunologique nécessite que celui-ci soit fortement spécifique et très sensible.

La sensibilité et la spécificité sont deux notions utilisées en probabilités médicales. Elles constituent un outil de calcul utilisé pour établir des tests de dépistage et évaluer la valeur d'un test. La sensibilité désigne la probabilité d'obtenir un test positif sur un individu porteur de la maladie. Et la spécificité désigne la probabilité d'obtenir un test négatif sur un individu non porteur de la maladie. La sensibilité exclut la maladie tandis que la spécificité l'affirme.

7.4.1. Le syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire biologique est présent dans 90 % des cas (où la VS et le CRP sont augmentés). Cependant, celui-ci n'est pas spécifique de la PR.

7.4.2. Le facteur rhumatoïde

Les FR sont des Ig, le plus souvent de type M, dirigées contre les IgG. Cet AC anti-IgG reconnaît la partie Fc des Ig humaines et animales. La recherche du FR se fait par la technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ou néphélométrie.

La technique ELISA permet la mise en évidence des IgM et IgG ou IgA ou E (avec un seuil 20 UI/mL). Elle est la plus sensible et la plus utilisée.

L'immunonéphélométrie est une technique d'immunoprécipitation en milieu liquide suivie d'une néphélométrie. La quantification des Ig est possible, surtout pour les IgG, A et E.

Au début, le test est souvent positif (60%) mais le FR n'est pas suffisant, ni indispensable pour confirmer le diagnostic.

Ces facteurs sont mis en évidence dans 70 à 80% des PR mais rarement dans les 6 à 12 premiers mois de la maladie, ni dans la PR de l'enfant. La spécificité du FR dans la PR est de 80%. Cependant celui-ci est retrouvé dans de nombreuses autres pathologies, telles que :

- LED : 25-40 %
- Syndrome de Sjogren : 80 %
- Syndrome de Crenani-Lenz : 40 %
- Dermatopolymyosite : 30 %
- Périarthrite noueuse : 15 %
- Sujets âgés sains : 20 %
- Spondylarthrite ankylosante : 10 %
- Osler : 1 %
- Sujets adultes sains : 3 %

Le FR n'est donc pas considéré comme un facteur systématique de pathogénie (car il est peu spécifique).

Cependant, il constitue un facteur de mauvais pronostic s'il est retrouvé en taux élevé dès le début de pathologie.

7.4.3. AC anti-peptides cycliques citrulinés

Les ACPA sont spécifiques de la PR. Les groupements arginine des protéines sont transformés en citruline.

On distingue 2 types d'anticorps :

- Les Anti CCP1 de première génération de ligand, ils sont moins sensibles (40 à 60%) mais plus spécifiques que le FR
- Les Anti CCP2 de deuxième génération, leur sensibilité est de 90% et leur spécificité de 95%. Leur dosage se fait par la technique ELISA

Ces anticorps sont corrélés à la sévérité de la maladie. Du point de vue biologique, ils sont très utiles au diagnostic.

La positivité d'au moins l'un des deux tests (présence de FR ou d'ACPA) constitue un élément important en faveur d'un diagnostic positif. Cependant, la négativité simultanée des deux tests ne permet pas d'éliminer le diagnostic de PR.

Au niveau de l'hémogramme, on peut observer une anémie inflammatoire (anémie hypochrome microcytaire peu régénérative avec ferritine élevée). On peut également retrouver une hyperleucocytose ainsi qu'une thrombocytose.

7.4.4. Recherche d'autres AAC

Cette recherche s'effectue dans le cadre d'un diagnostic différentiel, en cas de doute avec une autre pathologie. On peut citer :

- Anticorps anti-nucléaire (AAN). Cependant, l'AC anti ADN natif est toujours négatif (si positif, il peut s'agir d'un LED)
- AC anti cytokératine (ACK)

7.5. Au niveau de l'imagerie

Dès la première consultation, lorsqu'une PR est suspectée, un bilan radiologique est conseillé. Cependant, il est généralement en retard sur la clinique.

Sur les radiographies standards (des mains, des poignets, et de l'avant des pieds), les signes à rechercher au début sont :

- Une hypertrophie (qui correspond à un gonflement) des parties molles en regard des articulations périphériques, touchant surtout les MCP et les IPP (épanchement articulaire et/ou hypertrophie synoviale)
- Une discrète déminéralisation épiphysaire (en bande)
- Des géodes osseuses (qui sont des cavités pathologiques creusées dans l'articulation)
- Des érosions osseuses au niveau des zones de réflexion de la membrane synoviale
- Un pincement articulaire global

Cependant, l'apparition de certains signes radiographiques étant assez tardive, cet examen peut être normal. Par conséquent, en cas de doute persistant, d'autres techniques plus sensibles peuvent être utilisées. Parmi ces techniques, l'échographie Doppler ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont recommandés.

L'IRM permet notamment d'évaluer l'atteinte osseuse, synoviale et de déterminer la présence d'un œdème. Tous ces éléments, permettent un diagnostic et une prise en charge précoce du patient.

Quant à l'échographie Doppler, en plus de présenter une bonne sensibilité, elle constitue un bon moyen pronostic. En effet, la mise en évidence de synovite ou d'érosion osseuse précoces, constitue un facteur de mauvais pronostic et indique la sévérité de la PR. D'où la nécessité de mise en place rapide d'un traitement précoce et efficace pour le patient.

Le bilan initial d'imagerie permet de suivre l'évolution de la maladie.



Erosion du bord radial la tête du 2^{ème} métacarpien et de la base de la 1^{ère} phalange



Érosion humérale (géode)

Figure 17 : Erosions osseuses induites par la PR

7.6. Autres examens paracliniques

7.6.1. Liquide synovial

Cet examen est rare mais permet de confirmer la nature inflammatoire du liquide synovial et d'éliminer une arthrite infectieuse ou microcristalline.

La ponction articulaire révèle un liquide :

- Aseptique, sans microcristaux, très cellulaire (présence importante de PN)
- Présence de FR et diminution du taux de Ct

7.6.2. Biopsie synoviale

Cet examen est plus utile dans les formes oligo-articulaires. On peut observer :

- Une prolifération des synoviocytes et des dépôts fibrinoïdes
- Des infiltrats lympho-plasmocytaires périvasculaires
- Des Œdèmes et des foyers de nécrose

7.7.Facteurs pronostiques

Parmi les éléments cliniques, biologiques et d'imagerie aidant au diagnostic de la PR, la présence, au stade initial de la maladie, de l'un de ces critères constitue un facteur de mauvais pronostic :

- Au niveau clinique, l'apparition de manifestations systémiques (qui sont normalement rares au début de la maladie)
- Au niveau biologique : présence d'un syndrome inflammatoire (intense et persistant), de FR ou d'AC antiprotéines ou ACPA
- Au niveau de l'imagerie : l'existence d'érosions précoces

La recherche de facteurs de mauvais pronostic est un élément essentiel qui participe au choix d'une stratégie thérapeutique de fond.

7.8.Diagnostic différentiel

L'objectif est d'écarter les arthropathies infectieuses, les arthropathies microcristallines, les spondylarthropathies, le lupus et le syndrome de Gougerot-Sjögren (cette liste n'est pas exhaustive, car le diagnostic de PR initiale peut être difficile).

- LED : absence d'AC anti ADN natif dans la PR
- Syndrome Sjogren primitif : présence d'AAC spécifiques d'AG nucléaire soluble (anti Ro/SSA et anti La/SSB) et absence d'AC anti-citrulline

8. Evolution

L'évolution de la PR est variable selon les individus. Certaines formes peuvent être assez rapidement invalidantes et s'accompagnent d'une baisse d'environ cinq à dix ans de l'espérance de vie. Tandis que d'autres formes permettent une longue survie.

Au niveau professionnel, la maladie peut avoir un impact. En effet, certains patients ne peuvent plus exercer après cinq ans d'évolution, ce qui en fait un problème de santé publique. Au niveau articulaire, selon les cas, on note la présence ou l'absence de synovites et/ou d'érosion articulaires. Toutes les articulations synoviales peuvent être touchées.

L'évolution de la maladie se fait par poussées plus ou moins espacées, avec potentiellement une aggravation des symptômes.

Parmi les déformations qui peuvent survenir, on peut noter :

- Au niveau des mains : une déviation du cubital en « coup de vent », ou encore une déformation en « col de cygne »
- Au niveau des poignets : une atteinte précoce « coup de vent »
- Au niveau des pieds : la PR peut être très invalidante
- Au niveau du rachis cervical : il peut y avoir une atteinte érosive de la charnière cervico occipitale. Cela peut entraîner une compression médullaire haute

**Troisième partie : Perspectives
thérapeutiques et suivi de la maladie, vers
une prise en charge globale de la maladie**

1. Objectifs du traitement

Le diagnostic ainsi que le traitement de la PR à un stade précoce sont très importants et permettent une prise en charge thérapeutique efficace. En effet, dans la phase initiale de la maladie, l'inflammation reste réversible. Ainsi, la mise en place rapide d'un traitement peut permettre de :

- Soulager la douleur et de rétablir les capacités fonctionnelles
- Maintenir la qualité de vie
- Atténuer les symptômes cliniques de la pathologie (rémission)
- Prévenir des destructions articulaires et stabiliser les lésions existantes par un traitement de fond
- Ralentir l'évolution de la maladie
- Prévenir l'invalidité

De ce fait, tous les patients doivent être pris en charge, dès le diagnostic et de façon précoce, en mettant en place un traitement adapté à chaque cas au vu de l'hétérogénéité de la maladie.

La prise en charge doit être multidisciplinaire (intervention du médecin traitant et du rhumatologue).

Dans un premier temps, il est recommandé d'utiliser un traitement symptomatique associé à un traitement de fond, en fonction de l'activité et de la sévérité de la maladie. Le méthotrexate (MTX) est recommandé, comme traitement de fond, en première intention. En cas de contre-indication (CI) ou d'intolérance, il est conseillé d'utiliser le léflunomide ou la sulfasalazine, ou d'associer des traitements de fond classiques.

Un traitement plus intensif peut d'emblée être mise en place en présence de signes de sévérité (tels que des lésions structurales). Il est conseillé, en première intention, de mettre en place une biothérapie par anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab ou infliximab), de préférence en association avec le MTX, ou une association de traitements de fond, par exemple une trithérapie associant MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine, avec une corticothérapie.

En présence de manifestations extra-articulaires, une prise en charge spécifique est établie au cas par cas. Parfois, une rémission complète est possible. Celle-ci nécessite l'arrêt progressif du traitement. En effet, le traitement de fond doit être adapté, toutefois en aucun cas il ne doit être interrompu brutalement.

2. Education thérapeutique du patient

Le rapport de l’OMS-Europe, définit l’éducation thérapeutique du patient (ETP). Cette dernière « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l’organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leur familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, ceci dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie ».

En effet, l’information et l’ETP sont essentielles. Elles font partie intégrante de la prise en charge du patient et vont permettre son adhésion au traitement prescrit. D’une part, il est très important d’informer les patients sur les caractéristiques de la maladie, et d’énoncer les solutions thérapeutiques existantes, les principes du ou des traitements prescrits et les bénéfices/risques attendus ainsi que les éventuels EI. Il est nécessaire de sensibiliser le patient sur le fait qu’une mauvaise observance peut avoir des effets toxiques graves. D’autre part, l’ETP est un processus sur le long terme, qui peut être discuté avec le patient dès l’annonce de la maladie chronique.

Un suivi psychologique du patient est recommandé. L’existence d’associations de malades peut également être signalée.

Un carnet de surveillance peut être mis en place pour tracer tous les traitements (médicamenteux ou non) utilisés, et leurs résultats (efficacité, tolérance).

Un régime alimentaire équilibré, sans imposer de restrictions particulières, peut être conseillé. La corticothérapie à faible dose n’impose pas de régime sans sel strict. Il faut également insister sur l’importance d’entretenir la mobilité articulaire et la trophicité musculaire en pratiquant des activités physiques non

traumatisantes (e.g. marche, natation, etc.) de manière régulière. Les articulations inflammatoires doivent être ménagées sans être immobilisées.

Pour les patients recevant des traitements biologiques, et afin d'améliorer la traçabilité des traitements, le nom de la spécialité pharmaceutique administrée ainsi que son numéro de lot, doivent obligatoirement être inscrits sur le dossier médical du patient.

Au vu du risque important d'effets indésirables hématologiques liés au traitement de la PR, il est fortement recommandé aux médecins d'informer les patients sur la nécessité de prendre un avis médical immédiat lorsque des signes de troubles sanguins apparaissent (comme une fièvre persistante, des ecchymoses, des saignements ou une pâleur).

3. Traitements symptomatiques

Il s'agit d'un traitement d'action immédiate, en attendant les effets du traitement de fond (par exemple dans le cas du MTX : de 4 à 6 semaines). Ces médicaments permettent de soulager la douleur mais n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie.

3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

En première intention, on retrouve les AINS (tels que : INDOCID® (indométacine), VOLTARENE® (diclofénac), FELDENE® (piroxicam), PROFENID® (kétoprofène) ou encore les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (Anti-COX2) : CELEBREX® (célécoxib). Les AINS ne sont utilisés que lors des phases symptomatiques de la maladie. Ils permettent d'atténuer la douleur, l'impotence fonctionnelle, la tuméfaction articulaire (effet anti-œdémateux), ainsi que la raideur. Cependant, ils n'ont aucun impact sur la destruction articulaire ni sur l'évolution de la maladie.

Les propriétés ainsi que les EI (notamment troubles digestifs fonctionnels, risques hémorragiques, cutanéomuqueux, cardiovasculaires et rénaux) des AINS proviennent de leur mécanisme d'action qui consiste en l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), dont il existe 2 iso-enzymes : COX-1 et COX-2. La COX-1, constitutive, permet la synthèse des PG (qui permet la cytoprotection de la muqueuse gastroduodénale) et du thromboxane A2 (responsable de la vasoconstriction et de l'agrégation plaquettaire). La COX-2, inductible, est responsable de la libération de PG (induisant la fièvre, la douleur et l'inflammation) et de la production de prostacycline (vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire). Aux doses thérapeutiques, tous les AINS inhibent la COX-2, mais peu ou pas la COX-1.

Néanmoins, la survenue de ces EI dépend du patient (augmentation du risque avec l'âge (plus de 65 ans), de certaines coprescriptions (exemple des anticoagulants pour le risque hémorragique), de certaines pathologies (en particulier les cardiopathies et les néphropathies), ainsi que l'AINS (nature, posologie, durée d'emploi).

La prescription des AINS est soumise à l'évaluation du rapport bénéfice/risque chez un patient donné. Il est également recommandé de respecter les indications ainsi que les posologies prescrites et cela pendant la période minimale utile. De plus, le suivi du traitement est très important car il est souvent prolongé dans le cas des rhumatismes chroniques. Le but étant de diminuer les doses voire d'arrêter l'utilisation de l'AINS. Il est aussi fortement conseillé de questionner les patients sur la survenue éventuelle d'effets indésirables, la prise d'autres médicaments à risques (par exemple, autres AINS y compris l'aspirine) ou à relever de nouvelles contre-indications (telles que la grossesse, l'ulcère gastroduodéal ou une insuffisance cardiaque (IC) ou rénale sévères). L'information des patients concernant l'utilisation des AINS (durant les repas) et la reconnaissance de leurs EI est donc essentielle.

3.2. Les Anti-inflammatoires stéroïdiens : corticothérapie générale

En cas d'échec ou de contre-indication (CI) aux AINS, une corticothérapie orale à faible dose peut être prescrite. Sa mise en place nécessite l'avis d'un rhumatologue et permet de freiner l'évolution de la PR et de diminuer les détériorations structurales induites (e.g. les pincements articulaires, l'érosion osseuse). Il est recommandé de l'associer à un traitement de fond, de rechercher la dose minimale efficace et de limiter au maximum sa prescription. De plus, la prévention des effets indésirables doit être systématique.

Par exemple, l'utilisation de prednisone, à posologie minimale efficace (la posologie est de 0,15 mg/kg/jour et sans dépasser les 10 mg/jour) et pour la durée minimale nécessaire, peut aider à obtenir une amélioration rapide (en quelques jours) et importante (supérieure à celle des AINS) des symptômes de la PR. L'utilisation de la voie intraveineuse (IV) est possible en milieu hospitalier et dans des cas particuliers (fortes poussées articulaires ou lors de manifestations viscérales).

Les EI des corticoïdes étant dose dépendant (dose journalière et dose cumulée), il est recommandé de prescrire la posologie minimale utile et de l'ajuster à chaque patient. En pratique, la prednisone est le corticoïde le plus utilisé en raison de son rapport bénéfice/risque et de sa facilité d'emploi (comprimés à 1 mg et à 5 mg). En cas de corticothérapie systémique prolongée (de plus de 3 mois), une prévention de l'ostéoporose doit être envisagée d'emblée. Chez les patients à risque élevé de fracture, en plus de corriger une éventuelle carence en calcium et/ou vitamine D, un traitement par biophosphonate doit être instauré. L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive.

3.3.Les antalgiques

Des antalgiques (de niveau I ou II selon l'OMS : paracétamol, tramadol, codéine), sont parfois nécessaires pour atténuer les douleurs induites par la PR.

4. Traitements médicamenteux locaux

Lorsque l'inflammation est persistante (cas des arthrites isolées ou résistantes au traitement général), il est recommandé d'associer au traitement de fond une injection intra-articulaire de corticoïde à faible dose (tel que le SOLUPRED® (prednisone) ou le CORTANCYL® (prednisone)). Ce traitement est très efficace mais transitoire. Par conséquent, l'emploi d'hexacétonide de triamcinolone (HEXATRIONE 2%) est préféré pour sa plus longue durée d'action (quelque semaines voire quelques mois). Du fait du passage du médicament dans la circulation sanguine, les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes exercent une action systémique. Il est donc conseillé de respecter un intervalle minimal de trois mois entre deux infiltrations successives sur un même site. L'arthrite septique étant la complication la plus redoutée, il est nécessaire de pratiquer une asepsie rigoureuse. De plus, il est interdit de faire une infiltration en cas de lésion cutanée ou d'épisode infectieux.

5. Traitements de fond

Le traitement de fond doit être instauré de façon systématique et le plus tôt possible chez un patient ayant une PR persistante (depuis plus de 6 semaines) ou érosive. Sa prescription précoce, par un rhumatologue, est indispensable et conditionne notamment l'évolution de la PR à long terme (prévention des destructions articulaires). La prise en charge de la PR doit être multidisciplinaire.

Le MTX est le traitement de fond de première intention. En cas de CI, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être prescrits. Les PR actives sévères peuvent être d'emblée justifiées d'une association de médicaments de fond synthétiques : MTX avec la sulfasalazine et l'hydroxy chloroquine. On peut également associer le MTX avec un anti-TNF α .

Afin de pouvoir adapter le traitement mis en place, l'efficacité (clinique, biologique et radiologique), ainsi que la tolérance doivent être évaluées de manière bimensuelle jusqu'au contrôle de la maladie, puis tous les trois mois.

L'évaluation de la PR peut se faire à partir des indices d'activité clinico-biologique (comme DAS 28), des échelles d'incapacité fonctionnelle (telles que la HAQ), et des scores radiologiques (e.g. Sharp).

Le traitement de cette pathologie a pour objectifs :

- Le contrôle de l'activité, voire la rémission de la pathologie
- La prévention des lésions structurales et du handicap fonctionnel
- La limitation des conséquences psychosociales
- L'amélioration ou la préservation de la qualité de vie du patient

En première intention, et en cas d'absence de contre-indications, le MTX (associé à l'acide folique et à un contraceptif) constitue le traitement de référence.

D'autres traitements de fond, tels que le léflunomide, la sulfasalazine ou encore les anti-TNF α (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) peuvent être prescrits en deuxième intention, ou d'emblée dans les formes sévères.

Le MTX ainsi que la sulfasalazine ont démontré un effet structural dans la PR en phase d'état, mais pas au stade initial de la maladie.

Il est très important de sensibiliser le patient sur l'importance de la déclaration des EI après la mise sur le marché d'un nouveau médicament, que ceux-ci soient ou non mentionnés dans la notice. Cela permet notamment de surveiller le rapport bénéfice risque de manière continue. Le professionnel de santé doit faire la déclaration de ces EI par le biais du système nationale de déclaration auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des autres produits de santé) et des CRPV (Centre régionaux de Pharmacovigilance).

5.1. Traitements antirhumatismaux d'action lente

5.1.1. Antagoniste de l'acide folique : le Méthotrexate

Le MTX (acide 4-amino-10-méthylfolique) est le traitement de référence dans la PR active et sans contre-indications. Dans les formes sévères, ce médicament est utilisé par voie parentérale.

Il s'agit d'un agent anti folique qui, utilisé à faibles doses, possède des propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives. Il présente un bon rapport bénéfice/risque en comparaison aux autres médicaments classiques. En effet, plus de 50% des patients poursuivent ce traitement au-delà de 3 à 5 ans, tandis que les autres traitements sont arrêtés en raison du nombre d'EI. Ce traitement permet de diminuer la prolifération et la richesse cellulaire du pannus synovial.

Sa mise en place est réservée aux médecins spécialisés en rhumatologie et implique l'information claire du patient sur les modalités du traitement (hebdomadaire) et les effets indésirables possibles et des mesures de sécurité recommandées. Il est recommandé d'indiquer le jour de prise du traitement sur l'ordonnance et d'insister sur le fait qu'une mauvaise observance peut avoir des effets toxiques graves.

L'effet thérapeutique est assez rapide (4 à 8 semaines après l'instauration du traitement).

Lorsque l'effet thérapeutique voulu est atteint, il est recommandé de baisser progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace la plus faible.

➤ **La posologie**

La posologie initiale, par voie orale, est de 7,5 à 15 mg une fois par semaine. Elle doit être adaptée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Ces doses peuvent être réparties en trois prises sur 36 heures. Les doses maximales sont de 20 mg par semaine (par voie orale) ou 25 mg par semaine (par voie parentérale). Par la suite, les doses doivent être réduites jusqu'à la dose minimale efficace la plus faible possible. Les posologies doivent être adaptées à l'index de masse corporelle (IMC) et à la fonction rénale.

Lorsqu'il existe une intolérance ou une réponse partielle au traitement par voie orale, il est recommandé d'instaurer ce traitement par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Dans le cas du METOJECT, solution injectable en stylo pré-rempli (à usage unique), l'administration se fait par voie sous cutanée (SC). Le patient doit bien être informé sur les modalités de prise hebdomadaire du médicament. La dose initiale est de 7,5 mg, qui pourra être augmentée par la suite de 2,5 mg par semaine (en fonction de la tolérance et de l'activité de la maladie) sans jamais dépasser 25 mg par semaine. Les doses dépassants 20 mg par semaine peuvent être corrélées à une augmentation significative de la toxicité.

Lors du passage de la voie orale à la voie injectable, il est conseillé de diminuer les posologies du fait de la variabilité de la biodisponibilité du MTX par voie orale.

L'acide folique (SPECIAFOLDINE®) est généralement associé au MTX en prévention des troubles digestifs (cytolyse hépatique, stomatite, nausée, diarrhée) sans influencer sur l'efficacité du MTX. La posologie est de 5mg par semaine en une prise 48 à 72 heures après la prise de MTX (car il diminue son absorption). La durée du traitement par le MTX est déterminée par le médecin. Il a été démontré que ce traitement peut être maintenu pendant plus de 5 ans.

➤ **Spécialités**

Dans les formes orales on peut retrouver :

- NOVATREX®, comprimé à 2,5 mg - en prise hebdomadaire.
- IMETH®

La voie injectable est utilisée lorsqu'il existe une intolérance digestive à la forme orale ou en cas de réponse insuffisante (formes sévères). Sa mise en place implique une éducation thérapeutique du patient sur les modalités d'injection particulières de ce produit. Parmi les thérapies existantes, on peut noter :

- LEDERTREXATE®
- METOJECT® SC, IM, IV : en seringue pré-remplie et à différents dosages (allant de 7,5mg à 25mg)

➤ **Mécanisme d'action**

Le MTX agit comme un anti-folique, il entraîne une inhibition non spécifique de la dihydrofolate réductase (DHFR) qui empêche la réduction de l'acide folique (précurseur inactif) en acide tétrahydrofolique puis en acide folique (actif).

Il permet l'inhibition de l'amido-phosphoryltransferase qui transforme le phosphoribosylpyrophosphate en phosphoribosylamine, conduisant à la synthèse de l'inosine monophosphate (IMP), qui est un précurseur des bases puriques (adénosine monophosphate (AMP) et guanosine monophosphate (GMP)).

L'inhibition de la néosynthèse des bases puriques et de la thymine induit une diminution de la synthèse d'ADN et une diminution de la prolifération des lymphocytes.

➤ **EI**

Parmi les EI connus, les plus fréquents sont :

- Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, anémie macrocytaire
- Toxicité pulmonaire : toux sèche, fièvre, voire dyspnée grave (dose dépendante), risque de fibrose pulmonaire et pneumopathie interstitielle aigue
- Atteinte rénale (néphrotoxique (précipitation tubulaire))
- Troubles hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques selon la dose cumulée
- Risque infectieux : augmentation de la sensibilité aux infections

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, mucite, etc.
- Troubles neurologiques
- Alopécie
- Tératogène (contraception d'au moins 2 mois avant le début du traitement)

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Administration concomitante de médicaments ayant un potentiel hépatotoxique ou hématotoxique (DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drug, tel que le léflunomide)
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie sévère ou aplasie médullaire)
- Infections sévères aiguës ou chroniques (VIH, tuberculose (TB))
- Consommation d'alcool
- Grossesse, allaitement
- Vaccins vivants atténués (tel que le vaccin de la fièvre jaune)

➤ **Interactions médicamenteuses**

Une surveillance accrue s'impose chez les patients qui prennent de manière concomitante d'autres traitements pouvant avoir des effets hématotoxiques (e.g. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine), hépatotoxiques (e.g. léflunomide). En effet, l'incidence de la pancytopénie et de l'hépatotoxicité peut être majorée lorsque le MTX est associé au léflunomide.

Une surveillance est aussi fortement recommandée chez les patients prenant des médicaments induisant l'élimination rénale du MTX (majore son hématotoxicité) : Probenécide, Aspirine à forte dose, Phénylbutazone.

➤ **Association déconseillée**

- AINS lorsque le MTX est prescrit à un dosage supérieur à 15 mg
- Pénicilline
- Inducteurs enzymatiques

➤ **Précaution d'emploi**

- Ulcères digestifs
- Immunodépresseurs
- Néphrotoxiques
- Sulfamides et AINS lorsque le MTX est prescrit à un dosage inférieur à 15 mg

➤ **Surveillance**

La surveillance doit être étroite, à la fois clinique et biologique. Elle permet notamment de détecter de façon précoce la survenue d'éventuels EI ou de signes de toxicité. Celle-ci, doit s'effectuer, au minimum, une fois par mois durant les six premiers mois puis tous les trimestres.

Elle comprend les paramètres suivants :

- NFS (Numération de la Formule Sanguine) : il est recommandé de surveiller la numération sanguine avant, pendant et après le traitement. En cas de diminution significative des plaquettes ou des leucocytes, l'arrêt du traitement doit être immédiat.
- Bilan rénal : via des tests de la fonction rénale et des analyses d'urines, avant, pendant et après le traitement. Les doses de MTX doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.
- Bilan hépatique (dosage enzymes hépatiques, bilirubine et albuminémie): avant et de façon régulière pendant le traitement. (arrêt si les transaminases (TA) sont supérieures à 3 fois la valeur normale). Lorsque cela est possible, il est recommandé d'effectuer des biopsies du foie régulièrement dès lors que la dose cumulée de 1,0 à 1,5 gramme a été atteinte.
- Surveillance de la fonction respiratoire : radiographie thoracique.
- Examen de la bouche et de la gorge pour détecter tout changement au niveau des muqueuses.
- Surveiller les interactions médicamenteuses.

Il est très important d'informer le patient de l'importance de signaler tout signe ou symptôme pouvant être révélateur d'une infection.

5.1.2. Antipaludéens de synthèse

➤ **Posologie**

La prise de ces médicaments se fait après la fin du repas. Il est possible de les associer avec les AINS.

Chez l'adulte, le traitement d'attaque comprend 2 à 3 comprimés par jour en 2 à 3 prises (soit 400 à 600 mg pour l'hydroxychloroquine, et de 200 à 300 mg de chloroquine). Et le traitement d'entretien consiste à prendre 1 à 2 comprimés par jour en 1 à 2 prises (soit 200 à 400 mg d'hydroxychloroquine et 100 à 200 mg de chloroquine, en dose fractionnée (100 mg par prise)).

Ce traitement peut être poursuivi pendant plusieurs mois.

➤ **Indication**

Les molécules utilisées dans le traitement de la PR sont l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL® par voie orale) et la chloroquine (NIVAQUINE® par voie orale). Il s'agit d'un traitement symptomatique d'action lente et inconstante de la PR mais qui ne ralentit pas l'évolution au niveau osseux.

L'hydroxychloroquine a une efficacité symptomatique modeste dans les formes peu évoluées et débutantes, mais ne prévient pas les destructions articulaires. Elle est essentiellement employée, en association, pour renforcer l'effet des autres traitements de fond (MTX, sulfasalazine).

➤ **Mécanisme d'action**

Ce sont des anti-malariques de synthèse. Ils possèdent une action anti-inflammatoire et antalgique grâce au groupement amino-4-quinoléine. L'effet antalgique peut apparaître assez rapidement. Mais l'action sur les manifestations articulaires est en général retardée. Par ailleurs, on peut constater une diminution de la VS. Leur délai d'action est de 2 mois.

➤ **EI**

Les EI les plus fréquents et communs aux deux molécules sont :

- Toxicité oculaire, rétinopathie : troubles de l'accommodation, opacification de la cornée voire rétine pigmentaire irréversible (en traitement chronique)

- Troubles cutanés : prurit, pustulose, photosensibilisation
- Cardiotoxicité : allongement du QT, trouble de la conduction
- Agranulocytose voire aplasie médullaire
- Troubles digestifs
- Neuropathies motrices
- Acouphènes
- Vertiges

Cependant, du fait que la chloroquine présente un risque de neuromyopathie plus élevée, son utilisation reste très limitée dans la PR.

➤ **CI**

Communes aux deux médicaments :

- Rétinopathies
- HS à la chloroquine, à l'hydroxychloroquine ou à l'un des excipients
- Allaitement
- Enfants de moins de 6 ans

Spécifiques à la chloroquine :

- Association avec le Citalopram ou l'escitalopram, et la dompéridone : risque majoré des troubles du rythme ventriculaire (notamment torsades de pointe)
- Allergie au blé

➤ **Précautions d'emploi**

Communes aux deux médicaments :

- IR ou hépatique
- Psoriasis (aggravation des lésions)

Spécifiques à l'hydroxychloroquine :

- Ciclosporine : du fait du risque de l'élévation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Cela impose un dosage des concentrations de ciclosporine dans le sang, un contrôle de la fonction rénale ainsi que l'adaptation des posologies de l'hydroxychloroquine.

- Hormones thyréidiennes : risque de survenue d'une hypothyroïdie chronique, chez les patients substitués par les hormones thyroïdiennes. Une surveillance des taux sériques des hormones T3 et T4, ainsi qu'une adaptation, si nécessaire des hormones thyroïdiennes durant et après le traitement par l'hydroxychloroquine.
- Topiques gastro-intestinaux antiacides et charbon. Cela provoque une baisse de l'absorption digestive de l'hydroxychloroquine. Il faut donc prendre les topiques à distance de ce médicament (minimum 2 heures).

➤ **Surveillance**

- Malgré que le risque de développer des rétinopathies soit exceptionnel, à des doses inférieures à 6,5 mg par kilogramme, il est obligatoire d'effectuer un bilan ophtalmologique initial, suivi d'un contrôle régulier, dont la fréquence dépend de la posologie prescrite, de la durée du traitement et de l'état du patient (présence de facteurs de risque supplémentaire tel que l'âge supérieur à 65 ans, la présence de problèmes oculaires préexistants ou une IR chronique). De plus, le caractère dose dépendant des effets indésirables oculaires impose de rechercher la dose efficace minimum.
- Un hémogramme ainsi qu'un bilan hépatique doivent également être effectués.

➤ **Association déconseillée**

- Halofantrine: qui prolonge l'intervalle QT. Son association avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine peut provoquer des arythmies ventriculaires.
- Tamoxifène avec la chloroquine : élévation du risque de toxicité rétinienne

5.1.3. Les dérivés thiolés

5.1.3.1. Sulfasalazine (SALAZOPYRINE®)

➤ **Indication**

La sulfasalazine est le seul médicament encore prescrit. Il est clivé en un dérivé salicylé et un sulfamide. La haute autorité de santé (HAS) recommande l'utilisation de ce médicament, en première intention en cas de contre-indication

ou d'intolérance au MTX. Il est indiqué dans le traitement de la PR bénigne mais persistante.

➤ **Posologie**

La posologie recommandée, dans le traitement de la PR, est de 2 grammes par jour, soit 4 comprimés à 500 mg par jour, par voie orale. L'instauration de ce traitement doit être progressive, par paliers hebdomadaires de 500 mg. De ce fait, 4 semaines sont nécessaires pour atteindre la dose d'entretien.

Les comprimés, gastro-résistants, doivent être avalés avec un peu d'eau de préférence après les repas.

➤ **Mécanisme d'action**

C'est un dérivé diazoïque, formé de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et de la sulfapyridine (sulfamide protecteur intestinal du 5-ASA).

Dans le colon, la sulfasalazine est hydrolysée en 5-ASA peu résorbé et la sulfapyridine à action anti-inflammatoire et immunosuppressive probable.

L'efficacité est obtenue au troisième mois. Il y a une rémission dans 60 % des cas en trois mois.

➤ **EI**

Ce sont ceux des sulfamides, à savoir, pour les EI les plus fréquemment observés :

- HS
- Anaphylaxie
- Perte d'appétit, carence en folates
- Céphalées, étourdissement et troubles du goût
- Toux
- Arthralgie
- Dermatose
- Pneumopathie
- Hématotoxicité : leucopénie (fréquent), thrombopénie ou anémie macrocytaire ou hémolytique, agranulocytose voire aplasie
- Troubles hépatiques

- Protéinurie
- Troubles digestif (nausées, dyspepsie)
- Douleurs abdominales, diarrhées, vomissements
- Acouphènes
- fièvre
- Lupus induit
- Thyroïdite, Myasthénie (MAI)
- Dans 70% des cas, on retrouve la production d'AC bloquant le médicament

➤ **CI**

- HS au principe actif, à ses métabolites, aux salicylés, aux sulfamides, ou à l'un des excipients
- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) : du fait du risque de déclenchement d'une hémolyse
- Une porphyrie intermittente aigue et porphyrie variegata

➤ **Surveillance**

- Un hémogramme (notamment numération des plaquettes) et un bilan hépatique (enzymes hépatiques) doivent être faits: avant l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines, au cours des trois premiers mois. Ensuite, ce contrôle doit être fait mensuellement durant le deuxième trimestre, puis tous les trois mois ou en cas de signes cliniques
- Un bilan rénal (incluant créatininémie et protéinurie) doit être effectué régulièrement
- Du fait du potentiel risque infectieux (des infections graves associées à une myelosuppression ont été observées (impliquant des septicémies et des pneumonies)), une surveillance étroite chez les patients, qui développent une infection durant le traitement, doit être mise en place. Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'infection grave.
- La prise de ce traitement nécessite un apport hydrique important
- Manifestations cutanéomuqueuses (en cas de survenue, arrêt immédiat du traitement)

5.2. Les traitements ciblés

Les traitements ciblés sont recommandés lorsque le MTX n'apporte pas les effets attendus, que la maladie est dans sa phase active et que la destruction articulaire progresse. Ces traitements ciblent un acteur précis du processus inflammatoire. Ils induisent une réponse favorable dans les trois quarts des cas et une rémission prolongée dans un quart des cas.

5.2.1. Immunosuppresseurs

Le léflunomide, l'anakinra et l'azathioprine sont les immunosuppresseurs sélectifs indiqués dans le traitement de la PR.

5.2.1.1. Léflunomide (ARAVA®)

L'efficacité du léflunomide est semblable à celle du MTX. Il est donc utilisé, comme traitement de fond dans les PR actives, en cas de CI ou d'échec des autres traitements.

Il présente également des effets indésirables similaires à ceux du MTX (à savoir : hépatiques, pulmonaire, infectieux dont un risque de leucoencéphalite multifocale progressive, hématologique). Le risque de malformation fœtales est important, y compris suite au traitement du père, ce qui impose une contraception après l'arrêt du traitement et cela jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement. De plus, une hypertension artérielle (HTA), un amaigrissement et des paresthésies peuvent être observés. Sa prescription est réservée aux rhumatologues.

➤ **Posologie**

Le traitement d'attaque, par voie orale, est de 100 mg par jour pendant trois jours, suivi de 10 à 20 mg par jour (selon le stade d'évolution de la maladie). L'initiation du traitement est réservée aux médecins spécialisés en rhumatologie.

➤ **Indication**

Ce médicament est un immunosuppresseur sélectif ayant des propriétés antiprolifératives. Il est prescrit dans le traitement de la PR active. On estime à 50% de patients répondeurs environ suite à ce traitement. La mise en place de l'effet thérapeutique est obtenu au bout de 4 à 6 semaines et peut progresser jusqu'à 4 à 6 mois.

➤ **Mécanisme d'action**

Ce médicament a des propriétés immunosuppressives et immunomodulatrices, il agit comme un agent antiprolifératif et possède une action anti-inflammatoire. Il s'agit d'une prodrogue métabolisée en un métabolite actif (A771726) qui inhibe la dihydro-orate déshydrogénase, enzyme nécessaire à la biosynthèse d'UMP. Le déficit d'UMP active l'expression de la protéine p53, cela induit l'arrêt de la division cellulaire des lymphocytes activés. Il a donc un effet antiprolifératif.

➤ **EI**

Parmi les EI indésirables fréquents on retrouve :

- HTA modérée
- Leucopénie (fréquent) et plus rarement anémie et thrombopénie modérée
- Paresthésies, céphalées, étourdissements
- Troubles digestifs tels que : nausée, vomissements, douleurs abdominales
- Diarrhée
- AEG (altération de l'état général) : asthénie, anorexie, amaigrissement
- Lésions de la muqueuse buccale
- Prurit, sécheresse cutanées, eczéma, éruption
- Augmentation de la chute de cheveux
- Ténosynovite
- Troubles hépatiques : augmentation des TA (surtout des ALAT (alanine aminotransférase))
- Troubles du métabolisme : élévation des CPK
- Réactions allergiques modérées

En cas de surdosage ou de toxicité, l'administration de cholestyramine ou de charbon activé est recommandé afin d'accélérer l'élimination de ce médicament.

D'autres effets indésirables ont été retrouvés de façon moindre : comme tout immunosuppresseur ce médicament peut majorer le risque d'infections et de cancers. Il peut également être tératogène

➤ **Surveillance**

- Bilan hépatique (dosage des ALAT, ou SGPT (Sérum Glutamate Pyruvate Transférase), bilan rénal et NFS (numération globulaire complète comprenant la formule leucocytaire et numération plaquettaire) doivent être effectués avant le traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les 8 semaines
- La pression artérielle doit être contrôlée avant la mise en place du traitement puis de façon régulière.
- Risque d'EI graves si traitement récent ou concomitant avec un autre médicament hépatotoxique ou hématotoxique (MTX). En effet, du fait de la demi-vie prolongée du métabolite actif du léflunomide (entre 1 et 4 semaines), des effets indésirables graves (de type hématotoxique, hépatotoxique ou allergique) peuvent survenir même après l'arrêt du traitement. De ce fait, lorsque ces effets toxiques apparaissent, la mise en place de la procédure de washout est recommandée. Elle consiste à administrer 8 grammes de colestyramine (3 fois par jour) ou 50 grammes de charbon activé en poudre (4 fois par jour). La durée totale de cette procédure est de 11 jours. Elle peut néanmoins être modifiée ou répétée en fonction des paramètres cliniques et biologiques du patient.

➤ **CI**

- HS au principe actif, au principal métabolite actif (térlunomide), ou à l'un des excipients (notamment antécédents de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe).
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Troubles hématologiques
- Infection grave
- Immunodépression
- Hypoprotéinémie sévère
- Grossesse, allaitement

5.2.1.2. Anakinra (KINERET®)

L'anakinra est un antagoniste de l'IL1, qui est une cytokine pro-inflammatoire, dont l'efficacité est moins importante que les anti-TNF. Ce traitement est à prescription initiale hospitalière par un rhumatologue.

➤ **Posologie**

La posologie recommandée est de 100 mg/jour en injection SC.

➤ **Indication**

Au vu de son rapport bénéfice/risque modeste, ce traitement est prescrit, en dernière intention, en association avec le MTX chez des patients dont la réponse au MTX est insuffisante dans les PR active, et lorsque les anti-TNF sont contre-indiqués.

5.2.1.3. Azathioprine (IMUREL® VO)

L'azathioprine et son métabolite (le 6-mercaptopurine) appartiennent à la famille des thiopurines. Ce sont des traitements antimétabolites. L'Azathioprine présente une efficacité clinique, cependant elle n'a aucun effet sur les conséquences structurales de la PR. Sa toxicité est surtout hématologique.

➤ **Posologie**

L'administration du traitement se fait par voie orale. Le traitement d'attaque consiste à prendre 3 mg/kg par jour, en une à trois prises pendant les repas. Par la suite les doses sont à adapter en fonction du patient, à savoir de 1 à 3 mg/kg par jour.

➤ **Indications**

Ce médicament est indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX en association avec un anti-TNF, notamment lorsqu'il existe des manifestations extra-rhumatismales.

➤ **Mécanisme d'action**

Ces molécules sont des prodrogues du 6-mercaptopurine. L'action consiste en l'inhibition de la synthèse des bases puriques par analogie de structure. Il en résulte un effet antiprolifératif des LB et des LT. Cependant, une atteinte de toutes

les autres cellules présentant une croissance rapide reste possible (fort risque hématopoïétique).

➤ **EI**

- Risque hématotoxique
- Haut risque de mélanome
- Dyspepsie
- Infections
- Pancréatite
- Pneumopathie
- Hépatite
- Intolérance digestive (d'où la prise pendant le repas)

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Grossesse, allaitement
- Déficit en thiopurine méthyltransferase (TPMT) qui est une voie enzymatique, permettant la S-méthylation du 6-mercaptopurine en son métabolite inactif, le 6-méthyl mercaptopurine.
- Vaccin anti-marijuana (risque de maladie vaccinale généralisée mortelle)
- Allopurinol (majoré l'hématotoxicité en diminuant le métabolisme de l'azathioprine)

➤ **Surveillance**

- Clinique : risque d'infection grave (comprenant septicémie, pneumonie) associé à une myélosuppression. Le traitement doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition d'une infection grave
- Le risque hématotoxique est très élevé et nécessite une surveillance de la NFS. Par exemple, l'incidence de la leucopénie est estimée à 17 % chez les patients traités pour la PR. Cependant, elle n'est considérée comme cliniquement significative (i.e. lorsque le taux de leucocytes est inférieur à 2500/mm³) que dans 3 % des cas
- Surveillance étroite et prudence si patient a une IH ou IR sévères
- Mesure des enzymes hépatiques avant la mise en place du traitement puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois. Puis

durant le second semestre : de façon mensuelle puis tous les trois mois ou lors d'apparition de signes cliniques

- Fonction rénale : Créatinine, protéinurie (de manière régulière)
- Il est nécessaire d'effectuer une ration hydrique importante
- Hémogramme avec numération des plaquettes toutes les deux semaines
- Bilans hépatique et pancréatique
- Dermatologique : en cas d'apparition de signes cutanés ou muqueux : arrêt immédiat du traitement ; haut risque de mélanome, une surveillance dermatologique doit être instaurée. De plus, l'exposition au soleil est à éviter
- Réactions HS systémiques parfois fatales telles que le syndrome d'HS médicamenteux. L'apparition de signes d'HS impose l'arrêt immédiat du traitement

5.2.2. Anti-TNF

Le TNF est une cytokine dominante intervenant dans le processus inflammatoire de la PR. Il est généralement présent sous forme d'homotrimères, son activité biologique implique la réticulation des TNFR (RC humain au Facteur de Nécrose Tumoral) à la surface cellulaire.

Ce sont des biothérapies, on retrouve des anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab) ou des récepteurs solubles anti-TNF α (étanercept), qui neutralisent l'activité de cette cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle essentiel dans le mécanisme physiopathologique de la PR.

Les anti-TNF sont prescrits dans le traitement des PR sévères, actives et résistantes au traitement de fond (MTX). Ils peuvent également être utilisés en association au MTX dans les formes sévères, actives et évolutives chez les adultes non traités par le MTX.

En association avec le MTX, ils ont démontré une efficacité clinique et biologique (60 à 80 % de répondeurs ont été observés), leur effet est également préventif sur les destructions articulaires. L'effet thérapeutique est rapide (dès la

première quinzaine) mais les réinjections sont indispensables. Après 8 à 16 semaines de traitements sans effets notables, ce traitement est arrêté (échec thérapeutique).

L'administration de l'étanercept, de l'adalimumab, du certolizumab et du golimumab se fait par voie sous cutanée. Quant à l'infliximab, il est injecté en milieu hospitalier, par perfusion IV.

L'infliximab et le golimumab sont systématiquement associés au MTX, les autres molécules peuvent être utilisées seules.

Les anti-TNF présentent un risque infectieux pouvant être grave et mettant en jeu le pronostic vital (infections opportunistes, à pyrogènes ou TB).

La prescription de ces médicaments est réservée aux spécialistes en rhumatologie. Et la mise en place de ce traitement impose, d'effectuer un bilan pré-thérapeutique. Celui-ci comprend les éléments suivants :

- Un bilan infectieux : recherche de tuberculose
- Un bilan dentaire
- Un test de grossesse
- Un bilan biologique : NFS, bilan inflammatoire (VS, CRP), bilan rénal, hépatique, ECBU, sérologie hépatites, VIH
- Un bilan clinique
- Un bilan radiographique des articulations et des mains

Par la suite, la mise en place de ce traitement nécessite un suivi régulier du patient.

Au niveau biologique, il est recommandé d'effectuer un bilan comprenant un hémogramme et des TA après un mois de traitement, ensuite à trois mois puis tous les 3 mois (sauf pour l'infliximab où le bilan biologique est réalisé à chaque perfusion).

En raison du risque d'échappement thérapeutique à une biothérapie, il est recommandé de rechercher le taux résiduel des anti-TNF α , ainsi que des anticorps dirigés contre l'anti-TNF α . Différentes techniques, dont ELISA, peuvent

être utilisées. De plus, plusieurs études montrent la corrélation positive entre les taux résiduels d'anti-TNF α et l'efficacité du traitement.

La baisse de la réponse clinique à un anti-TNF peut être due à :

- L'augmentation de l'élimination de la molécule, et par conséquent une diminution du taux circulant du médicament (dans le cas d'un taux élevé de protéine C réactive (CRP), ou lors un espacement des injections).
- L'apparition d'AC dirigés contre la molécule.

En cas de perte de réponse sous anti-TNF, il faut déterminer le dosage sérique du traitement utilisé et mesurer l'apparition d'AC dirigés contre celui-ci. Le dosage sérique permettra également de détecter d'éventuels problèmes d'élimination ou une mauvaise observance. Il est alors recommandé d'adapter le traitement (Cf. Figure 18 ci-dessous). Une modification du dosage peut être appropriée, voire une association au MTX. Lorsque des AC sont détectés en grand nombre et de manière permanente, une permutation dans la même classe thérapeutique peut être indiquée. Par ailleurs, la mise en place d'une forme injectable peut être une solution à l'échappement.

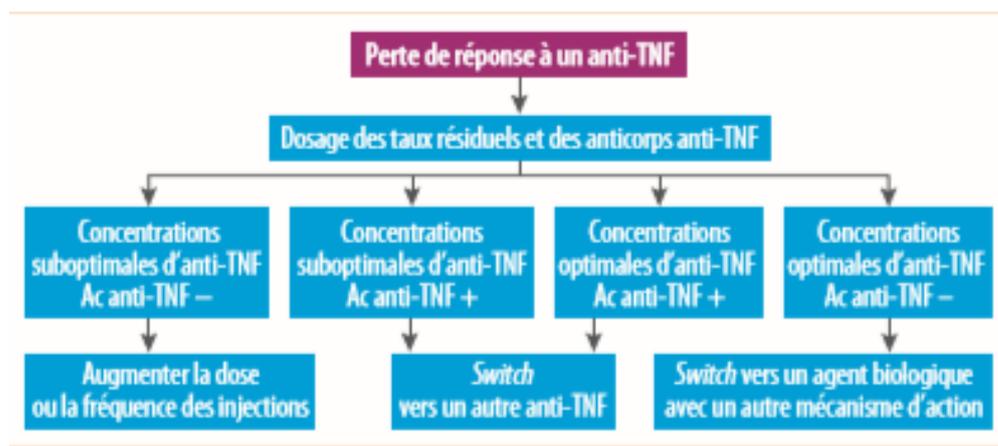


Figure 18 : Stratégie thérapeutique à adopter en cas de perte de réponse à un anti-TNF

Par ailleurs, au niveau clinique, les EI infectieux doivent être recherchés et la réponse EULAR doit être établie à 12 semaines.

5.2.2.1. Adalimumab (HUMIRA®)

➤ **Posologie**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain anti-TNF α . Ce médicament doit être initié et surveillé par un médecin spécialisé en rhumatologie.

Il est disponible sous forme de seringues et de stylos pré-remplis. Par conséquent, afin de faciliter le traitement et de permettre l'autonomie du patient, les patients ayant été formés de manière appropriées à la préparation et à la technique de l'injection SC, peuvent s'administrer leur traitement. Les patients doivent être informés que l'injection de la totalité du produit doit être réalisée. Le suivi médical du traitement reste obligatoire.

La posologie recommandée chez les adultes est de 40 mg administrée par voie SC, en une seule fois, toutes les 2 semaines. La prise de MTX doit être continuée durant le traitement. Il n'y a aucune CI à la prise concomitante d'autres traitements tels que les glucocorticoïdes, les salicylés, les AINS ou les antalgiques.

En monothérapie, en cas de réponse insuffisante, la posologie peut être augmentée à 40 mg par semaine.

La réponse thérapeutique est généralement obtenue au bout de 12 semaines de traitement. L'absence de réponse ou une réponse inadéquate après ce délai, oblige le praticien à reconsidérer ce traitement.

➤ **Indication**

Il est prescrit, en association au MTX, dans la PR active modérée à sévère, lorsque la réponse aux traitements de fond, incluant le MTX, est insuffisante. Il est également indiqué dans la PR active sévère et évolutive chez l'adulte précédemment non traité.

Il est indiqué en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou quand sa poursuite est inadaptée.

Des études ont démontré que l'adalimumab, lorsqu'il est associé au MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

➤ **Mécanisme d'action**

C'est une IgG1 humaine qui présente le même mécanisme que l'Infliximab. Ce médicament présente une meilleure tolérance et l'injection possible par le patient à domicile (stylo pré-rempli).

Ce médicament se lie de manière spécifique au TNF dont il neutralise l'action biologique en inhibant son interaction avec les Rc du TNF p55 et p75 situés à la surface des cellules. Il modifie également les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, incluant la variation des taux de molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

Chez les patients atteints de PR, le traitement par adalimumab induit une baisse rapide du taux de marqueurs de la phase aigüe de l'inflammation (VS, CRP et cytokines sériques IL6) par rapport aux valeurs initiales observées. Il permet aussi une diminution des taux sériques de métalloprotéinases matricielles MMP1 ET MMP3 permettant le remodelage tissulaire responsable de la destruction cartilagineuse. Les patients présentent généralement une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

➤ **EI**

Parmi les EI les plus rencontrés, on retrouve :

- Infections des voies respiratoires
- Infections diverses : systémiques, intestinales, cutanées et des tissus mous, de l'oreille, buccales, des organes reproducteurs et voies urinaires. On retrouve également des infections fongiques et articulaires
- Elévation du taux de lipides
- HS parfois sévère, allergies (y compris saisonnières)
- Augmente le risque de cancer cutané à l'exclusion du mélanome, et de tumeurs bénignes
- Risque immunogène (moindre par rapport à l'infliximab) : réaction sérique par synthèse d'AC

- Hématotoxicité : leucopénies (incluant la neutropénie et l'agranulocytose), anémie
- Hyperkaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation
- Troubles de l'humeur (incluant la dépression), insomnie, anxiété.
- Paresthésies, migraine, compression des racines nerveuses
- Troubles visuels, conjonctivites, blépharites, gonflement des yeux
- Vertiges, tachycardie
- HTA, bouffées de chaleur, hématome
- Asthme, dyspnée, toux
- Douleurs abdominales, nausées et vomissements
- Hémorragies gastro intestinales, dyspepsies, RGO
- Syndrome de Gougerot Sjögren
- Elévation des enzymes hépatiques
- Rash cutané
- Aggravation de l'apparition de psoriasis, urticaire, ecchymose, dermatite, hyperhydrose, alopécie, prurit
- IR, hématurie
- Réaction au site d'injection, y compris érythème
- Douleur thoracique, œdème, fièvre
- Troubles de la coagulation et troubles hémorragique, positivité aux anticorps (y compris AC anti-ADN double brin), augmentation du taux sanguin du lactate déshydrogénase
- Mauvaise cicatrisation
- Il existe un risque d'échappement thérapeutique

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Présence d'une infection sévère (sepsis, infection opportunistes) ou TB évolutive
- IC (modérée à sévère) : des études clinique réalisés avec un autre anti-TNF (étanercept) ont démontré le risque d'aggravation de l'IC congestive et d'augmentation de la mortalité par IC.

➤ **Surveillance**

- Clinique afin de rechercher des EI
- Recherche d'une infection : surtout TB (active ou latente) avant, pendant et après le traitement
- En présence d'infection, le traitement doit être immédiatement interrompu
- Biologique : via une NFS (recherche des EI sanguins, cytopénies cliniquement significatives (thrombopénies, leucopénies). De plus, il est recommandé d'informer les patients de la nécessité de prendre un avis médical immédiat lorsque des signes de troubles sanguins apparaissent (comme une fièvre persistante, des ecchymoses, des saignements ou une pâleur) et un dosage des TA
- Chez les patients ayant eu une hépatite B : possibilité de réactivation du virus. Il est donc obligatoire de rechercher une infection au VHB avant de commencer le traitement

➤ **Association déconseillée**

- Grossesse, allaitement
- Vaccin vivant
- Anakinra, abatacept

5.2.2.2. Etanercept (ENBREL® ou ERELZI®)

Il s'agit d'un récepteur soluble au TNF- α (fixe 2 molécules du TNF- α endogène), appartenant à la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs et des inhibiteurs du TNF- α .

➤ **Posologie**

La dose recommandée est de 25 mg (seringue pré-remplie), deux fois par semaine, en injection SC. Cependant, l'injection hebdomadaire de 50 mg en une seule prise a démontré son efficacité clinique ainsi que la sécurité d'emploi.

L'efficacité ainsi que la tolérance de cette molécule a été évaluée lors d'une étude clinique en double aveugle (c'est-à-dire que ni les investigateurs ni les patients n'étaient informés sur la nature du traitement reçu), contrôlée versus placebo, chez 420 adultes atteints de PR active, à la dose de 50 mg (en deux injections SC de 25mg par semaine) et selon les modalités suivantes :

- Un placebo a été administré chez 53 patients
- Une dose de 25 mg d'éтанercept, deux fois par semaine, a été administrée chez 153 patients
- Et 214 patients ont reçu une seule injection de 50 mg par semaine

Cette étude a démontré la similitude des profils d'efficacité et de tolérance de l'éтанercept pour des deux schémas posologiques, à la 8^{ème} semaine et cela sur les symptômes et les signes de la PR. Au bout de la 16^{ème} semaine, aucune non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a été prouvée. De plus, une bioéquivalence entre une injection unique de 50 mg et deux injections simultanées de 25 mg a été mise en évidence.

➤ **Indication**

Il est utilisé dans les formes actives, en association au MTX lorsque la réponse au traitement est insuffisante, et dans la PR active sévère et évolutive non traitée.

La monothérapie est envisageable en cas d'intolérance au MTX ou lorsque sa poursuite est inadaptée.

Des études ont démontré que l'éтанercept, seul ou en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Ce traitement doit être initié et suivi par un médecin spécialisé en rhumatologie.

➤ **Mécanisme d'action**

Il s'agit d'une protéine de fusion, produite par génie génétique et composée du récepteur p75 (plus précisément le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur de nécrose tumoral (TNFR2/p75)) du TNF et du fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'éтанercept étant un Rc dimère soluble, son affinité est plus importante pour le TNF que les Rc monomères. Ce sont donc des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison au TNF aux Rc extracellulaires. De plus, l'utilisation, comme élément de fusion, de la région Fc

de l'Ig dans la constitution du Rc dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Ce traitement permet de freiner ou bloquer le processus inflammatoire par une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR extracellulaire. De ce fait, il y a un blocage de la réponse cellulaire médiée par le TNF, ce qui implique que le TNF devient biologiquement inactif. De plus, son action pourrait également avoir un impact sur la modulation des réponses biologiques induites par d'autres molécules qui agissent en aval et dont l'activité est induite ou régulée par le TNF (on peut citer comme exemple : les cytokines, les protéinases ou les adhésines).

Ce médicament est indispensable dans les formes sévères.

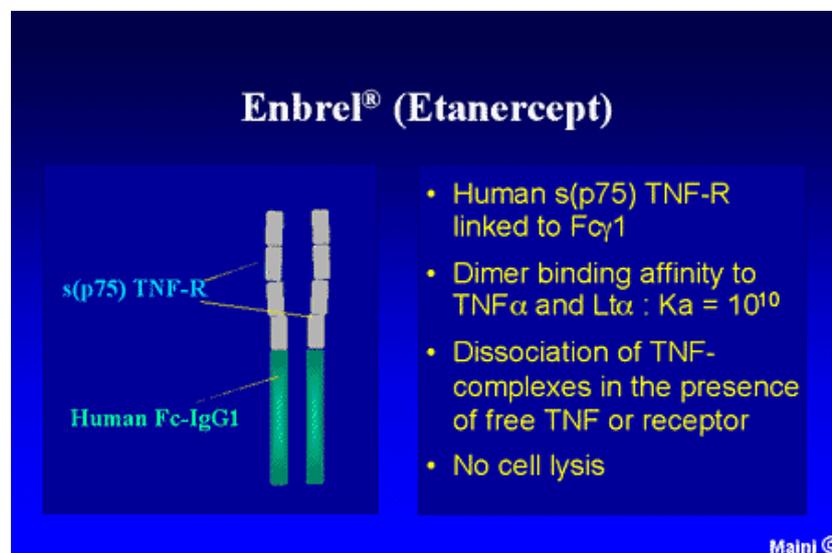


Figure 19 : Structure de l'etanercept

➤ **EI**

- Réaction au site d'injection (surtout au début du traitement) : érythème, douleur, prurit (mauvaise tolérance locale). De ce fait, des dermocorticoïdes doivent y être associés.
- Développement de réactions allergiques
- Formation d'AAC
- Hématotoxicité
- Fièvre
- Infection (infections respiratoires hautes, infections cutanées, TB, infections opportunistes) : le traitement doit être immédiatement interrompu dans le cas où le patient développe une infection grave.

- Augmente le risque de cancer (notamment cutané), cependant des études observationnelles ont montré que ce risque est faible.

➤ **Surveillance**

- Clinique afin de rechercher des EI (tels que l'infection). En effet, l'infection doit être recherchée avant, pendant et après le traitement. En présence d'infection, le traitement doit être immédiatement interrompu
- Biologique : via une NFS et un dosage des TA
- Utilisation de sulfasalazine : car des études cliniques ont démontré que leur utilisation concomitante provoque une baisse significative des globules blancs

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Infection active sévère
- IC (modérée à sévère) : des études cliniques réalisées avec l'étanercept ont démontré le risque d'aggravation de l'IC congestive et d'augmentation de la mortalité par IC

➤ **Association déconseillée**

- Grossesse (information des patientes en âge de procréer et utilisation d'une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement), allaitement (car de nombreux médicaments, tout comme les Ig sont excrétés dans le lait maternel)
- Vaccin vivant atténué
- Anakinra : une étude clinique a démontré, qu'il existe un risque plus important de développer des infections graves et des neutropénies, en associant l'étanercept avec l'anakinra, de plus aucun bénéfice clinique n'a été observé en comparaison à l'utilisation de l'étanercept seul
- Abatacept : une étude a démontré que l'association de l'abatacept avec l'étanercept provoque une augmentation de l'incidence d'effets indésirables graves y compris des infections sévères

5.2.2.3. Infliximab (REMICADE® IV)

➤ **Posologie**

Ce médicament est sous forme d'une poudre pour solution à diluer pour une perfusion IV. Sa mise en place est réservée à des professionnels de santé qualifiés et ayant une bonne connaissance de ce médicament. Il s'agit d'un AC anti TNF- α .

Chez l'adulte, ce traitement est administré par perfusion de deux heures aux semaines 2, 6, puis toutes les 8 semaines. La posologie recommandée est de 3 mg/kg en association avec le MTX. La réponse clinique est généralement obtenue après 12 semaines.

Si aucune réponse ou une réponse inadéquate a été observée, il est conseillé d'augmenter les posologies par paliers de 1,5 mg/kg, sans dépasser 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Dans ce cadre, l'administration peut également se faire toutes les 4 semaines, à la dose de 3 mg/kg.

Si la réponse clinique est adaptée, la poursuite du traitement se fait selon les doses et la fréquence d'administration déterminée par le médecin.

Chez les patients non répondeurs, après les 12 semaines ou suite au réajustement de la posologie, la poursuite du traitement doit être rediscutée.

➤ **Indication**

Il est indiqué, en association au MTX, dans la PR active lorsque la réponse aux traitements antirhumatismaux de fond (DMARDs) y compris le MTX est insuffisante et dans la PR active sévère et évolutive non traitée. Des données indiquent que l'association au MTX, dans le traitement de la PR, diminue la production d'anticorps anti-infliximab et augmente la concentration plasmatique de l'infliximab.

Des études ont démontré que ce traitement freine la progression des destructions articulaires mesurées par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

➤ **Mécanisme d'action**

Ce médicament fait partie de la famille des inhibiteurs du TNF α . Il s'agit d'un AC monoclonal chimérique humain/souris de type IgG1, produit par la technique de l'ADN recombinant. Il fixe le TNF α soluble et transmembranaire avec une grande affinité. Il permet de réduire les symptômes, l'inflammation et l'expression des molécules d'adhésion. Ce médicament agit également en améliorant les capacités fonctionnelles.

➤ **EI**

- Infections virales
- Infection bactériennes
- Hématotoxicité : neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie
- Réactions allergiques du système respiratoire
- Dépression, insomnie
- Céphalées
- Vertiges, étourdissements, paresthésies, hypoesthésies
- Conjonctivite
- Tachycardie palpitation
- Hypotension, HTA, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
- Infections des voies respiratoires hautes, sinusites
- Infections des voies respiratoires basses, dyspnée, épistaxis
- Douleurs abdominales, nausées
- Hémorragies gastro-intestinales, diarrhée, dyspepsie, RGO, constipation
- Fonction hépatique anormale, TA élevées
- Apparition ou aggravation du psoriasis, urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie
- Arthralgie, myalgie, dorsalgie
- Infection du tractus urinaire
- Douleurs thoraciques, fatigue, fièvre, frissons œdèmes, réaction au site d'injection

- Réaction à la perfusion (telles que chocs anaphylactiques et réactions HS retardées parfois sévères) : elles peuvent apparaître dès les premières secondes de la perfusion ou quelques heures après le début de la perfusion. Leur apparition nécessite un arrêt immédiat de la perfusion et une prise en charge avec de l'adrénaline, un antihistaminique, un corticoïde ou une assistance respiratoire.
- Risque immunogène : réaction sérique par synthèse d'AC anti-infliximab (qui sont associés à l'augmentation de la fréquence d'apparition des réactions liées à la perfusion)
- Échappement thérapeutique
- Augmente le risque de cancer (notamment cutané), cependant des études observationnelles ont montré que ce risque est faible.

➤ **CI**

- HS au principe actif, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients
- Infection sévère (tel que TB, sepsis, abcès, affections opportunistes)
- IC (modérée à sévère)

➤ **Surveillance**

- Risque de réaction aiguë à la perfusion : mise en place d'une pré-médication avec un antihistaminique, l'hydrocortisone ou du paracétamol, en prévention des EI légers et transitoires.
- Clinique afin de rechercher des EI (tels que l'infection). En présence d'infection, le traitement doit immédiatement être interrompu.
- Biologique : via une NFS et un dosage des TA. De plus, il est recommandé de rechercher et d'effectuer un dosage sérique des AC anti-infliximab, et des AC anti-anti-infliximab. Plusieurs études sur la diminution de la réponse à l'infliximab ont été effectuées. C'est le cas, d'une étude réalisée par G.Wolbink et al., chez 51 patients polyarthritiques traités par l'infliximab, durant un an. Il a été montré que la moitié des patients suivis ont développé des AC anti-infliximab et qu'une diminution de la réponse clinique à ce médicament a été démontrée en présence d'anticorps anti-infliximab. Ce suivi permet de prévoir et d'adapter le traitement en cas d'échappement thérapeutique.

➤ **Association déconseillée**

- Grossesse (car l'infliximab traverse la barrière placentaire) : il est recommandé de mettre en place une contraception efficace et cela jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Allaitement (du fait que les Ig humaines sont excrétés dans le lait maternel)
- Vaccins vivants atténués (risque d'infections cliniques incluant les infections disséminées)
- Agents infectieux thérapeutiques
- Anakinra : risque d'infections sévères et de neutropénies
- Abatacept : risque d'infections pouvant être sévères, sans augmentation du bénéfice clinique par rapport aux anti-TNF seuls.

5.2.2.4. Certolizumab pegol (CIMZIA®)

Il s'agit du fragment Fab' d'anticorps monoclonal humanisé anti TNF- α conjugué au polyéthylène glycol (pour allonger sa demi-vie).

➤ **Posologie**

Ce traitement doit être initié par un médecin spécialisé en rhumatologie.

La dose de charge recommandée est de 400 mg en deux injections SC aux semaines 0, 2 et 4. Ensuite, la dose d'entretien est de 200 mg toutes les deux semaines. Suite à la confirmation de l'efficacité clinique, une dose d'entretien de 400 mg toutes les quatre semaines peut être mise en place.

L'administration de MTX, lorsque cela est possible, doit être poursuivie pendant le traitement avec le certolizumab pegol.

CIMZIA® se présente sous forme de stylo pré-rempli. L'injection de la totalité du contenu doit se faire par voie SC. Les sites recommandés pour l'injection sont la cuisse et l'abdomen. Les patients formés de manière adéquate à la technique d'auto injection, peuvent s'administrer leur traitement. Un suivi médical reste tout de même obligatoire.

➤ **Indication**

Il est prescrit en association au MTX dans la PR active, modérée à sévère, lorsque la réponse aux traitements antirhumatismaux de fond (DMARDs) y compris le MTX, est insuffisante. Il est également indiqué, en deuxième intention, dans la PR active sévère et évolutive non traitée chez les patients adultes.

Lorsqu'il existe une intolérance au MTX ou lorsque sa poursuite est inadaptée, celui-ci peut être utilisé en monothérapie.

Des études ont démontré que le certolizumab, en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

➤ **Mécanisme d'action**

Ce médicament appartient à la classe des immunosuppresseurs, inhibiteurs du TNF- α . Il se lie avec une forte affinité au TNF- α humain (cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle central dans les mécanismes de l'inflammation). Des études ont démontré que le CIMZIA® neutralise ce dernier de manière dose dépendante. En effet, l'incubation de monocytes humains avec ce médicament provoque un blocage dose dépendant de la production du TNF- α induit par les lipopolysaccharides et l'IL1 β .

Le Certolizumab pegol ne possède pas la région du fragment cristallisable (Fc), présente habituellement dans un AC complet. C'est pour cette raison, que in vitro, il ne se lie pas au complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). In vitro, au niveau du sang périphérique humain, celui-ci n'induit pas l'apoptose des monocytes et des lymphocytes, ni la dégranulation des neutrophiles.

➤ **EI:**

Parmi les effets indésirables rapportés (durant les essais cliniques et après la commercialisation), on retrouve :

- Réaction au site d'injection (telles que : érythème, prurit, hématome douleur, gonflement ou ecchymose)
- HS parfois sévère
- Risque immunogène : réaction sérique par synthèse d'AC anti-cimzia. En effet, dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant développés des AC anti-certolizumab pegol a été de 13%. Cela représente un risque d'échappement thérapeutique
- Hématotoxicité : troubles éosinophiles, leucopénies (y compris neutropénies, lymphopénies)
- Infections bactériennes (telles que les abcès), et virales (zona, papillomavirus ou influenza virus)
- Céphalées (y compris migraines), anomalies sensorielles
- Nausées
- HTA
- Hépatites (incluant l'élévation des enzymes hépatiques)
- Pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation)
- Augmente le risque de cancer (notamment cutané). En effet, étant donné que le TNF est un médiateur de l'inflammation et un modulateur de la réponse immunitaire cellulaire, il est possible que les anti-TNF, y compris le Certolizumab pegol, induisent une immunosuppression affectant les défenses du patient contre les infections et les cancers.

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- TB évolutive ou tout autre infection sévère (telle que les sepsis ou les infections opportunistes)

- IC (modérée à sévère) : des études cliniques réalisés avec un autre anti-TNF (étanercept) ont démontré le risque d'aggravation de l'IC congestive et d'augmentation de la mortalité par IC.

➤ **Surveillance**

- Clinique afin de rechercher des EI.
- Recherche d'une infection : surtout TB (active ou latente) avant, pendant et après le traitement. En effet, l'élimination du Certolizumab pegol pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance est essentielle pendant toute cette période. En présence d'infection, le traitement doit être immédiatement interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée.
- Chez les patients ayant eu une hépatite B : possibilité de réactivation du virus. Il est donc obligatoire de rechercher une infection au VHB avant de commencer le traitement.
- Biologique : via une NFS et un dosage des TA.

➤ **Association déconseillée**

- Grossesse, allaitement
- Vaccin vivant
- Anakinra, abatacept. En effet, une étude clinique, associant, l'anakinra ou l'abatacept à un anti-TNF α , l'étanercept, a montré une augmentation du risque de neutropénies et d'infection sévères, sans bénéfice clinique supérieur notable.

5.2.2.5. Golimumab (SIMPONI®)

➤ **Posologie**

Il s'agit d'une solution injectable par voie SC. Le traitement doit être initié par un médecin spécialisé en rhumatologie.

Ce médicament est disponible sous forme de stylo pré-rempli. Par conséquent, afin de faciliter le traitement et de permettre l'autonomie du patient, les patients ayant été formés de manière appropriée à l'injection SC peuvent s'administrer leur traitement. Les patients doivent être informés que l'injection de la totalité du produit doit être réalisée. Et lorsque plusieurs injections sont nécessaires, il est recommandé d'alterner les sites d'injection. Le suivi médical du traitement reste obligatoire.

Ce traitement est administré une fois par mois, toujours à la même date et de façon concomitante avec le MTX. La posologie est de 50 mg.

➤ **Indication**

Il est prescrit, en association avec le MTX, dans la PR active, modérée à sévère chez les adultes, ayant eu une réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), incluant le MTX, inadéquate ; et dans le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX.

Des études ont démontré que le golimumab, en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore la fonction physique.

➤ **Mécanisme d'action**

Le golimumab est un AC monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaires et solubles du TNF- α humain, empêchant ainsi la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule-1) par les cellules endothéliales humaines. In vitro, la sécrétion de TNF provoquée par l'interleukine (IL-6), l'IL-8 et le facteur de croissance GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par ce médicament.

➤ **EI**

Parmi les EI rapportés, les plus fréquemment observés sont :

- Infection des voies respiratoires hautes (pharyngites) et basses (e.g. pneumonies)
- Infections bactériennes, virales et fongiques
- Anémie
- Dépression, insomnie

- Vertiges, céphalées, paresthésies
- Asthme et symptômes associés (e.g. sifflements et hyperactivité bronchique)
- Dyspepsies, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, inflammation gastro-intestinale, stomatite
- Elévation des enzymes hépatiques : ALAT, ASAT (aspartate aminotransférase)
- Prurit, rash, alopecie, dermatite
- Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (tel que urticaire, érythème, douleur, hématome, prurit), gêne thoracique
- Fractures osseuses

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- TB active ou tout autre infection sévère (infections opportunistes, sepsis)
- IC modérée à sévère

➤ **Surveillance**

- Surveillance étroite des infections, y compris de la TB, avant, pendant et après le traitement (l'élimination de ce médicament peut être prolongée jusqu'à 5 mois, la surveillance reste donc nécessaire durant toute cette période)
- Chez les patients ayant eu une hépatite B : possibilité de réactivation du virus. Il est donc obligatoire de rechercher une infection au VHB avant de commencer le traitement.
- Hépatiques : ALAT, ASAT
- Cutanée : risque de cancers
- HS au latex (protège aiguille du stylo pré-rempli)
- Autres HS pouvant intervenir dès la première injection
- NFS
- Risque d'immunosuppression
- Réaction auto-immune : une déficience relative en TNF- α due au traitement anti TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si le patient développe des symptômes de type lupus à la suite de ce

traitement et qu'il présente des anticorps anti ADN double brin, le traitement par simponi doit être interrompu

➤ **Association déconseillée**

- Grossesse, allaitement
- Vaccins vivants atténués
- Agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (exemple de l'instillation de BCG pour le traitement du cancer) : risque d'infections graves
- Anakinra : risque d'infections sévères et de neutropénies sans augmentation du bénéfice clinique
- Abatacept : risque d'infections pouvant être sévères, sans augmentation du bénéfice clinique par rapport aux anti-TNF seuls

5.2.3. Antagoniste du récepteur à l'IL-6

5.2.3.1. Tocilizumab (ROACTEMRA® IV)

Il s'agit d'un AC monoclonal inhibiteur de l'IL6. Sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

➤ **Posologie**

La dose recommandée est de 162 mg en injection hebdomadaire SC.

L'administration à une dose de 20 mg/ml, en perfusion IV est réservée à l'usage hospitalier.

La prescription du tocilizumab SC se fait sur prescription initiale hospitalière annuelle.

➤ **Indication**

Ce médicament est indiqué, en association au MTX, dans la PR active, modérée ou sévère résistante à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX et les anti-TNF α .

Il a également une indication dans la PR évolutive, active et sévère chez les patients qui n'ont jamais été traités par MTX. En cas d'intolérance au MTX ou

lorsque sa poursuite est inadaptée, la monothérapie est possible dans la PR dans certaines conditions.

Des études ont démontré que le tocilizumab, en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore la fonction physique.

➤ Mécanisme d'action

Ce médicament appartient à la classe des immunosuppresseurs, inhibiteurs d'IL. Il s'agit d'un anticorps monoclonal (IgG) humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par beaucoup de cellules notamment les LT, LB les monocytes et les macrophages. Il intervient dans différents mécanismes physiologiques, comme l'activation des LT, l'induction des Ig, de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. En effet, il se lie de manière spécifique aux Rc solubles et membranaires de l'IL6 (sIL-6R et mIL-6R). Le tocilizumab inhibe la transduction du signal médié par les Rc sIL-6R et mIL-6R (Cf. Figure 20 ci-dessous). Son mécanisme d'action permet de diminuer les signes et les symptômes de l'inflammation.

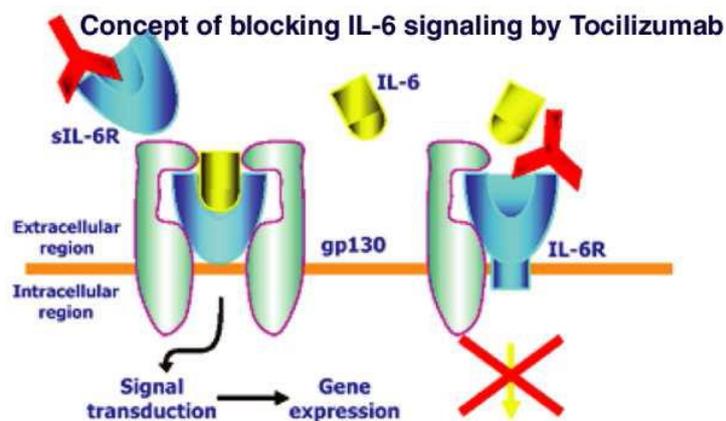


Figure 20 : Action du tocilizumab

➤ EI

Parmi les EI les plus fréquents, on retrouve :

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Conjonctivite
- Œdème périphérique, réaction au site d'injection, HS

- Hématologiques : neutropénie et leucopénie
- Risques métaboliques (hypercholestérolémie)
- Douleurs abdominales, ulcération buccales, gastrite
- Pneumonie, herpès labial, zona
- Augmentation des TA hépatiques, prise de poids, élévation de la bilirubine totale.
- HTA
- Augmente le risque de cancers
- Céphalées, vertiges, fièvre
- Troubles digestifs (perforation digestive ou abcès sur diverticule)

➤ **Surveillance**

- Biologique: NFS du fait du risque de neutropénie et de thrombopénie (interruption du traitement au-delà d'un certain stade)
- Enzymes hépatiques : ASAT et ALAT (si leur augmentation est persistante : il faut adapter la posologie et la fréquence d'injection, et lorsque l'augmentation dépasse de 3 fois la valeur normale, il faut interrompre immédiatement le traitement jusqu'à la normalisation de ces valeurs).
- HS du fait du risque de réaction anaphylactique

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Infections sévères ou actives

➤ **AD**

- Grossesse, allaitement
- Vaccin vivant atténué

5.2.3.2. Sarilumab (KEVZARA®)

Il s'agit d'un médicament immunosuppresseur, c'est un nouvel inhibiteur des récepteurs à l'IL-6 (AMM obtenue en 2017).

➤ **Posologie**

Ce traitement est administré en dose de 200 mg toutes les 2 semaines, par injection sous-cutanée.

Il est recommandé de diminuer la posologie à 150 mg tous les 15 jours à la survenue d'une neutropénie, d'une thrombopénie ou suite à l'augmentation des enzymes hépatiques.

Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'infection grave, jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (bilan diagnostic complet, traitement antimicrobien adapté et surveillance étroite).

Les sites d'injection recommandés sont la cuisse, l'abdomen et la partie supérieure du bras, ceux-ci doivent être alternés à chaque injection. L'administration peut se faire par le patient lui-même ou par un professionnel de santé. Une formation adéquate pour la préparation et l'injection doit être faite au patient pour faciliter son autonomie. Un suivi médical est obligatoire.

➤ **Indication**

Ce médicament est prescrit en association au MTX en deuxième intention, suite à l'échec d'un ou plusieurs traitements de fond classiques (tels que le MTX), voire en troisième intention après l'échec d'un médicament biologique. Il est indiqué chez les patients ayant une PR active, modérée à sévère.

Il a été démontré, qu'en monothérapie, son efficacité est supérieure à celle de l'adalimumab lorsqu'il est utilisé en deuxième intention (dans le cas où la réponse est inadéquate ou en cas d'intolérance au MTX). Cependant, son efficacité n'a pas été comparée aux autres thérapeutiques disponibles en troisième intention ; notamment l'autre anti-IL-6 (tocilizumab), l'abatcept ou le rituximab.

➤ **Mécanisme d'action**

C'est un AC monoclonal humain (IgG1) se liant de manière spécifique aux Rc membranaires et solubles de l'IL6 (IL-6 Receptors, IL-6R α) bloquant ainsi la transmission du signal médié par l'IL6. Ce signal fait intervenir la glycoprotéine 130 (protéine ubiquitaire du signal de la transduction) et le STAT-3 (Signal Transducer And Activator of Transcription-3). En présence d'IL-6, ce

médicament peut inhiber la voie de signalisation IL-6, mesurée par l'inhibition de STAT-3.

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope de différentes réponses cellulaires comme la prolifération, la différenciation, la survie et l'apoptose. Il peut également activer les hépatocytes qui libèrent des protéines de la phase aigüe de l'inflammation telle que la CRP et le sérum amyloïde A. Dans le liquide synovial, on trouve un taux élevé d'IL6, celui-ci est impliqué dans l'inflammation et la destruction des articulations chez des patients polyarthritiques. De plus, cette cytokine intervient dans différents mécanismes physiologiques, tels que : la migration et l'activation des LT et B, monocytes et des ostéoclastes. Il en résulte une inflammation systémique, une inflammation de la synovie et une érosion osseuse.

L'action de ce médicament sur la diminution des phénomènes inflammatoires est accompagnée du changement des paramètres biologiques, tels que la diminution du nombre absolu de neutrophiles et l'élévation des lipides.

➤ **EI**

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Neutropénie, thrombopénie
- Elévation des enzymes hépatiques : ALAT, ASAT
- Réaction au site d'injection (érythème, prurit) : elles sont généralement peu sévères
- Infection des voies aériennes supérieures et infection urinaire et autres infections graves.
- Affection malignes (rapportées durant les essais cliniques)
- Hypercholestérolémie, hypertriglycémie
- Immunogène : fabrication d'anticorps anti-sarilumab. Cependant des études ont montré qu'il n'y a aucun lien entre la formation de ces anticorps et la perte d'efficacité ou l'apparition d'EI.

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients

➤ **Surveillance**

- La surveillance, clinique et biologique, doit être étroite. Au niveau biologique : NFS et dosage enzymes hépatiques : au bout de 8 semaines de traitement puis à 3 mois.
- Recherche d'EI : les plus fréquemment rapportés sont le rash au site d'injection et l'urticaire. En cas de choc anaphylactique ou toute autre réaction d'HS, le traitement doit être immédiatement arrêté.
- La recherche d'une éventuelle infection doit être effectuée. Les personnes âgées étant plus à risque de développer des infections, leur surveillance doit être renforcée.
- Avant toute mise en place de ce traitement, l'évaluation d'un facteur de risque de TB (séjour dans une zone endémique, exposition antécédente) et le dépistage d'une infection latente doivent être effectués.
- Le traitement par Sarilumab ne doit être mise en place qu'après une évaluation du rapport bénéfice risque, chez les patients ayant une infection chronique ou récidivante, le VIH, une pathologie sous-jacente à risque d'infection ou ayant été exposés à la TB ou à des infections fongiques
- Avant de débiter le traitement il est nécessaire d'être à jour au niveau des vaccinations
- Il faut être prudent avec les patients qui commencent un traitement avec le sarilumab en association avec un traitement métabolisé par CYP3A4 (ex. les contraceptifs oraux). En effet, ce médicament est capable d'annuler l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le CYP3A4, ce qui restaure son activité.
- Risque cardio-vasculaire : car les patients polyarthritiques ont un risque plus élevé de développer une anomalie.

➤ **AD**

- Pathologie hépatique active (IH)
- Vaccins vivants atténués

5.2.4. Les Anti-lymphocytes B :

5.2.4.1. Rituximab (TRUXIMA®IV)

Il s'agit d'un AC monoclonal dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 qui induit une apoptose des LB. Il fait partie des biothérapies.

➤ **Posologie**

Il s'agit d'une solution à diluer pour perfusion IV.

Les patients doivent recevoir une carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion.

La posologie recommandée est de 1000 mg en perfusion IV à réitérer deux semaines après. La nécessité d'un cycle supplémentaire doit être évaluée 24 semaines après la précédente perfusion et lorsque la maladie redevient active. Cependant l'étude des bénéfices chez le patient est obligatoire pour la poursuite du traitement.

La réponse thérapeutique est généralement obtenue au bout de 16 semaines.

➤ **Indication**

En association au MTX, le rituximab est indiqué dans la PR active, sévère, chez les adultes en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez des patients n'ayant jamais été traités par le MTX car aucun bénéfice risque n'a été mis en évidence.

Des études ont démontré que le rituximab, en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore la fonction physique.

➤ **Mécanisme d'action**

C'est un médicament biosimilaire, appartenant à la classe pharmacothérapeutique des agents antinéoplasiques, AC monoclonaux. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain fabriqué par génie

génétique. C'est une Ig glycosylée qui associe les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes lourdes et légères d'origine murine.

Il se lie spécifiquement à l'AG transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée et située sur les lymphocytes préB et B matures. Il est présent sur les cellules B normales et malignes. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition avec pour la liaison à l'AC.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'AG CD20 des LB et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), passant par un ou plusieurs récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages, des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab, en se liant aux LB, induit une mort cellulaire par apoptose.

➤ **EI**

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, rapportés dans le traitement de la PR, on retrouve :

- Réactions liées à la perfusion (HTA ou hypotension, tachycardie, nausée, rash, fièvre, fatigue, frissons, prurit, urticaire, érythème, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, douleur oropharyngée, rhinite, œdème périphérique)
- Infection des voies respiratoires hautes et des voies urinaires
- Bronchite sinusite, gastro-entérite, pieds d'athlète
- Neutropénie
- Hypercholestérolémie
- Dépression, anxiété
- Céphalées
- Paresthésie, étourdissement, migraine, étourdissement, sciatique
- Dyspepsie, diarrhées, reflux-gastro-œsophagien, ulcération buccale, douleurs abdominales hautes

- Alopecie
- Majore le risque d'infections et de cancers

➤ **CI**

- HS au principe actif, aux protéines murines, ou à l'un des excipients
- Infections sévères et évolutives
- Déficit immunitaire sévère
- IC sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

➤ **Surveillance**

- Clinique : risque d'infections graves, parfois mortelles
- La perfusion doit être réalisée sous une surveillance renforcée et par des professionnels de santé expérimentés avec ce traitement : risques de réactions liés à la perfusion (comprenant : syndrome de relargage des cytokines, syndrome de lyse tumorale et réaction anaphylactique), qui peuvent être provoquées par la libération de cytokines, et/ou d'autres médiateurs chimiques. Le syndrome de relargage des cytokines peut être indiscernable cliniquement par rapport à une réaction d'HS aigue. Une prémédication par analgésique/antipyrétique et antihistaminique doit être systématiquement administrée avant le début de ce traitement. Dans le cadre de la PR, une prémédication par glucocorticoïdes doit être obligatoirement administrée avant chaque perfusion afin de réduire le risque, la fréquence et la sévérité de ces réactions à la perfusion.
- Tous les patients traités par le rituximab doivent recevoir une carte de surveillance lors de chaque perfusion. Cette carte contient des informations importantes de tolérance concernant l'augmentation importante de risque y compris LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)
- Surveillance étroite des patients ayant des pathologies cardiaques (risque d'angine de poitrine, arythmies, IC et ou IDM (infarctus du myocarde))
- NFS : toxicité hématologique. De plus, du fait du risque de neutropénie tardive, un dosage des neutrophiles est recommandé avant

chaque cycle de truxima et régulièrement jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement ou devant des signes cliniques

- Cutanée : risque de syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens Johnson. En cas d'atteinte cutanée, le traitement doit être définitivement arrêté
- Réactivation VHB : un dépistage doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement
- Risque d'immunisation : le médecin doit obligatoirement vérifier le statut vaccinal de chaque patient avant la mise en place du traitement. Toutes les vaccinations doivent être terminées au moins 4 semaines avant le début du traitement.

5.2.5. Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T

5.2.5.1. Abatacept (ORENCIA®)

➤ **Posologie**

Ce médicament est un analogue au CTLA-4 et fait partie des biothérapies.

Il s'agit d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion IV (de 30 minutes) de 250mg. L'administration de cette forme doit se faire aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines. La dose indiquée dépend du poids du patient.

Il existe également une seringue pré remplie de 1 mL en injection sous-cutanée. Celle-ci doit être administrée toutes les semaines, à la dose de 125mg quel que soit le poids du patient.

➤ **Indication**

Ce médicament est indiqué, en association avec le MTX, dans la PR active modérée à sévère chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) y compris le MTX ou un anti-TNF.

Il est également indiqué dans les formes très actives et évolutives chez des patient n'ayant pas été traités par MTX.

Des études ont démontré que l'abatacept, en association avec le MTX, freine la progression des dommages articulaires structuraux mesurés par radiographie et améliore la fonction physique.

L'initiation ainsi que la surveillance du traitement sont réservées aux médecins spécialisés en rhumatologie.

➤ **Mécanisme d'action**

Ce médicament appartient à la classe des agents immunosuppresseurs sélectifs. Il est obtenu grâce à la technologie de l'ADN recombinant.

C'est une protéine de fusion constituée de la partie active extracellulaire de l'AG 4 cytotoxique humain associé au LT (CTLA-4) et du fragment Fc modifié de l'Ig humaine G1(IgG1). Il est responsable de l'inhibition des LT.

L'abatacept permet de moduler de façon sélective un signal clé de costimulation nécessaire à l'activation complète des LT exprimant le CD28.

L'activation des LT fait intervenir deux signaux transmis par les CPA :

- Le premier signal consiste en la reconnaissance d'un Ag spécifiques par le récepteur du LT, le TCR (interaction CMH-Ag et TCR).
- Et le second est un signal de costimulation via la liaison entre les molécules CD80 et CD86, qui se trouvent à la surface des CPA, et le récepteur du CD28 du LT.

Ce traitement permet l'inhibition sélective de cette voie de costimulation en se liant de manière sélective aux molécules CD80 et CD86.

In vitro, des études ont prouvé que l'abatacept, diminue l'activation des LT humains, mesurés par la baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production cytokines. Il diminue la production d'Ag spécifiques du TNF- α , de l'interféron- γ et de l'IL2 par le LT.

De plus des réductions dose-dépendantes, ont été observées, dans les taux sériques du récepteur soluble à l'IL-2, de l'IL6 (fabriqué par les macrophages synoviaux activés et les synoviocytes « fibroblaste-like » dans la PR), du FR (AAC produit par les plasmocytes) et la CRP (qui est un marqueur de l'inflammation). La diminution des taux sériques de métalloprotéinase matricielle 3 (MMP3), responsable de la destruction cartilagineuse et du remodelage tissulaire, et du TNF- α a également été observée

➤ **EI**

Parmi les EI rapportés, les plus fréquents sont :

- Infection des voies respiratoires supérieures (e.g. trachéites, rhinopharyngites) et inférieures (e.g. bronchites)
- Infections urinaires
- Infection par virus de l'herpès, pneumonie, grippe
- Céphalées, sensations vertigineuses
- HTA
- Toux
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, ulcérations buccales, aphtes
- Rash
- Asthénie
- Réaction locale au site d'injection et réaction systémique liée à l'injection
- HS
- Anomalie des tests hépatiques incluant l'augmentation des TA
- Augmente le risque d'infections et de cancers

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Infections graves et incontrôlées (telles que sepsis, infections opportunistes)

➤ **AD**

- Les anti-TNF α

➤ **Surveillance**

- Clinique : augmentation du risque d'infection
- Réactions d'HS
- Vaccination à jour
- Risque immunogène
- Réactivation VHB
- Mesure de la glycémie

5.2.6. Traitements ciblant des kinases : les médicaments Anti Janus

Kinases (JAK) :

5.2.6.1. Baricitinib (OLUMIANT®)

➤ **Indication**

Il est prescrit dans le cadre d'une PR active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).

L'administration peut se faire en monothérapie ou en association avec le MTX.

Ce traitement nécessite des précautions de prescription vis-à-vis des infections et d'un éventuel cancer. Cependant, le plus souvent, il est bien toléré.

➤ **La posologie**

Il est recommandé d'administrer une dose de 4 mg, une fois par jour et à n'importe quel moment de la journée. L'initiation du traitement est réservée aux médecins spécialisés en rhumatologie.

La posologie doit être réduite de moitié chez les personnes âgées (plus de 75 ans), les personnes ayant une insuffisance rénale et les personnes recevant des traitements inhibiteurs de l'OAT3 (Transporteurs d'Anion Organique de type 3) tels que la probénécide (car il présente un fort taux d'inhibition).

➤ **Mécanisme d'action**

Ce médicament fait partie de la classe des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et réversible des JAK1 et 2. Des études chez le sujet sain, ont démontré que son administration engendre une inhibition dose dépendante de la phosphorylation de STAT-3 provoquée par l'IL6.

Les JAK sont des enzymes qui interviennent lors de la transduction des signaux intracellulaires venant des Rc membranaires pour de nombreuses cytokines et des facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Au niveau de la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et

activateurs de transcription (STAT) qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Ce médicament modifie des voies de signalisation par blocage partiel de l'activité enzymatique de JAK-1 et de JAK-2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.

➤ **EI**

- Infection des voies aériennes supérieures
- Zona, herpès simplex, gastro-entérite, infections urinaires
- Thrombocytose
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Nausées
- élévation des ALAT (plus de 3 fois la valeur normale)

➤ **CI**

- HS au principe actif ou à l'un des excipients
- Grossesse

➤ **AD**

- La vaccination par un vaccin vivant atténué n'est pas recommandée juste avant ou pendant le traitement
- Association à d'autres immunosuppresseurs : autres DMARDs biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK : risque d'immunosuppression accru. L'association à des immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, le tacrolimus et la ciclosporine doit être limitée et utilisée avec précaution.

➤ **Surveillance**

- Risque infectieux : notamment des voies aériennes supérieures
- Avant la mise en place du traitement : dépistage de la TB
- Chez les patients ayant une infection : évaluation du rapport bénéfice risque avant l'instauration du traitement
- NFS (risque de neutropénie et de thrombocytose) : avant et pendant le traitement
- Paramètres lipidiques : du fait de l'augmentation dose dépendante du cholestérol total, des triglycérides, du LDL-cholestérol et des HDL-

cholestérol. Cela implique une évaluation 12 semaines après la mise en place du traitement puis selon les recommandations cliniques internationales de la prise en charge des dyslipidémies.

- Fonction hépatique : du fait du risque d'augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) et de lésions hépatiques médicamenteuses. Un dosage de ces enzymes est recommandé avant et pendant le traitement.
- Risque d'affection maligne
- Risque de thromboembolie veineuse et d'embolies pulmonaires

5.2.6.2. Tofacitinib (XELJANZ®)

➤ **Indication**

Ce nouveau médicament (AMM obtenue en mars 2017) est indiqué, en association au MTX, en deuxième, voire en troisième intention, dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

L'administration peut se faire en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

➤ **Mécanisme d'action**

Il agit via l'inhibition sélective et réversible de la classe des Janus Kinases (JAK 1 et JAK 3). Ces enzymes jouent un rôle dans le processus d'inflammation et de dommages articulaires de la PR.

➤ **Posologie**

Ce sont des comprimés pelliculés. La posologie est de 5 mg deux fois par jour.

➤ **Précautions d'emploi**

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte avant de mettre en place ce traitement. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients ayant été exposés à la tuberculose, la présence éventuelle d'une hépatite virale doit être écartée, le statut vaccinal doit être vérifié (toutes les vaccinations doivent être à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur) et un bilan hématologique doit être fait.

➤ **Surveillance**

- Infection : le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'infection grave
- Dermatologique (à cause du risque de cancer cutané)
- Thoracique (en raison du risque de pneumopathie interstitielle)
- Gastrique (lié au risque de perforation gastro-intestinale)
- Hépatique
- Biologique et hématologique

6. Autres traitements locaux:

6.1.Synoviorthèse

Le but de ce traitement local, par injection intra-articulaire, est la destruction de la membrane synoviale pathologique. Il est utilisé lorsque les lésions radiologiques sont absentes ou modérées. Son administration se fait généralement chez des patients ayant des synovites persistantes ou récidivantes après une ou deux infiltrations de corticoïdes.

Parmi les médicaments utilisés, il y a des isotopes radioactifs, administrés par voie intra-articulaire. Ce sont des substances émettrices de rayonnement β ayant pour objectif la destruction de la surface synoviale pathologique. On retrouve le citrate d'erbium, du silicate d'yttrium et du sulfure de rhénium. Ils présentent une action anti-inflammatoire, qui se traduit par la nécrose des synoviocytes, la disparition des infiltrats cellulaires et une fibrose progressive de la synoviale. Ils sont employés dans les mono et les polyarthrites rhumatoïdes, résistantes aux traitements de fond.

On retrouve également des synoviorthèses à l'acide osmique. Ce dernier, grâce à son pouvoir oxydant, induit une dénaturation des protéines avec une coagulation et une nécrose cellulaire de la membrane synoviale, en particulier au niveau des couches superficielles, suivi d'une néo-régénération. Afin d'éviter la mauvaise tolérance locale, son utilisation doit être associée à la xylocaïne et à des dérivés cortisoniques.

Ce traitement est réalisé par un spécialiste en rhumatologie ayant une parfaite connaissance de la PR. Les conditions strictes d'asepsies et de radioprotection doivent être respectées. Un contrôle radioscopique est utile et permet de tracer le cheminement de l'aiguille et d'injecter un produit radio-opaque afin de vérifier la position dans l'articulation. En effet, la déformation de certaines articulations modifie les repères anatomiques.

Suite à cette injection du traitement, une immobilisation de l'articulation est nécessaire pendant quelques jours (3 jours en moyenne).

6.2.Chirurgie

La chirurgie est proposée suite à plusieurs consultations multidisciplinaires. Elle peut se présenter sous différentes formes, à savoir la synovectomie (qui consiste en l'exérèse de la capsule synoviale), ou la chirurgie fonctionnelle (avec un réalignement, des réparations tendineuses, ou arthroplasties voire l'arthrodèse ou la prothèse). La technique choisie dépend du stade ainsi que de la topographie de l'atteinte articulaire.

Son but est d'atténuer la douleur, d'améliorer les fonctions articulaires et de prévenir la survenue de ruptures tendineuses.



Arthrodèse



Prothèse du genou

Figure 21 : Exemples de techniques chirurgicales utilisées dans la PR

6.3.Rééducation et mesures orthopédiques

La rééducation ainsi que l'appareillage dans la prise en charge PR tient une place importante et doivent être mis en place précocement.

La rééducation permet de limiter la douleur, de prévenir et réduire les déformations articulaires et de maintenir le potentiel fonctionnel.

Les appareillages, utilisés précocement, peuvent aider à prévenir les déformations articulaires.

On retrouve:

- Les orthèses de repos: ayant un effet antalgique et de prévention des déformations des mains

- Les orthèses de correction (au niveau des mains, des pieds avec notamment les chaussures orthopédiques)
- Les orthèses fonctionnelles dynamiques : selon le stade de la maladie, elles permettent la prévention, la stabilisation et la correction des déformations
- Les orthèses fonctionnelles statiques : aident à stabiliser le poignet et favorisent l'utilisation de la main

En phase évoluée, les orthèses peuvent aider à limiter les déformations articulaires (thermoformable, minerve, genouillère articulée, semelles, chaussures, etc.).



Orthèse de repos



Orthèse correctrice



Orthèse fonctionnelle Dynamique



Orthèse fonctionnelle Statique

Figure 22 : Exemples d'orthèses utilisées dans la PR

La kinésithérapie, en dehors des phases inflammatoires, permet de diminuer les raideurs, la déformation des articulations et l'atrophie musculaire, et de maintenir une bonne amplitude articulaire. Des exercices courts et répétés sont recommandés afin de maintenir la mobilité (e.g. étirements) et de renforcer les muscles. Cependant, lors des phases inflammatoires la kinésithérapie n'a pas d'apport bénéfique pour le patient et est déconseillée.

L'ostéopathie, peut-être utile au patient. Elle permet notamment un accompagnement sur les facteurs environnementaux. Les séances peuvent également apporter un soulagement (diminution de la fréquence et de la virulence des crises).

En dehors des poussées inflammatoires, la réalisation de massages décontractants peuvent aider à soulager le patient. Mais ne sont pas spécifiques au traitement de la PR. De plus on ne trouve aucune recommandation au niveau européen quant à leur utilisation lors de la PR. En effet, ils sont utilisés pour leurs vertus sur la régularisation de la circulation, le ralentissement du rythme cardiaque, la détente et l'étirement des muscles.

7. Les méthodes alternatives dans le traitement de la PR

7.1.La psychothérapie

La psychothérapie est recommandée afin de soutenir le patient dans cette maladie qui peut être lourde et parfois invalidante. Des échanges avec une équipe pluridisciplinaire afin d'aider le patient à comprendre sa maladie, à échanger sur sa vie quotidienne et sur l'impact de la pathologie sur sa vie professionnelle et privée peuvent l'aider à mieux appréhender la PR.

7.2.L'acupuncture

Cette technique peut avoir un bénéfice au niveau de l'atténuation de la douleur et cela durant des périodes plus ou moins longues. Cette thérapie consiste à appliquer des aiguilles fines à un niveau de points particuliers se trouvant le long des lignes de force invisibles appelés « méridiens » dans la tradition chinoise. On retrouve quatorze méridiens principaux, dont douze sont reliés à des organes internes qui leur donnent leur nom. Il a été démontré que la stimulation des points d'acupuncture (par aiguille, pression des doigts) libère deux types de sécrétions dans le sang : des endorphines (hormones analgésiques et euphorisantes) et des encéphalines (qui inhibent la douleur). Lors de l'implantation de l'aiguille, une impulsion nerveuse est transmise à la colonne vertébrale, déclenchant la libération de des endorphines. Cela provoque un soulagement de la douleur chez le patient.

7.3.L'aromathérapie

Les huiles essentielles, lorsqu'elles sont appropriées, apportent des bénéfices non négligeables. Elles peuvent contribuer à soulager la douleur, atténuer l'inflammation et diminuer les tensions musculaires. Leur mode d'action passe également par un effet psychosomatique. Les huiles et essences suivantes peuvent aider à soulager la douleur et à atténuer la raideur induite par la PR : le poivre noir, la camomille, le clou de girofle, la coriandre, le cyprès, encens (boswellia), le genévrier, la lavande, le citron, la sauge, le thym et la marjolaine.

7.4.L'hydrothérapie

L'immersion dans l'eau élimine la pression du poids sur les articulations, d'où une sensation de confort, de détente et de légèreté. L'hydrothérapie et les exercices associés doivent être supervisés par un professionnel pour éviter que les articulations ne soient exploitées au-delà de leur capacité. En effet, il en résulterait plus de dommages que de bienfaits. La température de l'eau est essentielle au succès du traitement : trop chaude ou trop froide elle n'aura pas l'effet souhaité sur les articulations et pourra même la limiter, en particulier en cas d'inflammation aiguë. De plus, une eau trop chaude peut léser la peau.

7.5.La cure thermale

Au sein des stations thermales, les traitements de la PR sont souvent associés à l'utilisation d'algues chaudes et de bains de boue pour réduire l'inflammation. En France, les thalassothérapies se sont développées. Ces cures sont très prisées pour leur effet antalgique, et pour les bénéfices fonctionnels qu'elles induisent pour le patient. Des recherches effectuées dans une station thermale tchèque ont démontré que l'amélioration apportée par les cures en eaux chaudes se prolonge parfois pendant un an, une perspective très appréciée des patients.

En général trois semaines sont nécessaires. Un soulagement immédiat peut être éprouvé mais une séance unique ne peut pas apporter d'amélioration durable. Il semble que les séances quotidiennes aient un effet cumulatif. Pour un effet optimal, il est souvent associé à la cure thermale une alimentation saine, des suppléments nutritionnels et la détente dans un cadre harmonieux et serein.

La natation est également très bénéfique du fait qu'elle préserve la mobilité en entretenant le tonus musculaire et l'amplitude de mouvement des articulations.

7.6. La phytothérapie

De nombreuses plantes médicinales ont été cliniquement testées dans de nombreux hôpitaux afin de comprendre leur mécanisme d'action et leur utilité. Le médecin doit être préalablement consulté lorsque le patient envisage le recours à la phytothérapie. En effet, contrairement à d'autres méthodes alternatives, cette thérapeutique n'est pas toujours compatible avec les médicaments allopathiques. Certaines sont puissantes et peuvent avoir un effet négatif. De plus, certaines plantes sont contre-indiquées avec les médicaments de synthèse. L'action des plantes diffère de celle des médicaments. Fondamentalement, la phytothérapie vise le rétablissement de l'équilibre de l'ensemble de l'organisme plutôt que le traitement des symptômes. La totalité de la plante étant employée plutôt que des éléments isolés, il existe un risque de surdosage et de divers effets secondaires.

Le remède choisi peut être associé à un régime alimentaire personnalisé, un programme d'exercices et des conseils pour réduire le stress.

Comme les autres méthodes alternatives, la phytothérapie est une méthode holistique. Les traitements à base de plantes peuvent être prescrits sous différentes formes galéniques : pilules, tisanes, infusions, teintures mères, pommades, gouttes, suppositoires, bains, cataplasmes ou sirops. L'action des traitements à base de plantes est plus lente que celles des médicaments.

Les produits à base de plantes vendus en pharmacie ne devraient pas constituer une automédication en cas d'affection rhumatismale. Les traitements de phytothérapie peuvent être très complexes et ne devraient être prescrits que par un thérapeute qualifié. On peut citer quelques exemples de plantes médicinales :

- Reine des prés : cette plante contient des dérivés salicylés, elle a une puissante action anti-inflammatoire.
- Harpagophytum : également anti-inflammatoire. Des tests cliniques l'ont comparé favorablement à la phénylbutanone, un anti-inflammatoire couramment prescrit.
- Cassis : a une action diurétique et anti-inflammatoire.

- Frêne « élevé » : ses divers composants ont des actions anti-inflammatoires et diurétiques.

7.7. Le Tai Chi Chuan

Cette pratique permet d'accroître l'apport sanguin d'oxygène et de délier les articulations, en particulier les genoux, calmant ainsi les inflammations. L'apaisement de la douleur qui est la préoccupation première des patients, est l'un des bienfaits procurés par le Tai Chi, son principal intérêt est qu'il harmonise le corps et l'esprit, rééquilibre les systèmes de l'organisme, améliore la circulation, stimule le flux énergétique et amorce l'élimination des toxines accumulées dans les muscles et les jointures grâce à une pratique douce et paisible qui n'impose aucune fatigue supplémentaire à un corps qui souffre.

7.8. La physiothérapie

Lors des poussées, il est conseillé d'appliquer du froid de manière locale. En dehors des poussées, la chaleur apporte des bienfaits facilitant le dérouillage et la rééducation.

7.9. L'ergothérapie

Cette technique fait partie des recommandations de la HAS. En effet, il est essentiel, dès les stades précoces de la maladie, d'apprendre au patient à économiser ses articulations (grossir toutes les prises, interdire l'appui direct sur l'index), à utiliser des orthèses et à adapter son environnement.

7.10. Le yoga thérapeutique:

Il s'agit d'un yoga adapté, plus doux et plus facile que le yoga traditionnel. Il prend en compte la raideur et le peu de mobilité induits par la PR. Un des principaux bienfaits du yoga consiste à réapprendre aux malades à mobiliser leurs articulations grâce à des mouvements associés à une pratique de la respiration et de la relaxation. Le yoga n'est pas uniquement bénéfique pour les articulations, il améliore aussi la circulation et bien que les rhumatismes soient incurables, le yoga peut ralentir l'accumulation de déchets dans les articulations. Il entretient les muscles et aide à éliminer les toxines du système lymphatique.

8. Suivi de la maladie

Le suivi du patient permet d'adapter rapidement la stratégie thérapeutique, afin d'avoir le traitement le plus adéquat, induisant une rémission clinique ou un faible niveau d'activité de la maladie ainsi que de prévenir l'atteinte structurale. Celui-ci est multidisciplinaire, incluant le rhumatologue et le médecin traitant.

Au cours du suivi, l'évaluation doit porter sur:

- L'activité de la maladie
- La survenue de manifestations extra-articulaires (telles que les ténosynovites, syndrome de Raynaud, les nodules rhumatoïdes, le syndrome sec, etc.)
- La réponse et la tolérance au traitement prescrit
- La progression radiologique structurale

Il est recommandé de mettre en place une évaluation mensuelle, lors de la première année de la maladie, et cela jusqu'au contrôle de celle-ci. Par la suite, le suivi peut être trimestriel.

8.1. Suivi clinique

Le suivi clinique permet de suivre l'activité de la maladie. Il comprend l'évaluation des paramètres suivants :

- Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées
- La douleur ressentie par EVA
- La durée de la raideur matinale
- DAS 28, score HAQ
- La recherche de manifestations extra articulaires
- Les risques cardio-vasculaires

8.2.Suivi biologique

Afin de suivre l'évolution de la pathologie et d'adapter le traitement, un bilan biologique mensuel est recommandé. Celui-ci prend en considération plusieurs paramètres :

- L'hémogramme : leucocytes, érythrocytes, thrombocytes, lymphocytes et taux d'hémoglobine
- Les facteurs inflammatoires (VS, CRP)
- La créatininémie
- L'évaluation des anomalies lipidiques (EAL)
- Dosage des enzymes hépatiques
- Evaluation de la présence éventuelle d'un diabète et des risques cardiovasculaires
- Une biopsie hépatique après dose cumulée de 1 à 1,5 g de MTX

8.3.Suivi radiographique

Il est recommandé d'effectuer un bilan radiographique (des mains, des poignets et des pieds ainsi que des autres articulations selon les symptômes), tous les six mois. De préférence selon la même technique que celle utilisée lors du bilan initial.

8.4.Les méthodes d'évaluation

8.4.1. Evaluation de la douleur : Echelle visuelle analogique

Afin d'évaluer les répercussions de la douleur causée par la PR sur la capacité du patient à effectuer différentes activités quotidiennes, la mesure de l'intensité de la douleur avec une échelle visuelle analogique (EVA) peut être proposée. Cette dernière peut aider à l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle horizontale de 10 cm, où 0 représente une « maladie inactive » (à extrémité gauche) et 10 une « maladie très active » (à droite).

0	100
Maladie inactive	Maladie très active

Figure 23 : Représentation d'une EVA

L'EVA permet une appréciation de l'intensité de la douleur ressentie et de suivre son évolution au travers des consultations. Cette méthode est très utilisée car sa mise en place est très simple et efficace.

Les critères à prendre en compte sont les douleurs induites par la maladie et ses conséquences ainsi que celles de la PR sur le quotidien familial, conjugal et social du patient. Cette évaluation porte sur la semaine précédant la consultation.

Cependant, il faut garder en tête que les patients n'ont pas tous la même perception de la douleur. En effet, certaines personnes sont plus ou moins indifférentes à la douleur, lorsque d'autres sont gênées par le moindre mal. De plus, l'état psychologique du patient (stress, anxiété, fatigue, etc.) peut avoir une influence sur la perception de la douleur.

8.4.2. Evaluation clinico-biologique: Calcul du score DAS 28 (Disease Activity Score 28)

Afin de mesurer l'activité de la maladie, une des méthodes utilisées est le calcul du score DAS 28. Celui-ci prend en compte les critères cliniques et biologiques. Il s'agit d'une analyse statistique multivariée (Cf. Annexe 5)

Pour son calcul, les périmètres suivants sont pris en compte :

- Le nombre d'articulations gonflées (synovites) sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR (Cf. Figure 24 ci-dessous)
- Le nombre d'articulations douloureuses
- L'appréciation du patient de l'activité globale de la PR sur une échelle visuelle analogique (EVA)
- La raideur matinale
- Les facteurs de l'inflammation : la VS, la CRP

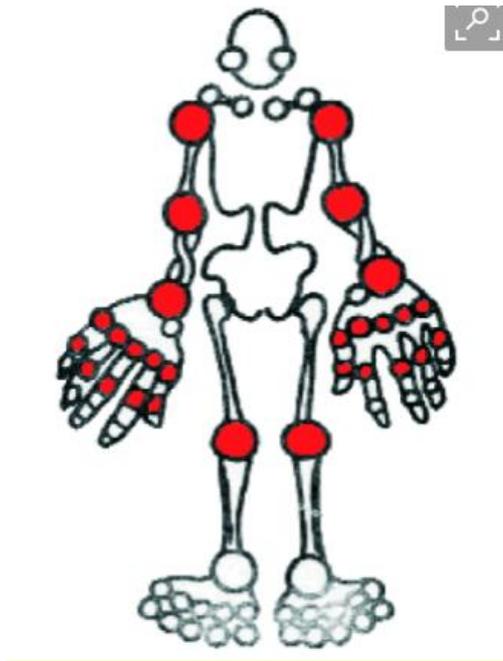


Figure 24 : Les 28 articulations considérées dans le calcul du DAS 28

Selon ce score, la PR est définie comme :

- Très active lorsque le DAS 28 est supérieur à 5,1
- Modérément active si le DAS 28 est compris entre 3,2 et 5,1
- Inactive lorsque le DAS < 3,2.

Une évaluation de la réponse thérapeutique peut se faire entre 2 mesures du score DAS 28.

Dans le cas où le score du DAS 28 final est inférieur ou égal à 3,2 :

- Une bonne réponse thérapeutique est déterminée par une progression du score du DAS 28 supérieure à 1,2
- Une réponse thérapeutique modérée est déterminée par une baisse du score du DAS 28 de plus de 0,6 sans dépasser 1,2
- Une non-réponse thérapeutique est déterminée par une baisse du score du DAS 28 inférieure à 0,6

Dans le cas où le score du DAS 28 final est compris entre 3,2 et 5,1 :

- Une réponse thérapeutique modérée est déterminée par une baisse du score du DAS 28 de plus de 0,6
- Une non-réponse thérapeutique est déterminée par une baisse du score du DAS 28 de moins de 0,6.

Dans le cas où le score du DAS 28 final est supérieur 5,1 :

- Une réponse thérapeutique modérée est déterminée par une baisse du score du DAS 28 supérieure à 1,2
- Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure à 1,2.

Conclusion

La prise en charge de la PR doit être multidisciplinaire tout en intégrant l'éducation thérapeutique du patient. En plus du traitement médicamenteux mis en place, de façon précoce afin de freiner l'évolution de la maladie et de soulager la douleur, d'autres composantes psychologiques, fonctionnelles et sociales doivent être prises en compte. En effet, cette pathologie pouvant être très douloureuse et parfois invalidante, un soutien psychologique et d'autres traitements doivent être établis pour améliorer la qualité de vie du patient. On retrouve par exemple la kinésithérapie, l'ergothérapie et la cure thermale, qui peuvent contribuer à l'atténuation de la douleur hors des poussées inflammatoires.

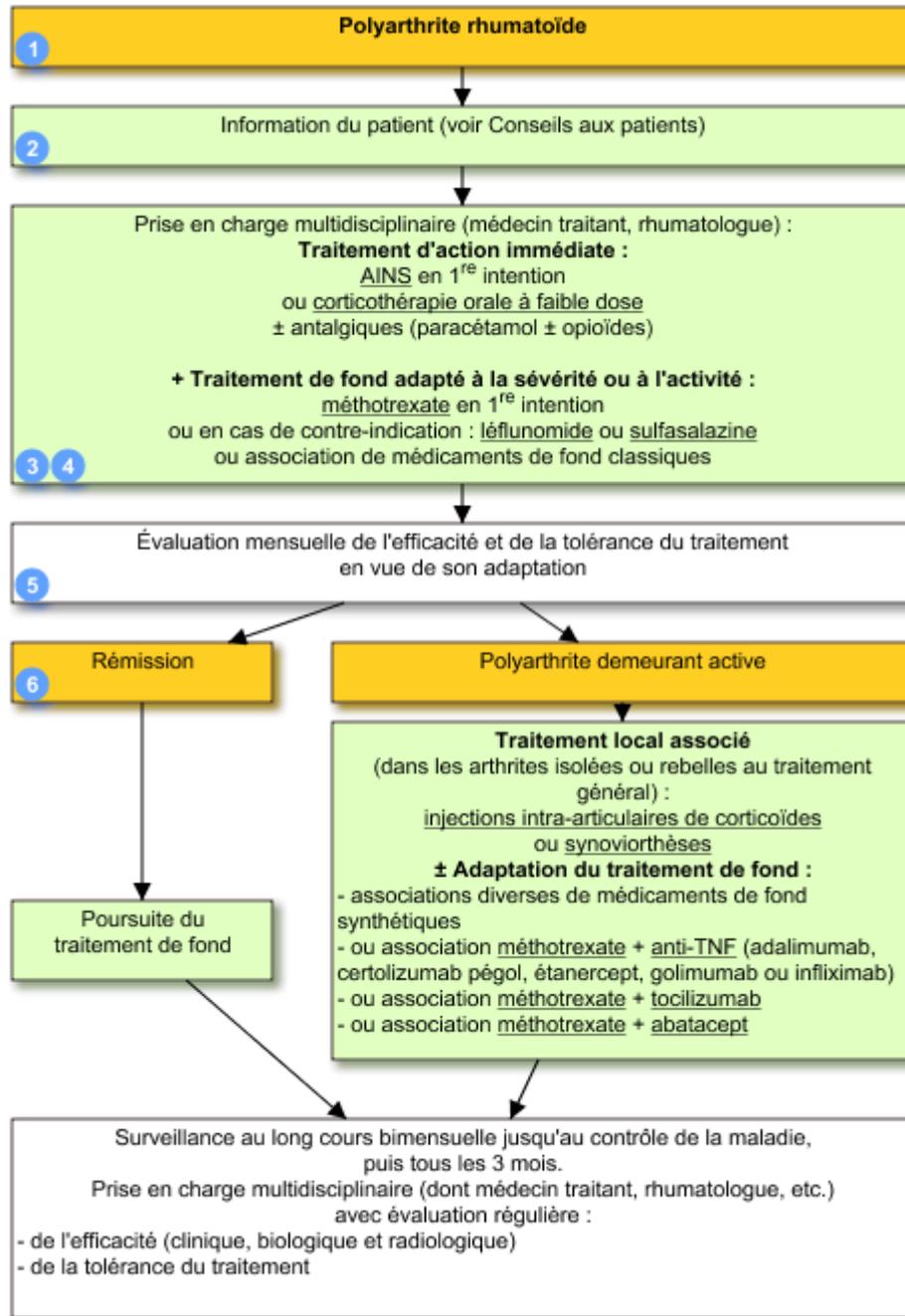
L'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde s'est développé de manière considérable ces dernières années. En effet, avec l'arrivée des biothérapies, la prise en charge s'est beaucoup modifiée et offre de nombreuses solutions thérapeutiques aux patients. En général, la réponse thérapeutique est obtenue assez rapidement (de l'ordre de quelques semaines).

De plus, récemment de nombreux médicaments ciblés ont obtenu une AMM. On retrouve notamment des médicaments ciblant les interleukines ou les JAK.

Ces dernières années de nouvelles formes thérapeutiques dans le traitement de cette pathologie ont fait leur apparition, en particulier la forme auto-injectable qui permet d'accroître l'autonomie du patient dès lors qu'une formation adéquate lui a été prodiguée.

Bien que ces traitements soient de mieux en mieux tolérés, ils présentent toujours un risque d'apparition d'effets indésirables, parfois graves, voire même un échappement thérapeutique. De ce fait, un suivi rapproché doit être mis en place pour la prévention et la prise en charge précoce de ces effets indésirables. En outre, un suivi biologique recherchant la présence d'AC peut permettre de détecter un éventuel échappement thérapeutique. On peut donc se demander comment limiter ce risque qui constitue un réel frein au traitement de la PR.

Annexes



Annexe 1 : Recommandations de prise en charge de la PR

Traitement symptomatiques
AINS AIS Antalgiques
Traitement médicamenteux local
Corticoïdes (injection intra-articulaire)
Traitements de fond
Antirhumatismaux d'action lente
Antagoniste de l'acide folique : MTX Antipaludéens de synthèse : Chloroquine, Hydroxychloroquine Les dérivés thiolés : Sulfasalazine
Traitements ciblés
Immunosuppresseurs : Léflunomide, Anakinra, Azathioprine
Anti-TNFα : Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab, Golimumab
Inhibiteur d'IL6 : Tocilizumab, Sarilumab
Anti-LB : Rituximab
Modulateur de costimulation des LT : Abatacept
Médicaments anti-JAK : Baricitinib, Tofacitinib

Annexe 2 : Récapitulatif des médicaments utilisés dans le traitement de la PR

DR [redacted]
14 - Rhumatologie

cerfa

N° 60-3937

Conventionné hono. libres

CAB CONV ZISD IK

[redacted]
l'étiquette du patient
est à coller ici

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

28.6 2018

1) METOSJECT 15 i/sla : une injection chaque
semaine.

2) SPECIASOLINE .. 2 B/jour

3) POLIPRANE 12h : 2 par jour.

P. am. Tous Jours

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



Annexe 3 : Exemple d'un traitement de la PR par Méthotrexate

DR [redacted]
14 - Rhumatologie

cerfa
N° 60-3937

Conventionné hono. libres

931039077

<u>00</u>	<u>3</u>	<u>31</u>	<u>1</u>
CAB	CONV	ZISD	IK

[redacted]
l'étiquette du patient
est à coller ici
[redacted]

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

Le 28 6 2018

une injection a domicile **Jacques Blonde**
de metoject 15 > 13 injections



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



Annexe 4 : Exemple d'une ordonnance pour l'injection du METOJECT

NB: le rhumatologue a indiqué le jour de l'injection comme il est recommandé
(Cf. partie surlignée)

DR [redacted]
14 - Rhumatologie



N° 60-3937

Conventionné hono. libres

[redacted]
l'étiquette du patient
est à coller ici
[redacted]

[redacted] CAB CONV ZSD IK

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

Le 28 6 2018

NFS

VS CRP

avec créatinine

SGOT SGPT

albuminémie

phosphatase alcaline

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



Annexe 5 : Exemple d'examens biologiques recommandés lors du traitement par MTX

Calculateur ACR/EULAR 2010

Atteinte articulaire

- 1 grosse articulation
- 2 à 10 grosses articulations
- 1 à 3 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)
- 4 à 10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)
- > 10 articulations (au moins une petite articulation)

Sérologie

- FR négatif et ACPA négatifs
- FR faiblement positif ou ACPA faiblement positifs
- FR hautement positif ou ACPA hautement positifs

Marqueurs de la phase aiguë

- CRP normale et ESR normale
- CRP anormale ou VS anormale

Durée des symptômes

- < 6 semaines
- >=6 semaines

Date de l'enregistrement

Enregistré le

27/08/2018

Score **0.00** Polyarthrite rhumatoïde **Non**

Enregistrer ce score

Réinitialisation

**Annexe 6 : Exemple d'un calculateur ACR/EULAR pour le diagnostic de la
PR**

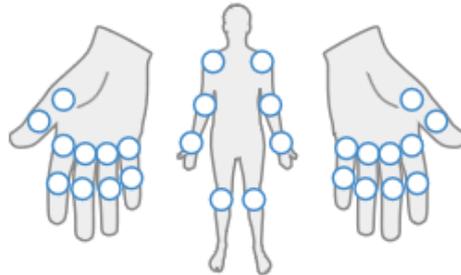
Calculateur DAS28

Score des articulations

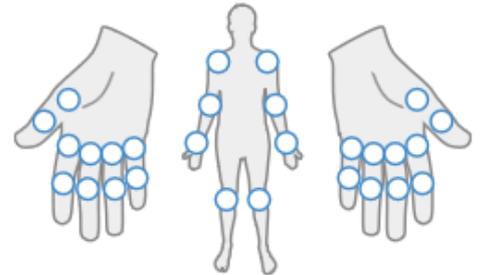
Saisir le score

Choisir à partir du diagramme

Articulations douloureuses



Articulations enflées



Mesures

VS (mm/première heure)

1

État de santé général
(de 0=le meilleur à 100=le pire)

0

Date de l'enregistrement

Enregistré le

27/08/2018

Score **0.00** *Rémission*

Enregistrer ce score

Réinitialisation

Annexe 7 : Exemple d'un calculateur du score DAS 28

Bibliographie

Livres :

[1] CHAPEL, Helen, HAENEY, Mansel, MISBAH, Siraj, SNOWDEN, Neil, Immunologie Clinique de la théorie à la pratique, de Boeck, 2004

[2] MALE David, BROSTOFF Jonathan, B.ROTH David, ROITT Ivan, Immunologie, ELSEVIER – MASSON, 2007.

[3] K.ABBAS Abul, H.LIECHTMAN Andrew, PHILAI Shiv, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, ELSEVIER-MASSON, 2016.

[4] MASSON Robert, Prévenir et soigner naturellement la goutte l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, Guy Trédaniel Éditeur, 2011.

[5] CHARLISH Anne, Pour en savoir plus sur l'arthrite et les rhumatismes et vivre mieux, Sand, 2002.

[6] CHIKAOUI Nabil, Echographie et polyarthrite rhumatoïde, Éditions universitaires européennes, 2017.

[7] BIANCHI Vincent, EL ANBASSI Sarra, Médicaments, Broché, 2012.

[8] MENKES Charles-Joel, La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, MASSON, 2004.

[9] SANY Jacques, Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle, John Libbey Eurotext, 2003

Liens internet:

[10] Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde

(lien : <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide>)

[11] Cytokines et immunorégulation

(lien : <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter13.htm>)

[12] INSERM: Polyarthrite rhumatoïde - Une maladie modèle pour la recherche sur l'inflammation chronique (lien : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>)

[13] S. Brillouet, X. Arrault, D. Le Guludec, O. Meyer, R. Farinotti, Les synoviorthèses radio-isotopiques : une alternative à l'acide osmique, Journal de Pharmacie Clinique, Volume 24, numéro 2, avril-mai-juin 2005 (lien: http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/les_synoviortheses_radio_isotopiques_une_alternative_a_lacide_osmique_266390/article.phtml?tab=texte)

[14] <http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours%20D3%20PR%202011.pdf>

[15] Agence Nationale des médicaments et des autres produits de santé (ANSM) : Anti-inflammatoires non stéroïdiens : point sur CELEBREX® (celecoxib) (lien : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-point-sur-CELEBREX-R-celecoxib>)

[16] Haute Autorité de Santé (HAS) : avis de la Commission de Transparence du sarilumab du 10 janvier 2018 (lien: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16468_KEVZARA_PIC_INS_Avis2_CT16468.pdf)

[17] Haute Autorité de Santé (HAS) : Avis de la Commission de Transparence du 27 septembre 2017 du tofacitinib (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3)

[18] Haute Autorité de Santé (HAS) : Avis de la Commission de Transparence du tocilizumab du 16 décembre 2015 (lien: https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT14490_ROACTEMRA_PIS_EI_Avis1_CT14490.pdf)

[19] Haute Autorité de Santé (HAS) : Avis de la Commission de Transparence du baricitinib du 21 juin 2017 (lien: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202017_CT16116.pdf)

[20] Vidal en ligne :

https://www.vidal.fr/actualites/22462/polyarthrite_rhumatoide_xeljanz_nouvel_inhibiteur_des_janus_kinases/

[21] Vidal en ligne: Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (lien :

https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge/)

[22] Alison O'Mahony, Markus R. John, Hannah Cho, Misato Hashizume and Ernest H. Choy, Discriminating phenotypic signatures identified for tocilizumab, adalimumab, and tofacitinib monotherapy and their combinations with

methotrexate, Journal of Translational Medicine, 2018 (lien: <https://translationalmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-018-1532-5>)

[23] Przemyslaw J. Kotyla, Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? , BioMed Research International Volume 2018, (lien: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7492904/>)

[24] Bird, Paul, Bensen William, El-Zorkany Bassel, Kaine Jeffrey Manapat-Reyes, Bernadette Heizel Pascual-Ramos, Virginia Witcombe, David Soma, Koshika Zhang, Richard Thirunavukkarasu Krishan, Tofacitinib 5 mg Twice Daily in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Comprehensive Review of Phase 3 Efficacy and Safety, Journal of Clinical Rheumatology, 2018 (lien: https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/publishahead/Tofacitinib_5_mg_Twice_Daily_in_Patients_with.99244.aspx)

[25] Trudy McGarry, Carl Orr, Sarah Wade, Monika Binieck, Siobhan Wade, Lorna Gallagher, Candice Low, Douglas J. Veale and Ursula Fearon, JAK-STAT blockade alters synovial bioenergetics, mitochondrial function and pro-inflammatory mediators in Rheumatoid arthritis, 2018 (lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790294>)

[26] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16798>

[27] Caroline Wasén, Malin C. Erlandsson, Apostolos Bossios, Linda Ekerljung, Carina Malmhäll, Sofia Töyrä Silfverswärd, Rille Pullerits, Bo Lundbäck, and Maria I. Bokarewa, Smoking Is Associated With Low Levels of Soluble PD-L1 in Rheumatoid Arthritis, *Frontiers in Immunologie*, 2018 (Lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094959/>)

[28] Vibeke Strand, Arthur Kavanaugh, Alan J. Kivitz, Désirée van der Heijde, Kenneth Kwok, Ermeg Akylbekova, Arif Soonasra, Mark Snyder, Carol Connell, Eustratios Bananis, Josef S. Smolen, Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses, 2018, <https://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs40744-018-0113-7>

[29] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

[30] La polyarthrite rhumatoïde : <http://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoïde->

[31] Critères de classification ACR/EULAR 2010 :

https://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Class%20Slides%20ACR_Web.pdf

[32] HUA Charlotte, COMBE Bernard, Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde (lien <https://reader.elsevier.com/reader/sd/1296A38BEDCE12C771DB9C887C27E2CE4AB162432EF4AA6C9CAD34DF977543751821C836F5D08D171F0592D39BB9444>) internet :

[33] Calculateur ACR/EULAR 2010 (lien :

https://www.rheumakit.com/fr/calculators/acr_eular2010)

[34] Calculateur DAS 28 : <https://www.rheumakit.com/fr/calculators/das28>

[35] J. Dudler N. Theumann I. Carey Berner Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne (lien: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-10/30226>)

[36] Hormones, Cytokines, Antigènes et Anticorps :

<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/>

[37] COMBE Bernard, La polyarthrite rhumatoïde - De l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde, Immuno-Rhumatologie pour le praticien, 2008 (lien : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro_polyarthrite_rhumatoide_7.pdf)

[38] SIBILIA Jean, Les biothérapies immunomodulatrices: Une révolution thérapeutique dans les maladies auto-immunes, Revue Francophone des Laboratoires, 2006, Pages 34-39

(lien : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X06803217>)

[39] Genovese Marc.C, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-bakalarska M, Martincova R, Fiore S6, Rohane P, van Hoogstraten H, Garg A, Fan C, van Adelsberg J, Weinstein SP, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Huizinga TW, van der Heijde D. 2015, Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis & rheumatology*, 2015, pp 1424–1437 (lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733246>)

[40] Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF, Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis, *Infection and Immunity*, 2014 (lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941177>)

[41] Cuchacovich M1, Bueno D, Carvajal R, Bravo N, Aguilón JC, Catalán D, Soto L, Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients, *Clinical Rheumatology*, Volume 33, Issue 12, pp 1707–1714, 2014 (lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085274>)

[42] Haute autorité de santé (HAS): Définition de l'éducation thérapeutique du patient (lien : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)

[43] Alison O'Mahony, Hannah Cho, Misato Hashizume and Ernest H. Choy, Discriminating phenotypic signatures identified for tocilizumab, adalimumab, and tofacitinib monotherapy and their combinations with methotrexate, Journal of Translational Medicine, 2018 (lien: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-018-1532-5>)

[44] Haute autorité de santé, Recommandation professionnelles - Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels, Mars 2007 (lien: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf)

[45] Site de EMA, Annexe 1: résumé des caractéristiques du produit KEVZARA (lien : www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf)

[46] Gene Mayer, Denis Hudrisier, Immunologie – chapitre treize cytokines et immunoregulation, Institute of Pharmacology and Structural Biology - Université de Toulouse, 2013 (lien: <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter13.htm>)

[47] Tolérance et maladie auto-immune (MAI) (lien: <https://immunologieetdiabete.wordpress.com/tolerance-et-maladie-auto-immune/>)

[48] Images déformations des mains induites par la PR: (lien: https://www.google.fr/search?tbm=isch&source=hp&biw=1600&bih=783&ei=8i2EW8uiOaGs_Qbv36jQCA&q=Deformation+main+polyarthrite+rhumatoide&oq=Deformation+main+polyarthrite+rhumatoide&gs_l=img.3...1948.15816.0.16308.49.25.3.20.0.0.310.3623.0j17j1j1.19.0....0...1ac.1.64.img..7.21.3465.0..0j35i39k1j0i30k1j0i5i30k1j0i8i30k1j0i24k1.0.PzZUYHUQiCY#imgrc=_)

[49] Images déformations des pieds induites par la PR: Google image

[50] Mark C. Fisher, Marc C. Hochberg, Muhammad el-Taha, Joel M. Kremer, Cheng Peng, Jeffrey D. Greenberg and the Corrona Investigators, Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 2012 (lien: <http://www.jrheum.org/content/39/5/904.long>)

[51] Wolbink GJ, Vis M, Lems W et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006 (lien: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508927>)

[52] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>

[53] Jérémie Rosain, Stéphanie Ngo, Pauline Bordereau, Nelly Poulain, Stéphane Roncelin, Paula Vieira Martins, Marie-Agnès Dragon-Durey, Véronique Frémeaux-Bacchi, Déficits en protéines du complément et pathologies humaines, *Annales de Biologie Clinique*, volume 72, numéro 3, mai-juin 2014 (lien : http://www.jle.com/download/abc-301674-deficits_en_proteines_du_complement_et_pathologies_humaines-pfizer_epd-W4z0vH8AAQEAAD6NPCsAAAAN-u.pdf)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.