



HAL
open science

Innovation thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : création d'un guide d'atelier pharmaceutique

Carla Gherci

► To cite this version:

Carla Gherci. Innovation thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : création d'un guide d'atelier pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02171889

HAL Id: dumas-02171889

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171889v1>

Submitted on 3 Jul 2019

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 28/06/2019

PAR

Mme GHERCI CARLA

Née le 22 février 1994 à Marseille

En vue d'obtenir

Le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :
CREATION D'UN GUIDE D'ATELIER PHARMACEUTIQUE

JURY :

Président : Mme Raphaëlle FANCIULLINO (Maître de Conférences – Praticien Hospitalier)

Membres : Mr Florian CORREARD (Assistant Hospitalo-Universitaire, directeur de thèse)

Mr Professeur Jean-Marc GARNIER (Professeurs des Universités, membre invité)

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 CRYPTOLOGAMIE, 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 CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Charles DESMACHELIER 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

**À notre Président du jury,
Mme Raphaëlle FANCIULLINO,**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté
d'être présente ce jour et présidente de ce jury.
Soyez assurée de mon plus grand respect.

**À notre directeur de thèse,
Monsieur Florian CORREARD,**

Je te remercie d'avoir accepté sans hésitation de diriger cette thèse.

De m'avoir transmis ce goût pour l'éducation thérapeutique de nos patients et pour avoir fait de mon stage hospitalier à la Timone un si bon souvenir.

Il était pour moi évident que ça soit toi qui m'accompagne tout au long de cette thèse, merci pour ta vivacité, ton intelligence et ta confiance qui m'ont guidé tout au long de ma rédaction et permis je l'espère d'avoir produit aujourd'hui un travail intéressant sur ce sujet qui nous tient à cœur.

Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude la plus sincère et de mon profond respect.

**À notre jury de thèse,
Monsieur Jean-Marc GARNIER,**

Merci d'avoir accepté avec joie de siéger dans ce jury. Votre point de vue médical sur ce sujet que vous maîtrisez parfaitement m'a permis d'être rassurée lors de ma rédaction quant à la qualité de mon travail.

Merci de m'avoir donné de votre temps pour m'aider à la rédaction de cette thèse, pour votre gentillesse ainsi que votre savoir.

Veillez recevoir ici le témoignage de toute mon estime.

Remerciements

Je dédie cette thèse à :

Ma maman

Pour m'avoir accompagnée avec tout son amour et soutenue durant toutes ces longues années d'études qui n'ont pas toujours été faciles, pour toujours être là pour moi et concourir aux plus beaux moments de ma vie.

Pour son discernement, son intelligence, sa bienveillance et sa folie qui me guide pour accomplir les plus jolies choses de ma vie.

Mon papou

Pour tout l'amour avec lequel il m'inonde depuis que je suis née.

Pour cette force de caractère qu'il m'a transmise, qui m'a aidé tout au long de mes études et me portera toujours face aux aléas de la vie.

Pour m'avoir transmis toutes ces valeurs, principes qui ont forgé ma personnalité et font de moi aujourd'hui je l'espère la meilleure possible à ses yeux.

Mon frère Notam

Pour tout l'amour et l'affection que tu me porte depuis que tu as 4 ans.

Pour ton calme, ta sérénité et ta zénitude légendaire... (la vengeance est un plat qui se mange froid... hihhi ^^)

Mes grands-parents Evelyne et Raymond

Pour tout l'amour qu'il me transmettent depuis que je suis petite, leur si grande gentillesse, générosité, affection, bienveillance, et pour m'avoir transmis ce goût de la fête #viveles70's !

Ma grand-mère Odette

Pour tout l'amour que tu me portes aujourd'hui et me portais avec papi Gilbert depuis que je suis née, et pour lequel j'ai une pensée particulière aujourd'hui.

Mes BB pharma : Aure, Lisa, Camille, Mathou, Celine, Margaux, Marie, Elo, Manon, Elise, Christine...

Pour avoir été là depuis le tout premier jour de cours pour la plupart, où même dès le jour de l'inscription (binomette), pour tous les moments de joie, de folie, inoubliable, pour les matin de TP difficiles après des soirées jusqu'au petit matin, pour tout l'amour, la bienveillance que l'on a les unes envers les autres, pour avoir fait que ces années pharma ont été aussi belles, pour participer et être à l'origine de tous les plus beaux moments de ma vie, pour avoir commencer à écrire cette folle histoire ensemble qui est loin d'être terminée... je vous aime !

Ma meilleure amie Gé

Pour s'être soutenues durant les deux années de P1, parce que la distance Marseille-Gérone ne change rien à notre amitié, notre complicité, je suis quand-même bien contente de te récupérer maintenant et qu'on finisse nos études pile en même temps !

À Babou

Pour la petite bulle de bonheur qu'il a créé autour de moi ces quelques derniers mois.

À toute ma famille, Laurie, Élise, marraine, Annie, Guy, tous les autres, mes amis je vous porte toute mon affection.

« 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. »

Table des matières

I. INTRODUCTION	16
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	18
1. LA PATHOLOGIE ET SON MECANISME	18
A. QU'EST-CE QUE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?	18
B. QUELS SONT PLUS PRECISEMENT LES DEREGLEMENTS IMMUNITAIRES A L'ORIGINE DE CETTE MALADIE ?	23
2. INCIDENCE ET POPULATION CIBLE	26
3. FACTEURS DE RISQUES	27
4. UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE	27
5. LES MANIFESTATIONS OSTÉOARTICULAIRES	28
6. DIAGNOSTIC	31
A. UN DIAGNOSTIC CLINIQUE	31
B. UN DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	33
C. UN DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	34
7. SUIVI ET EVALUATIONS	37
8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	44
9. LES PRINCIPALES COMPLICATIONS	45
A. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES	45
B. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET OSTEOPOROSE	46
C. LES AUTRES COMPLICATIONS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	46
10. ÉVOLUTION	48
III. STRATEGIE ACTUELLE	49
1. TRAITEMENTS DE FOND	51
A. TRAITEMENTS DE FOND NON BIOLOGIQUES	51
B. TRAITEMENTS DE FOND BIOLOGIQUES	60
2. LES TRAITEMENTS DE LA CRISE	66
A. POINT SUR LES ANTALGIQUES	66
B. POINT SUR LA CORTICOTHERAPIE	67
3. PLACE DES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX	67
4. PROTOCOLES DE TRAITEMENT	71
A. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE PREMIERE INTENTION	71
B. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE DEUXIÈME INTENTION : CAS 1	74
C. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE DEUXIÈME INTENTION : CAS 2	75
D. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE DEUXIÈME INTENTION : CAS 3	77
E. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE DEUXIÈME INTENTION : CAS 4	77
IV. INNOVATION DANS LA PRISE EN CHARGE	79
1. TOFACITINIB (XELJANZ)	80
2. BARICITINIB (OLUMIANT)	85

<u>V.</u>	<u>GUIDE PHARMACEUTIQUE SUR LES TRAITEMENTS ORAUX DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE</u>	89
1.	POURQUOI LE GUIDE ?	89
2.	MISE EN PLACE DU GUIDE	92
A.	RECUEIL D'INFORMATIONS PATIENT ET REDACTION DU BILAN DE MEDICATION OPTIMISE	92
B.	QUESTIONS OUVERTES PERMETTANT DE DECELER LES CONNAISSANCES ET LES BESOINS DES PATIENTS	95
C.	SYNTHESE ET INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES :	107
D.	MIS EN PLACE D'UN PLAN DE PRISE :	108
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSION</u>	109
<u>VII.</u>	<u>ANNEXE</u>	110
<u>VIII.</u>	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	122

I. Introduction

La Polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie dite « chronique », elle aura de part ses symptômes mais aussi ses traitements un fort retentissement sur la qualité de vie des patients atteints.

Elle touche un nombre important de patients, lesquels ont fortement augmenté passant de 1,3 millions en 2014 à 1,6 millions en 2016 en France,

Plusieurs causes sont responsables de cette « épidémie ».

Nous pouvons retrouver comme causes, à côté du vieillissement de la population, d'autres maux comme la prise de poids (liée notamment au déséquilibre alimentaire), les niveaux de pollution élevés ou encore le phénomène plus récent de la sédentarité...

La PR entraîne des douleurs et des déformations articulaires pouvant être source de handicap avec des répercussions sur la vie familiale, sociale et professionnelle.

Dans certains cas, l'impact au niveau psychologique peut être important avec comme manifestations possibles, un stress, une dépression ou un isolement.

En 2020, la France devrait compter 548 000 personnes de plus qu'en 2015 atteintes d'au moins une pathologie chronique ou nécessitant un traitement au long cours (diabète, cancer, maladie psychiatrique...).

Le système de santé français s'est donc adapté en conséquence et s'est orienté vers un nouveau mode de prise en charge des patients atteints de maladies chroniques.

En effet, une optimisation de leur prise en charge afin d'améliorer le lien ville-hôpital mais aussi de diminuer les effets indésirables dus à leurs traitements ainsi que la réalisation d'interventions pharmaceutiques afin d'améliorer leur utilisation apparaissent aujourd'hui indispensables.

Afin d'y parvenir plusieurs moyens sont actuellement en train d'être mis en place, il s'agit notamment, des Bilans Partagés de Médications créés depuis la Loi HPST de 2009, mais aussi

des entretiens pharmaceutiques réalisés en officine, la mise en place du rôle de pharmacien correspondant.

Il est également important que les pharmaciens s'impliquent dans des programmes d'éducation thérapeutique du patient.

L'ensemble de ces actions est d'optimiser l'adhésion au traitement du patient, améliorer sa tolérance au traitement et donc sa qualité de vie.

Les entretiens pharmaceutiques existent déjà pour les patients sous Anti-vitamine K, Anticoagulants Oraux Directs ou encore les patients asthmatiques mais n'existe pas encore pour les patients atteints de la PR.

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, il touche des personnes de tout âge. C'est une maladie chronique qui évolue par poussées successives et comprenant de nombreuses complications.

Il existe plusieurs types de traitements en fonction des phases de la maladie.

Les traitements de fond classiques sont tous susceptibles de donner des effets secondaires, il est donc important d'avoir un suivi médical régulier.

Tous ces éléments constituent de fortes contraintes pour le patient dans son quotidien avec notamment comme conséquence principale la difficulté à gérer son traitement mais également à maintenir au mieux une qualité de vie acceptable.

C'est sur ces patients que mon travail de thèse va se porter et dont l'objectif sera de créer un guide d'entretien pharmaceutique consacré aux patients atteints de PR et traités par un traitement par voie orale.

II. Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde

1. La pathologie et son mécanisme

a. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde ?

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire sévère qui touche plusieurs articulations, il s'agit d'une maladie dite « auto-immune ».

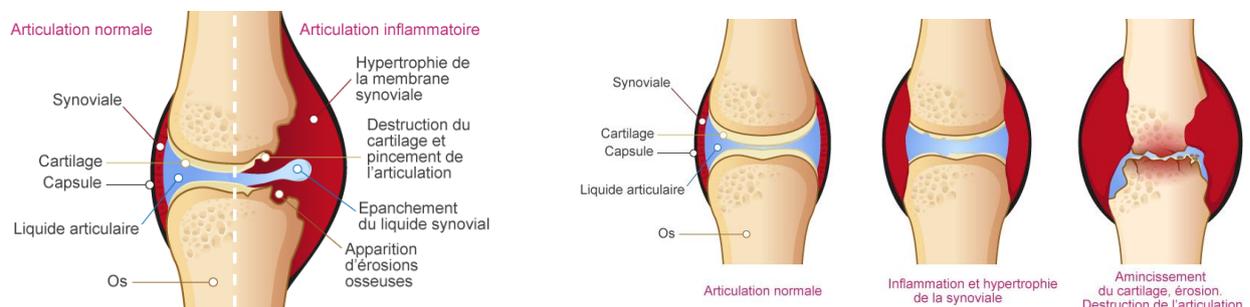
Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme. (1)

Les articulations touchées se détruisent progressivement induisant un handicap.

La PR commence le plus souvent par un enraidissement douloureux de plusieurs articulations, généralement les poignets, les mains et les doigts. Les articulations se mettent à gonfler.

On parle de polyarthrite rhumatoïde car des facteurs rhumatoïdes (FR) sont présents (le plus souvent mais pas toujours) dans le sang.

Dans cette maladie auto-immune la composante du corps qui est ciblée est donc située au niveau des articulations : c'est la membrane synoviale qui tapisse l'intérieur d'une articulation. Celle-ci possède des fonctions mécaniques en sécrétant un liquide synovial permettant de lubrifier l'articulation, d'amortir les chocs mais aussi une fonction de défense contre les infections et l'inflammation.



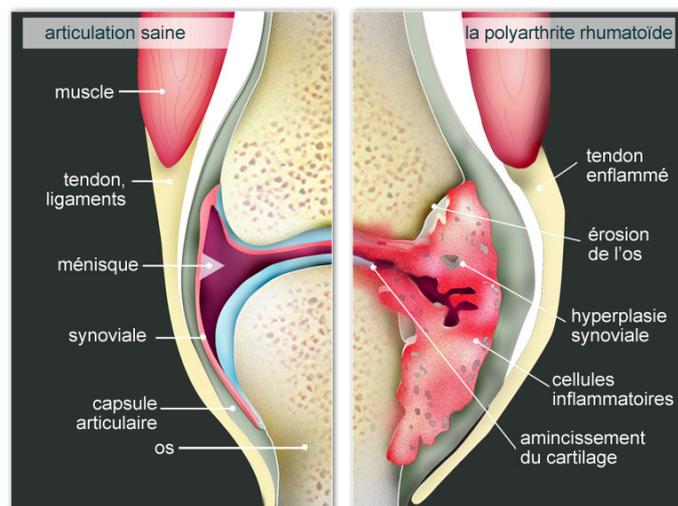
La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une synovite agressive, c'est à dire l'inflammation de la membrane synoviale.

On observe d'abord la présence de quelques cellules inflammatoires, la multiplication des vaisseaux, puis un épaissement considérable du tissu synovial quelquefois appelé « pannus ».

La membrane synoviale comporte de nombreuses couches au lieu d'une seule : le tissu synovial et sous-synovial est infiltré par de très nombreuses cellules inflammatoires, monocytes et macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles.

Ces cellules vont détruire les structures alentours : le cartilage, qui s'érode et s'amincit, et l'os au sein duquel apparaissent des encoches ou des géodes, et qui se déminéralise tout autour de l'articulation.

Rapidement, les tendons et les ligaments peuvent être aussi attaqués et se rompre. (2)



(3)

S'agissant d'une maladie inflammatoire, les symptômes sont présents plus volontiers en fin de nuit et le matin.

L'enraidissement cède après plusieurs dizaines de minutes, période appelée le « dérouillage matinal ».

Souvent, une fatigue, une lassitude ou une perte d'appétit accompagne les douleurs.

Par la suite, la maladie évolue sous la forme de poussées, entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes.

À chaque poussée des lésions ostéo-cartilagineuses et tendino-ligamenteuses peuvent survenir et entraîner des destructions articulaires.

On aboutit à terme à des déformations.

La réaction inflammatoire est exagérée et pérennisée, le système inflammatoire est stimulé en permanence, il en résulte une inflammation chronique

Toutes les articulations peuvent être touchées :

- Les mains dont métacarpophalangiennes,
- les coudes,
- les épaules,
- la région du cou,
- les pieds et les orteils,
- les genoux,
- les hanches,
- le cou.



On caractérise l'atteinte articulaire de bilatérale symétrique et nue.

C'est-à-dire que pour une articulation concernée, la pathologie va se manifester sur la même articulation au côté opposé du corps sans signes extra-articulaires ou axiaux associés.

Rapidement, la destruction de l'articulation va se voir sur les radiographies :

- ❖ pincement des cartilages,
- ❖ destructions de l'os voisin,
- ❖ luxation des articulations.



Après plusieurs années, l'évolution d'une polyarthrite rhumatoïde conduit à des déformations articulaires et des destructions tendineuses.

La chirurgie orthopédique est alors nécessaire pour réparer, et souvent remplacer une articulation par une prothèse.

Au cours de l'évolution, des atteintes extra-articulaires peuvent également survenir :

- Des nodules rhumatoïdes (formations indolores de consistance ferme, en général localisées sous la peau) apparaissent chez certains patients, mais cela reste rare.

D'autres organes peuvent être touchés : les poumons, le cœur, les nerfs.

La PR étant une maladie auto-immune, elle est souvent associée à d'autres maladies de cette famille.

Parmi les atteintes les plus fréquentes :

- l'atteinte des glandes muqueuses, notamment des glandes salivaires et lacrymales responsables d'un syndrome de Gougerot-Sjögren,
- de la thyroïde (thyroïdite de Hashimoto)
- ou du pancréas (diabète).

La PR est une maladie grave qui entraîne une surmortalité.

En effet, on considère selon les études que seulement 10 à 15 % des patients entrent en rémission et des chercheurs viennent de découvrir que les taux de **mortalité** sont deux fois plus élevés chez les femmes **ménopausées** atteintes de **polyarthrite rhumatoïde**. (4)



b. Quels sont plus précisément les dérèglements immunitaires à l'origine de cette maladie ?

➤ Implication des cellules de l'immunité innée et adaptative :

Le ou les agents pathogènes à l'origine de la PR sont inconnus à ce jour.

Le *primum movens* pourrait être une réaction inflammatoire survenant à distance de la cavité articulaire, générant des peptides citrullinés via l'activation de peptidylarginine déiminases.

Ces peptides citrullinés seraient apprêtés et présentés par les cellules dendritiques et les macrophages, exprimant des molécules HLA de classe II caractérisées par une séquence peptidique commune dénommée «épitope partagé», localisée au sein de la 3' région hypervariable des chaînes bêta des molécules HLA-DR4 ou HLA-DR1, aux lymphocytes T CD4 + naïfs, s'activant et se différenciant en lymphocytes T de type Th1 (notamment producteurs d'interféron gamma et d'IL-2) ou Th17 (notamment producteurs d'IL-17), contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activation et à la différenciation des lymphocytes B autoréactifs, synthétisant le facteur rhumatoïde et les ACPA.

➤ Implication des synoviocytes, cytokines et ostéoclastes :

Au sein de la synovite rhumatoïde, on observe une accumulation de cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes T et B), ainsi qu'une prolifération des cellules résidentes de la membrane synoviale, appelées synoviocytes.

Les synoviocytes de type macrophagique contribuent notamment à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF alpha (*Tumor Necrosis Factor a*), l'IL-1 (interleukine 1) et l'IL-6 (interleukine 6), amplifiant la réaction inflammatoire et favorisant le recrutement intra-articulaire de monocytes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles issus du compartiment sanguin.

Les synoviocytes de type fibroblastique contribuent quant à eux à la production de PGE2 et de métalloprotéinases matricielles, capables de dégrader le collagène de type 2 et les protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire, générant la chondrolyse.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans la genèse de la synovite rhumatoïde ou pannus synovial, ainsi que dans les destructions ostéoarticulaires caractéristiques de la maladie.

La PR est caractérisée par un déséquilibre entre un excès de production de cytokines pro-inflammatoires, tels le TNF alpha, l'IL-1 et l'IL-6 et un déficit de production de cytokines anti-inflammatoires, tels l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1.

Au même titre que les synoviocytes, les préostéoclastes peuvent être considérés comme des cellules résidentes de l'articulation. Ils siègent dans l'os sous-chondral, au contact du pannus synovial, concentrés dans les zones d'insertion et de réflexion de la capsule articulaire.

Les préostéoclastes sont activés et différenciés en ostéoclastes sous l'action des cytokines pro-inflammatoires.

Les ostéoclastes sont les cellules effectrices des érosions osseuses observées dans la PR.

➤ Cellules et cytokines immuno-inflammatoires : acteurs pathogéniques et cibles thérapeutiques

Le rôle central des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B) et des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie de la PR a fait de ces cellules et de ces médiateurs intercellulaires des cibles thérapeutiques potentielles, validées au cours de ces trente dernières années.

On retrouvera donc dans les traitement actuels de la PR : des biomédicaments ciblant spécifiquement les cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF) ou leurs récepteurs, les lymphocytes B (anti-CD20) ou les voies de costimulation des lymphocytes T (CTLA4-Ig) ou des petites molécules ciblant spécifiquement les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs des cytokines de la réponse immunitaire ou de la réaction inflammatoire (inhibiteurs des Janus kinases anti-JAK).

La polyarthrite rhumatoïde est donc une maladie auto-immune qui se manifeste par un **dérèglement du système immunitaire et l'apparition d'auto-anticorps** plusieurs années avant même les premiers signes cliniques. Les auto-anti-corps étant les anti-corps dirigés contre le soi.

Ces auto-anticorps sont des anti-CCP ou des auto-anticorps ACPA dirigés contre des antigènes citrullinés (auto-anticorps reconnaissant des protéines ou des peptides riches en citrulline). (5)

Il existe plusieurs types d'anticorps dirigés contre les protéines citrullinées.

Leur acronyme anglais est ACPA pour Anti Citrullinated Peptides Antibodies.

Toutefois, à l'heure actuelle la technique de laboratoire utilisée s'appelle anti-CCP pour anti-Cyclic Citrullinated Peptides.

Ces anticorps ont un rôle direct et néfaste sur l'articulation. (6)

Seules les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde développent ces auto-anticorps.

Ils sont un facteur essentiel de pathogénie de la maladie, impliqués dans la survenue des destructions osseuses.

2. Incidence et population cible

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Elle débute habituellement autour de cinquante ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans.

Son incidence en France est relativement faible : 8,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. L'incidence augmente avec l'âge et elle est plus importante chez la femme.

Sa prévalence est estimée à 0,3 % de la population générale adulte française, ce qui représenterait environ 180 000 patients en France.

La PAR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge.

La prévalence est plus élevée chez les femmes (ratio 5,6 pour 1), entre 45 et 74 ans (0,4 à 0,8 %) et dans le sud-est de la France. (7)

Pour autant, les critères tels que l'âge, le sexe, la catégorie sociale ou la localisation géographique ne sont pas des facteurs de prédilection d'apparition de la maladie.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie handicapante pour le patient dans son quotidien, pour certaines formes sévères du rhumatisme, on peut observer un impact direct sur l'espérance de vie c'est à dire, une réduction de 5 à 10 ans en moyenne.

3. Facteurs de risques

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques (polymorphismes de nombreux gènes tels *HLA-DR81*, *PTPN22*, *STAT4...*) et des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal...), contribuant à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels le facteur rhumatoïde et les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite, à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse.

4. Une maladie multifactorielle

Il existe des gènes de prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde, situés dans différentes régions du génome.

Les gènes dont l'implication est la plus forte appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité : il s'agit de certains gènes HLA-DR qui codent des molécules essentielles pour la présentation des antigènes au système immunitaire.

Ces gènes favorisent l'apparition de la maladie, mais leur présence n'est pas indispensable. Certaines études conduites sur des jumeaux homozygotes montrent que si l'un est atteint, l'autre ne le sera que dans 10 à 15% des cas montrant bien que d'autres facteurs interviennent.

Ces autres facteurs sont en fait un ensemble de facteurs environnementaux :

- La fumée de tabac joue un rôle très important : la polyarthrite rhumatoïde est plus fréquente, plus grave, et répond moins au traitement chez les fumeurs. De plus, les mécanismes d'inflammation peuvent toucher aussi les vaisseaux, faisant de la polyarthrite rhumatoïde une **maladie vasculaire** et le tabagisme agit ici encore pour aggraver le pronostic vasculaire des malades.
- Le sexe : la maladie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

- L'âge : le pic d'apparition de la maladie se situe vers 45 ans
- Il existe également des variations géographiques dans la fréquence de la maladie

Le rôle d'agents infectieux a été étudié : aucune découverte généralisable n'a été pour l'instant retenue, même si certains agents ont été incriminés comme le virus d'Epstein-Barr ou les bactéries *P. gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans*.

5. Les manifestations ostéoarticulaires

Les gonflements articulaires, initialement réversibles, traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire, peuvent évoluer, en l'absence de prise en charge thérapeutique efficace, vers des déformations ostéoarticulaires irréversibles, traduisant les lésions des structures capsuloligamentaires et ostéocartilagineuses.

L'ensemble des articulations périphériques peuvent être touchées.

Les lésions structurales et les déformations ostéoarticulaires qui en découlent sont à l'origine d'un handicap fonctionnel, que ce soit dans les activités de préhension ou de marche, retentissant de façon variable sur les capacités socioprofessionnelles des patients.

Ces déformations sont plus rares à l'heure actuelle grâce aux avancées thérapeutiques de ces dernières années.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et la plus précoce.

L'atteinte des poignets est elle aussi fréquente et précoce.

Parmi les déformations caractéristiques des doigts on citera notamment :

- la déviation ulnaire en « coup de vent »;
- la déformation en « col de cygne » touchant préférentiellement l'index et le majeur;

- la déformation en « maillet » ou en « marteau »
- la déviation des doigts « en coup de vent cubital »
- le pouce en « Z »,
- le poignet en « dos de chameau »

L'atteinte de l'avant-pied est elle aussi fréquente et précoce. Elle se traduit par un avant-pied triangulaire dans le plan horizontal, combinant hallux valgus et « coup de vent » fibulaire des orteils.



Les genoux sont le siège d'arthrites pouvant concerner les trois compartiments articulaires, notamment le compartiment latéral, l'épanchement liquidien intra-articulaire s'accompagne fréquemment d'un kyste du creux poplité.

La coxite rhumatoïde est plus rare, exceptionnellement inaugurale, souvent méconnue, conduisant à une limitation majeure de la mobilité de la coxofémorale, associée à une attitude vicieuse en « flessum ».

L'atteinte du rachis cervical semble plus fréquente chez les PR masculines, séropositives, érosives et nodulaires.

La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées intermittentes de durée et d'intensité variable en alternance avec des périodes de rémission dont la durée est aussi variable.

La pathologie se distingue par deux phases :

- Une phase initiale
- Une phase d'état

Quand la PR est active, elle se manifeste par une inflammation articulaire avec des douleurs de rythme inflammatoire, des réveils nocturnes, des gonflements et un dérouillage matinal de toutes les articulations avec une préférence pour les mains et les pieds.

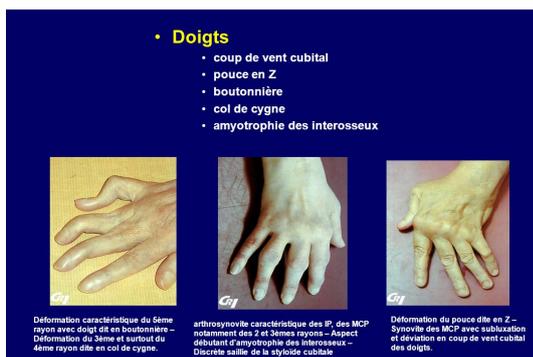
L'atteinte devient bilatérale et symétrique sans déformation.

À l'examen les articulations sont douloureuses à la mobilisation et à la pression, tuméfiées.

Elles prennent un aspect de fuseau très évocateur.

La phase d'état succède à cette phase initiale et la PR devient chronique.

Chaque poussée entraîne une aggravation des lésions préexistantes et souvent l'apparition de nouvelles localisations articulaires provoquant un handicap fonctionnel cumulatif.



(8) (9) (10)

6. Diagnostic

Voir tableaux Annexe 1 et 2



Il n'y a pas de test simple pour poser le diagnostic de PR, mais plutôt une accumulation de signes qui vont permettre de reconnaître la maladie.

Le diagnostic repose sur :

a. Un diagnostic clinique

Il repose sur un interrogatoire et un examen clinique, avec un examen des articulations.

C'est là que l'attention du médecin se portera en premier. Il va les examiner et les tester pour évaluer leur mobilité, l'intensité de la douleur, constater un gonflement ou une chaleur. Il testera aussi la force musculaire.

Les signes caractéristiques sont :

- Présence d'une raideur matinale supérieure à 30 minutes
- D'une durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 semaines
- Atteinte d'au moins 3 articulations par l'arthrite, touchant les poignets ou les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales des mains
- Présence d'une douleur à la pression des métatarsophalangiennes
- D'une atteinte symétrique

Dans 70 à 80 % des cas, le tableau est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques (polyarthrite «nue»), évoluant sur un mode chronique (> 6 semaines), caractérisée par des douleurs articulaires inflammatoires (réveil en fin de nuit et raideur matinale > 30 minutes), le plus souvent localisées aux poignets, aux articulations métacarpophalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales, mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarsophalangiennes.

Les articulations spontanément douloureuses sont le plus souvent douloureuses à la pression, inconstamment le siège d'un gonflement articulaire, (traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire), souvent responsable d'une limitation de la mobilité articulaire.

Il n'existe habituellement pas de rougeur cutanée majeure en regard des articulations douloureuses et/ou gonflées au cours de la PR.

Les épaules, les coudes, les hanches et les genoux peuvent être concernés par les douleurs et les gonflements articulaires.

Les articulations interphalangiennes distales sont habituellement respectées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, de la goutte ou de l'arthrose.

Des ténosynovites peuvent être observées autour des tendons extenseurs des doigts.

b. Un diagnostic radiologique

Il consiste en la réalisation d'exams d'imagerie médicale : radiographies des mains, des pieds, des articulations touchées et souvent du rachis, à la recherche de la synovite et de son potentiel destructeur (déméralisation, pincement articulaire). Une échographie ou une IRM est parfois pratiquée.

Il convient de réaliser un bilan comprenant les clichés radiographiques des mains et des poignets de face, des pieds de face et de 3/4, du thorax ainsi que de toute autre articulation symptomatique.

Des radiographies normales n'éliminent pas le diagnostic de la PR surtout au stade initial.

En plus d'être utile au diagnostic, cette radiographie sert de facteur de pronostic comme point de référence.

Si le patient ne remplit pas les critères clinico-biologiques de l'ACR (American College of Rheumatology)/ EULAR (European League Against Rheumatism) mais si les radiographies standards montrent des érosions typiques de PR, la maladie peut également être classée comme PR.

Le concept d'érosion typique de PR a été défini par l'EULAR comme au moins 3 articulations érosives parmi les :

- métacarpophalangiennes ,
- les interphalangiennes proximales,
- les poignets
- et les métatarsophalangiennes

c. Un diagnostic biologique

Il comprend des analyses biologiques complémentaires afin de rechercher :

- i. La présence d'une inflammation : grâce à la vitesse de sédimentation globulaire (VS) et un dosage de protéine C réactive (CRP).
Dans 90% des cas, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique de la PAR.

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la CRP chez la majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PAR et son absence n'élimine pas le diagnostic.

- ii. Une recherche du facteur rhumatoïde.

Le FR est une immunoglobuline le plus souvent de classe IgM, ayant une activité anticorps dirigée contre des immunoglobulines animales ou humaines de classe IgG.

Le FR est habituellement présent dès les premiers signes cliniques de la maladie.

La positivité du FR peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années.

la spécificité du FR est de l'ordre de 65 à 85 % .

Sa présence (anticorps ACPA) est un élément essentiel du diagnostic de la PR.

Toutefois, il n'est présent que dans 70 à 80% des cas et il peut être présent dans d'autres maladies inflammatoires, infectieuses ou néoplasiques, comme le lupus systémique et les sclérodermies par exemple.

Il est plus élevée chez des patients présentant un tableau de polyarthrite acromélique (au niveau des extrémités des membres), bilatérale et globalement symétrique que chez des patients présentant d'autres types de manifestations articulaires.

Sa présence n'est donc pas forcément synonyme de PR et n'est ni indispensable, ni suffisante pour affirmer le diagnostic d'une PR.

Il n'y a pas, non plus, de facteur de corrélation entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la PR.

Cependant, la présence d'un taux significatif de FR au stade d'une PR débutante est un élément de mauvais pronostic.

- iii. Une recherche des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP).

Les ACPA, sont aussi connus sous les noms de facteur anti-périnucléaire, d'anticorps anti-kératine, d'anticorps anti-filaggrine ou d'anticorps anti-fibrine citrullinée. Ils sont dirigés contre des protéines déiminées, dont des résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidylarginine déiminase.

Ils sont actuellement détectés avec des tests ELISA, utilisant notamment des peptides cycliques citrullinés comme substrat, commercialisés sous le nom de test anti-CCP.

La sensibilité des ACPA au cours de la PR est de l'ordre de 60 à 75 %, ils sont habituellement présents dès le début de la maladie.

La positivité des ACPA peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années.

Leur spécificité est plus élevée que celle des facteurs rhumatoïdes, de l'ordre de 90 à 95 %, ce qui en fait le marqueur le plus spécifique de la PAR.

Des ACPA peuvent être détectés au cours d'autres affections rhumatologiques : rhumatisme psoriasique (< 10 %), maladie de Gougerot-Sjôgren (< 10 %), lupus systémique (< 10 %) ou sclérodémie systémique (< 10%), mais aussi au cours d'affections non rhumatologiques, telle la tuberculose.

La positivité des ACPA n'est donc pas spécifique de la PR et leur absence n'élimine pas le diagnostic.

Ils ont une grande valeur diagnostic notamment dans les formes débutantes où le FR peut être absent.

Le FR est souvent absent dans les 6 premiers mois et devient détectable après 12 à 18 mois d'évolution de la maladie dans 70% à 80% des cas.

La présence du FR ou d'anticorps anti-CCP constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de la PR. Mais la négativité simultanée de ces deux tests ne permet pas d'éliminer le diagnostic de PR.

- iv. La détermination du génotype HLA-DR (HLA-DR4) peut aussi être utilisée.

De plus, l'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique.

La sévérité de la PR peut être définie selon différents critères :

- Existence ou progression des lésions structurales sur les radiographies standard,
- Niveau du handicap fonctionnel
- Et/ou la présence de manifestations extra-articulaires ou systémiques.

Au sein du faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie permettant au rhumatologue d'établir le diagnostic de PR, la présence et la précocité d'un ou plusieurs des éléments suivants constituent des facteurs pronostiques de sévérité structurale, fonctionnelle et/ou globale :

- Une maladie active définie par un score DAS 28 > 3,2 de façon persistante
- Un syndrome inflammatoire biologique intense
- La positivité du FR et/ou des ACPA
- La présence d'érosions sur les radiographies standard
- Un handicap fonctionnel défini par un score HAQ 0,5
- La présence de manifestations extra-articulaires ou systémiques.

La présence d'un seul de ces éléments constitue un facteur de mauvais pronostic.

Ces éléments influencent le choix de la stratégie thérapeutique de fond qui sera plus agressive.

7. Suivi et évaluations

Le suivi doit être réalisé conjointement par le rhumatologue et par le médecin traitant.

Un suivi étroit et une adaptation rapide du traitement en cas de persistance de l'activité de la PR améliorent le pronostic de la maladie.

Il est recommandé dans le cadre du suivi d'une PR débutante, une évaluation mensuelle puis :

- Tous les 3 à 6 mois lorsque la maladie est contrôlée ou en rémission
- Tous les mois en cas de poussée évolutive ou de modification du traitement de fond

La progression radiologique doit aussi être évaluée :

- Tous les 6 mois, la première année
- Puis, au minimum, tous les ans pendant les 3 à 5 premières années et en cas de changement de stratégie thérapeutique
- Puis, de manière plus espacée

Le bilan du retentissement du handicap fonctionnel peut être évalué par le Health Assessment Questionnaire (HAQ) au moins une fois par an.

De plus, compte tenu de la fréquence de la morbidité cardio-vasculaire associée à la PR, les autres facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être systématiquement et régulièrement recherchés et si possible, corrigés : arrêt du tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité, décroissance d'une corticothérapie.

L'évaluation de la maladie porte principalement sur l'activité de la maladie conditionnant le handicap fonctionnel et les dégâts structuraux ainsi que sur la réponse aux traitements.

Les critères sont :

- Le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses (NAG, NAD)
- L'opinion globale du patient sur son état général, sur l'activité de sa PR, sur son niveau de fatigue et sur l'intensité de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)
- Le caractère inflammatoire de la douleur avec la durée de la raideur matinale (en minutes) et la présence ou non de réveil nocturne
- L'appréciation globale de l'activité par le médecin
- Le retentissement fonctionnel
- La mesure de l'efficacité thérapeutique et de l'activité de la maladie par le DAS 28 (Disease Activity Score28)
- La recherche de manifestations extra-articulaires
- Les paramètres biologiques : VS et la CRP
- La progression radiographique

Nous détaillerons :

→ **Les indices articulaires** :

L'Indice de Ritchie porte sur 53 articulations.

La douleur articulaire (NAD) est évaluée dans chaque articulation entre 0 et 3 :

- 0 équivaut à pas de douleur, 1 : douleur à la palpation, 2 : douleur et sursaut, 3 : sursaut et retrait.

Pour le nombre d'articulations gonflées (NAG), l'indice porte sur 44 articulations, on a alors :

- 0 qui équivaut à une absence de gonflement et 1 : présence d'un gonflement.

→ **Echelle Visuelle Analogique (EVA) :**

C'est une échelle qui permet d'évaluer l'activité de la PR, l'intensité de la douleur, l'état général du patient et sa fatigue.

Elle mesure 100 mm de long, le 0 représente une maladie inactive et le 100, une maladie très active.

Le patient indique lui-même où il situe sa douleur sur cette échelle.

- 0 signifie une absence de douleur : PR inactive
- 100 signifie une douleur très intense : PR très active

→ **Disease Activity Score 28 (DAS28) :**

Le DAS 28 est le score le plus utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR.

Il se fait sur l'analyse des 28 sites articulaires.

Il correspond à une simplification du DAS développé par l'EULAR (ligue européenne contre le rhumatisme) qui reposait sur l'évaluation des 44 articulations pour le NAG et sur 53 sites de l'indice de Ritchie.

Cet indice est reproductible, sensible au changement et permet une bonne appréciation de la réponse aux traitements.

Les résultats sont évalués selon :

- $3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$
 - PR modérément active

- $\text{DAS } 28 > 5,1$
 - PR très active

- $\text{DAS } 28 < 2,6$
 - PR en rémission

- $\text{DAS } 28 \leq 3,2$
 - PR de faible niveau d'activité

→ **Critères de réponse de l'EULAR (European League Against Rheumatism)** :

Ils permettent l'évaluation de la réponse thérapeutique et sont basés sur la variation du score du DAS ou du DAS 28 entre deux mesures et sur le score actuel.

DAS 28 obtenu sous traitement	Amélioration du DAS 28 > 1,2	Amélioration du DAS 28 $0,6 < \text{DAS 28} \leq 1,2$	Amélioration du DAS28 $\leq 0,6$
DAS 28 $\leq 3,2$	Bonne réponse	Réponse modérée	Absence de réponse
$5,1 \geq \text{DAS 28} > 3,2$	Réponse modérée	Réponse modérée	Absence de réponse
DAS 28 > 5,1	Réponse modérée	Absence de réponse	Absence de réponse

→ **Simple Disease Activity Index (SDAI)** :

C'est un outil qui permet de calculer l'activité de la PR en réalisant une somme de 5 paramètres :

- le nombre d'articulations douloureuses (sur 28 articulations testées),
- le nombre d'articulations gonflées
- l'appréciation globale de l'activité par le patient (EVA, de 0 à 10, en cm),
- l'évaluation globale de l'activité par le médecin (EVA, de 0 à 10, en cm),
- le dosage de la CRP (mg /dl).

Le SDAI peut être utilisé pour mesurer la variation de l'activité de la PR en calculant l'amplitude de variation du SDAI entre deux mesures :

- SDAI \leq 11
 - Activité faible
- 11 < SDAI \leq 26
 - Activité modérée
- SDAI > 26
 - Activité élevée
- SDAI \leq 3,3
 - Rémission

Tableau : Évaluation de la variation de l'activité de la PR en fonction du SDAI

Diminution du SDAI sous traitement	De 22 points	entre 10 et 22 points	<10 points
Amélioration de l'activité de la PR	Majeure	Modérée	Absente

→ **Clinical Disease Activity Index (CDAI)** :

Cet indice permet de mesurer l'activité de la maladie et reprend les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP.

Il repose entièrement sur la clinique.

- CDAI > 22
 - Activité élevée

→ **Health Assessment Questionnaire (HAQ)** :

Cet outil a pour objectif d'évaluer l'incapacité fonctionnelle spécifique de la PR.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et sur 8 domaines étudiant l'activité physique.

Pour chacun de ces domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles avec une cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficultés, avec beaucoup de difficultés, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

Pour autant, même si le patient ne rend pas dans les cadres des différents critères détaillés ci-dessus, devant certains signes, il faut évoquer le diagnostic de la PR :

- Une arthrite touchant au moins deux articulations avec un gonflement articulaire (synovite ou épanchement)
- Des douleurs d'horaire inflammatoire
- Une raideur matinale

- Une ténosynovite



8. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est essentiel pour affirmer une PR à partir d'une polyarthrite.

Des facteurs tels que la fièvre, la présence d'anomalies cardiaques, de signes cutanés, digestifs, ophtalmiques, neurologiques, signes touchant la sphère oto-rhino-laryngologique, uro-néphrologiques ou axial peuvent être des signes d'autres diagnostics et donc des facteurs d'élimination du diagnostic d'une PR.

Ce diagnostic différentiel est réalisé grâce à l'aide d'éléments issus de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'examens biologiques :

- Recherche d'anticorps antinucléaires orientant vers une connectivité (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermies)
- Examen du liquide synovial à la recherche d'une arthropathie microcristalline pour éliminer une arthrite infectieuse

- Hémogramme à la recherche d'une leucopénie ou d'une lymphopénie (orientation vers un lupus ou un syndrome de Gougerot-Sjögren) ou d'une thrombopénie orientant vers un lupus
- Protéinurie et hématurie (bandelette urinaire) et créatininémie à la recherche d'une néphropathie
- Radiographie du thorax à la recherche d'une sarcoïdose ou d'une tuberculose
- Dosage ALAT et ASAT (alanine et aspartate amino transférase) (11)

De plus, la positivité du FR peut être observée dans d'autres affections rhumatologiques, notamment au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80 %), du lupus systémique (20 à 30 %), de la sclérodermie systémique (10 à 20 %) ou de la cryoglobulinémie mixte (>90 %).

9. Les principales complications

La douleur naît au niveau des articulations agressées par l'inflammation. Elle est donc présente à différents endroits.

Elle peut se manifester de façon continue, spontanée, ou elle est ravivée dès que l'on touche une articulation enflammée (l'affleurement d'un drap peut suffire).

Au lever, lorsque les articulations sont engourdies (enraidies), la reprise du mouvement est douloureuse, lente et progressive.

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par la possibilité de nombreuses complications liées à l'état inflammatoire permanent qui caractérise cette maladie, ainsi qu'à sa nature auto-immune.

a. Polyarthrite rhumatoïde et maladies cardiovasculaires

L'existence d'une polyarthrite rhumatoïde augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire : infarctus du myocarde, angine de poitrine, thrombophlébite, accident vasculaire cérébral...

Cette complication, due à un état inflammatoire permanent, est la première cause de mortalité chez les personnes qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde.

b. Polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose

Chez les femmes, la polyarthrite rhumatoïde représente un facteur de risque de développer une ostéoporose.

En effet, la densité des os diminue chez les personnes qui souffrent d'inflammation chronique.

c. Les autres complications de la polyarthrite rhumatoïde

Après plusieurs mois, la polyarthrite rhumatoïde peut provoquer des complications qui touchent de nombreux organes.

Ces manifestations s'observent surtout dans les polyarthrites anciennes, où les lésions osseuses sont visibles à la radiographie, et lors desquelles des taux élevés d'auto-anticorps sont mesurés dans le sang.

Ces complications sont diverses :

➤ **Polyarthrite rhumatoïde et syndrome sec**

Sécheresse des yeux et de la bouche.

➤ **Polyarthrite rhumatoïde et nodules rhumatoïdes**

Ces petites bosses dures, non douloureuses, apparaissent le plus souvent au bout de quelques années d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce sont les complications les plus fréquentes.

Rarement présents au début de la maladie, les nodules rhumatoïdes se forment surtout sous la peau des avant-bras et des coudes, parfois sur les doigts où ils sont multiples et petits, ou aux genoux. Ces nodules augmentent ou diminuent lentement de volume au cours de la maladie, voire disparaissent spontanément ou sous l'effet du traitement

Polyarthrite rhumatoïde et vascularite (inflammation vasculaire)

Cette inflammation touche surtout les plus petites artères, parfois les petites veines. La vascularite peut se manifester par des taches autour des ongles, des ulcères de la peau ou des troubles circulatoires importants au niveau des doigts et des orteils.

➤ **Polyarthrite rhumatoïde et complications pulmonaire ou cardiaques :**

Le traitement de fond ou les traitements à base de corticoïdes peuvent augmenter le risque de développer des pneumonies ou une péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

➤ **L'anémie**

C'est une complication fréquente de la polyarthrite rhumatoïde. Sa sévérité est liée à l'activité de la maladie.

➤ **La sclérite**

Correspond à une inflammation de l'enveloppe blanche de l'œil qui guérit lentement.

➤ **Des complications rénales**

Dues au dépôt de protéines dans les reins (amylose) ou aux médicaments.

➤ **Des complications au niveau de la peau**

Coloration rouge vif de la paume des mains (érythème vermillon), coloration jaune des ongles ou phénomène de Raynaud (trouble circulatoire des doigts ou des orteils).(8)

10. Évolution

La PR est une maladie hétérogène d'évolution variable d'un patient à l'autre.

On distingue les formes bénignes dans lesquelles la sévérité est faible avec peu de destructions et de gêne fonctionnelle des formes sévères (10 à 20% des PR) avec une possible atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic vital et des destructions articulaires qui vont entraîner un handicap fonctionnel majeur chez le patient.

Les PR les plus communes sont de sévérité intermédiaires où l'inflammation est chronique et persistante et les destructions articulaires sont plus ou moins importantes.

Dans la PR, on assiste à des périodes où la pathologie s'aggrave et s'étend, ce sont les poussées évolutives qui sont entrecoupées de périodes d'accalmie.

Au cours des premières années, les dommages structuraux sont les plus rapides.

Une PR non traitée va évoluer et aggraver le handicap avec des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles.

L'évolution d'une PR sous traitement est complètement différente, les traitements de fond permettent d'augmenter les chances de rémission.

III. Stratégie actuelle

L'objectif principal du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie, réduire la douleur, prévenir et limiter les destructions articulaires et les pertes de fonctionnalité dans le but d'optimiser la qualité de vie des patients.

Pour cela, une prise en charge globale est nécessaire, elle doit être : médicamenteuse, physique, psychologique, éventuellement chirurgicale, sociale et professionnelle.

Ces mesures sont complémentaires et indissociables et concernent tous les patients ayant une PR.

On distingue deux types de traitements dans la prise en charge médicamenteuse de la PR :

- d'une part les traitements de fond : ils ralentissent l'évolution de la maladie, réduisent l'intensité des crises et leur fréquence et ils limitent le handicap
- d'autre part les traitements de crise : ils soulagent la douleur et l'inflammation et permettent de réduire l'intensité de la crise

Les traitements de fond ont un effet durable mais leur efficacité n'est pas immédiate, le patient doit être informé de ce délai d'action. Du fait de ce délai, ils doivent être associés aux traitements à visée symptomatique durant les premières semaines de la maladie.

L'efficacité du traitement ne commence à être visible qu'après plusieurs semaines et l'évaluation de la réponse est, en général, préconisée à 12 semaines.

Le traitement de fond doit être prescrit sur toute la période où il semble efficace et bien toléré.

La mise en place du traitement doit prendre compte de deux éléments fondamentaux :

- Le bilan initial pré-thérapeutique qui inclut :
 - Nombre d'articulations gonflées (NAG) et nombre d'articulations douloureuses (NAD)
 - Intensité de la douleur
 - Échelle visuelle analogique mesurée par le patient de l'activité de la maladie (EVA globale)
 - Calcul du DAS 284 pour apprécier l'activité de la PR
 - Recherche des manifestations extra-articulaires (exemple : ténosynovites, syndrome de Raynaud, syndrome sec, nodules rhumatoïdes, vascularite)
 - Mesure du handicap fonctionnel par le HAQ5
 - Évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires

- Les facteurs pronostiques :
 - NAD, NAG
 - Intensité du syndrome inflammatoire (VS, CRP)
 - Présence de facteur rhumatoïde
 - Présence d'anticorps anti-CCP
 - Présence d'érosions en imagerie
 - Score du DAS 28 > 3,2
 - Score HAQ 0,5

1. Traitements de fond

Il faudra débiter le traitement de fond le plus précocement possible.

Il existe deux classes majeures de traitement de fond de la PR :

- les traitements de fond dits «**synthétiques**» (sDMARD pour *synthetic modifying antirheumatic drugs*)

- les traitements de fond «**biologiques**» (bDMARD).

Une nouvelle nomenclature propose encore de diviser les traitements synthétiques en traitements «**conventionnels**» (csDMARD) et «**ciblés**» (tsDMARD).

Ces derniers incluent les traitements ciblant les voies de signalisation intracellulaire tels que les inhibiteurs de kinase.

a. Traitements de fond non biologiques

- Traitements conventionnels (csDMARD) :

Le Méthotrexate (MTX) :

Le Méthotrexate est actuellement le traitement de fond prescrit en **première intention** dans la polyarthrite rhumatoïde (sauf dans les cas particulièrement sévères).

Son mécanisme d'action repose donc sur une réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. En effet, il appartient à la famille des antimétabolites, il agit en bloquant l'action de l'acide folique (une vitamine du groupe B indispensable à la synthèse de l'ADN) ce qui inhibe la croissance des cellules de l'organisme, utile dans le traitement de pathologies comportant une prolifération cellulaire anormale, c'est le cas de la PR, dans laquelle il sera utilisé à faible dose. (12)

Cependant, l'un des mécanismes d'action principaux dans la PR implique probablement un effet inhibiteur de la libération d'adénosine, qui aurait ensuite un effet anti-inflammatoire en se liant aux récepteurs A2R et A3R.

Il se présente sous forme de comprimé (IMETH, NOVATREX, METHOTREXATE BELLON), de solution injectable en seringues préremplies (IMETH, METOJECT), de solution injectable en stylos préremplis (METOJECT, NORDIMET), de solution injectable en ampoules (METHOTREXATE BIODIM). Généralement il est administré en injection lorsque la forme orale ne donne pas de résultats suffisants.

Quelle que soit la forme utilisée il doit être administré une fois par semaine et non tous les jours.

Il faut être vigilant que le patient ait bien compris car des prises quotidiennes entraînent un risque de toxicité potentiellement grave.

Les prises doivent être faites toujours le même jour de la semaine.

Une réponse maximale est habituellement obtenue dans les six premiers mois, avec amélioration des symptômes, de la mobilité des articulations et de la qualité de vie. (13)

❖ Posologie :

Une posologie de 7,5 à 15 mg par semaine soit 3 à 6 comprimés (ce sont des comprimés de 2,5mg) par semaine, en une prise est recommandée, ou une injection par semaine si utilisation de la seringue ou du stylo.

❖ Interactions médicamenteuses :

Ce médicament ne doit pas être associé :

- Aux salicylés (lorsque la dose de méthotrexate est supérieure à 15 mg par semaine), aux médicaments contenant du Probenécide, de la Phénylbutazone, du Sulfaméthoxazole et du Triméthoprim : il y aura un risque d'augmentation du risque d'anomalie de la numération formule sanguine,
- À la Phénytoïne : lié au risque de convulsions.

Ce médicament peut interagir avec les pénicillines et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Néanmoins, dans le traitement de la PR la prise d'aspirine ou d'AINS peut être poursuivie, le médecin en tient compte dans sa prescription.

❖ Conseils au patient :

Les comprimés devant être pris une seule fois dans la semaine, il convient de fixer un jour qui convient au mieux au patient, afin qu'il ne l'oublie pas.

Il est recommandé de conseiller au patient une hydratation suffisante (une déshydratation pouvant augmenter la toxicité du méthotrexate).

Suite à des erreurs de prise du Méthotrexate (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire), l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) a rédigé une fiche d'information destinée à informer les patients sur le bon usage de ce médicament.

❖ Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont : l'inflammation de la muqueuse buccale (plaies dans la bouche), une baisse des globules rouges (anémie), des nausées, douleurs abdominales, une perte d'appétit, malaise, fatigue excessive, étourdissements, frissons et fièvre, une diminution de la résistance aux infections, une augmentation des transaminases.

Afin d'aider les patients, mais également les services de soins, dans la prise de ce médicament, nous pouvons conseiller ces exemples de fiches explicatives relatés dans la thèse : « *Entretiens pharmaceutiques d'information destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate : élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine.* »

A l'attention des pharmaciens hospitaliers et des directeurs d'EHPAD pour transmission lors de chaque dispensation

Plusieurs patients sous méthotrexate ont reçu des comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur peut conduire à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

MÉTHOTREXATE
VOIE ORALE
Une prise
1 jour par semaine

- 1** Soyez vigilants et veillez à ce que le médicament soit pris uniquement 1 seule fois dans la semaine (prise unique).
- 2** Il est important de demander au patient le jour habituel de prise de méthotrexate et de l'indiquer dans son dossier, sur la boîte du médicament et sur cette fiche.

A REMPLIR PAR LE SERVICE DE SOINS
(cette fiche est à conserver avec le traitement du patient) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :	Dose par semaine (mg)						
.....							
NOM DU PATIENT :	Nombre de comprimé(s) PAR SEMAINE EN 1 PRISE UNIQUE						
.....							
COCHER LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :							
	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

Si le patient a reçu plus de comprimés qu'il n'aurait dû, prévenez le médecin et arrêtez le traitement.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

1. Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles, réactions hématologiques telles que leucopénie, thrombocytopénie, anémie et pancytopénie. Des décès par surdosage ont été rapportés: ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

2. Traitement recommandé, qui doit être prescrit par le médecin, en cas de surdosage (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit) : le patient peut être pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible du folinate de calcium (et non d'acide folique). La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium. Un surdosage important nécessite une hyperhydratation alcaline afin de limiter sa précipitation et/ou celle de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. L'hémodialyse à haut débit et l'hémodi-perfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Document validé par 03/2016



RECOMMANDATIONS

Précautions à prendre



Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou allaitement.



Conserver à température ambiante.



En cas de voyage, pensez à emporter votre ordonnance et votre traitement en quantité suffisante.



Eviter de vous exposer directement aux rayons du soleil.



Eviter de consommer de manière excessive des boissons contenant de la caféine ou de la théine (café, boissons renfermant caféine, thé noir) et éviter de consommer de l'alcool.



Tenir hors de la portée des enfants.

GRUPEMENT HOSPITALIER EDOUARD HERRIOT
Place d'Arsonval 69437 Lyon cedex 03 France
Renseignements HCL :
0 825 0 825 69 (0,15 €/mn)

- Ne prenez qu'une fois par semaine votre traitement
- Si vous prenez de l'acide folique, la prise se fait 48H après celle de Méthotrexate
- Informez votre médecin en cas de : fièvre, frissons, toux, essoufflement, douleurs dans le bas du dos ou sur le côté, en cas de brûlures urinaire ou de saignements inhabituels
- Il est important de faire tous les examens biologiques que vous a prescrit votre médecin pour un bon suivi de votre traitement

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Références

ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
ANDAR - Service Administratif - Le Scribe, Bâtiment A
- 160 avenue de Fès - 34080 MONTPELLIER
Tél. : 0800 001 159
Site : www.polyarthrite-andar.com

AEP : L'Association Française des Polyarthritiques
9 Rue de Nemours 75011 PARIS
Tél. : 01 400 30 200
Site : www.polyarthrite.org

ANSM - site de Lyon 321, avenue Jean Jaurès
69007 LYON
Tél. : 04.72.76.65.00
Site : www.ansm.fr

Traitement par Méthotrexate dans le cadre de la Polyarthrite Rhumatoïde



Le bon suivi de votre traitement contribue à l'amélioration ou au maintien de votre état de santé.

Imeth® 10 mg cp séc
Imeth® Gé 2,5 mg cp
Méthotrexate Bellon® cp
Novatrex® 2,5 mg cp
Métject® sol inj



vosre santé, notre engagement

Pourquoi prendre le Méthotrexate?

Il vous est prescrit dans le cadre de votre Polyarthrite rhumatoïde. C'est un traitement de fond qui permet de ralentir l'évolution de la maladie et de freiner la destruction des articulations. C'est le traitement de référence de la Polyarthrite Rhumatoïde, il est utilisé depuis 20 ans. Le Méthotrexate est un traitement efficace et souvent bien toléré.

Comment agit-il?

Il lutte contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations.

Comment le prendre?

Pour le Méthotrexate par voie orale, les comprimés se prennent en une seule prise avec un verre d'eau, une fois par semaine et à jour fixe (n'hésitez pas à demander à votre médecin ou à votre pharmacien quel jour convient le mieux).
Pour le Méthotrexate injectable, les injections ont lieu une fois par semaine et vous pouvez les réaliser vous-même.

Que faire en cas d'oubli?

Ne jamais doubler les doses.
Si **oubli inférieur à 24h**, prenez la dose prévue.
Si **oubli supérieur à 24h**, sautez la prise hebdomadaire, sans doubler la dose suivante et sans rattraper la prise un autre jour de la semaine.



www.polyarthrite-andar.com

Les effets indésirables

Le Méthotrexate est souvent bien toléré. Mais il est possible que vous ressentiez des effets indésirables comme les **nausées, diarrhées et inflammation dans la bouche**.
Il peut y avoir des effets indésirables sur le **foie**, des **problèmes infectieux, pulmonaires ou hématologiques**.

Informez votre médecin ou votre pharmacien en cas de : **Toux, essoufflement, fièvre, infection, troubles digestifs.**



Surdosage

Si vous avez pris plus de Méthotrexate que prévu, les symptômes suivants peuvent apparaître : **ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.**

Contactez votre médecin ou un service d'urgence (15) en cas de symptômes.



Pourquoi avoir une surveillance biologique?

Votre médecin vous a prescrit différents examens sanguins pour s'assurer du bon fonctionnement de votre organisme (reins et foie) et pour s'assurer que vous pouvez recevoir et continuer ce traitement.



www.polyarthrite-andar.com

Pourquoi prendre de l'acide folique?
5 mg par semaine d'acide folique (ou Spéciafolidine®) permet de **réduire la fréquence de certains effets indésirables (nausées diarrhées)** induits par le Méthotrexate, sans diminuer son efficacité. La prise d'acide folique se fait **48H après** celle du méthotrexate.

Modalités de prise des comprimés de Méthotrexate

Dose par semaine (mg)	Nombre de comprimé(s) par semaine en une prise unique
10	1
2,5	1

Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di

Il ne faut pas prendre ces comprimés tous les jours.
Ce médicament doit être pris uniquement 1 jour par semaine.

La Sulfasalazine :

La Sulfasalazine (SALAZOPYRINE) peut également être prescrite à la place ou en complément du Méthotrexate.

La Sulfasalazine est un sulfonamide dont le mécanisme d'action anti-inflammatoire dans la PR n'est pas clair, mais implique possiblement aussi l'adénosine 19 et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB).

❖ Posologie :

Elle est administrée en doses progressivement croissantes pour atteindre la posologie usuelle de quatre comprimés (de 500 mg) par jour.

❖ Interactions médicamenteuses :

La Sulfasalazine peut interagir avec les médicaments contenant de la Digoxine, le médecin en tiendra compte lors de ses prescriptions.

❖ Conseils au patient :

Concernant les moments de prises, ces médicaments peuvent être avalés indifféremment par rapport au repas. Nous prévenons le patient qu'une coloration brune des urines peut survenir mais qu'elle ne prête pas à conséquence.

❖ Effets indésirables :

Les effets indésirables de la Sulfasalazine sont surtout digestifs : nausées et digestion difficile. Certains patients ne la tolèrent pas et développent des réactions d'hypersensibilité, parfois une diminution de la fécondité chez l'homme peut être observée.

Le Léflunomide et l'Aziathioprine :

De plus, peuvent également être utilisés : les « immunosuppresseurs » qui sont des substances qui diminuent l'activité du système immunitaire.

Ils seront utilisés quand le Méthotrexate n'est pas suffisamment efficace.

Seront utilisés le Leflunomide (ARAVA) ainsi que que l'Azathioprine (IMUREL).

Concernant le Léflunomide, il aura un effet anti-rhumatismal d'action lente, et sera utilisé dans le traitement de fond de la PR.

Le **Léflunomide (ARAVA)** est un inhibiteur sélectif de la synthèse des pyrimidines, qui prévient l'expansion des lymphocytes, la pyrimidine étant utilisée par ceux-ci en quantité importante lors de leur prolifération.

D'autres mécanismes anti- inflammatoires sont également retrouvés.

❖ Posologie :

Le traitement débutera par 100 mg par jour pendant trois jours, puis le traitement d'entretien sera de 10 à 20 mg par jour.

❖ Interaction médicamenteuse :

Il faudra être vigilant en cas de remplacement de ce médicament par un autre traitement de fond de la PA, notamment les antipaludiques utilisés dans ce type d'affection, ou encore l'Azathioprine, le médecin devra prendre des précautions particulières.

De plus, un composé issu du Léflunomide persiste très longtemps dans le sang et pourrait donc provoquer des effets indésirables même après l'arrêt du traitement.

La prise de charbon actif ou de médicaments contenant de la cholestyramine diminue fortement l'activité du médicament.

❖ Conseils au patient :

Il peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

L'effet du médicament est lent à apparaître, un délai de 4 à 6 semaines sera nécessaire pour juger de son efficacité.

❖ Effets indésirables :

Fréquemment il est observé : des troubles digestifs ou des maux de tête.

Il peut parfois provoquer une perte de poids ou une diminution de la sensibilité des doigts et des pieds.

Il expose à un risque de malformations pour le fœtus en cas de traitement de la mère mais aussi du père.

L'azathioprine (IMUREL) va diminuer les réactions de défense et de rejet de l'organisme vis-à-vis des corps étrangers.

❖ Posologie :

La posologie est strictement individuelle, sachant qu'il existe des comprimés de 25 mg ainsi que de 50 mg.

❖ Interactions médicamenteuses :

L'utilisation des vaccins vivants sera déconseillé, il est de plus nécessaire d'informer son médecin lors de la prise d'Allopurinol ou de Ciclosporine.

❖ Conseils au patient :

Lors de traitement par Azathioprine, il est recommandé d'éviter les expositions prolongées au soleil, d'appliquer un écran solaire total (FPS 50+) sur les zones de peau exposées, et de faire pratiquer une surveillance dermatologique annuelle, en effet, il expose à un risque plus élevé de cancer de la peau.

Le médicament doit être pris au cours des repas afin de limiter les troubles digestifs.

Il faudra essayer au maximum de conserver le pelliculage des comprimés intact, afin d'éviter le contact avec les mains. Il sera de plus, recommandé de se laver les mains après utilisation.

❖ Effets indésirables :

Des anomalies réversibles de la numération formule sanguine pourront être retrouvées telles qu' une baisse du taux des globules ou des plaquettes dans le sang. Des analyses de sang sont prescrites à intervalles réguliers pour s'assurer de l'absence d'anomalie.

Des nausées peuvent apparaître, elles seront limitées en prenant les comprimés au cours des repas. Ce risque impose une contraception efficace pendant tout le traitement et après le traitement (pendant une période variable à voir avec le médecin). Il est formellement contre-indiqué dans l'allaitement.

Les antipaludiques :

Les antipaludiques de synthèse sont également utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde.

En effet, certains antipaludiques, comme la **Chloroquine NIVAQUINE** ainsi que **l'Hydrochloroquine PLAQUENIL**, ayant des propriétés anti-inflammatoires ont longtemps été mises à profit dans le traitement de la PR.

Ils réduisent ainsi les symptômes de la maladie mais en revanche, ne préviennent pas la destruction articulaire.

Aujourd'hui, leur emploi est plus limité, ils sont essentiellement utilisés dans le traitement des formes débutantes et peu actives, en association avec le Méthotrexate ou la Sulfasalazine.

La chloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité, ni pendant l'allaitement. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, des éruptions cutanées, des bourdonnements d'oreille et des vertiges. Il existe un risque d'effet indésirable au niveau de la rétine (rétinopathie) qui impose un examen régulier des yeux.(14)

b. Traitements de fond biologiques

De nouveaux traitements ont ensuite été mis en place, ce sont les biothérapies, également appelés médicaments « biologiques » ou « bDMARD ».

Elles sont reconnues comme des traitements efficaces pour soigner la PR.

Elles entrent dans le cadre des traitements de fond et peuvent être utilisées en première intention en cas de signes de sévérité par exemple.

Ce sont majoritairement des anticorps qui vont bloquer l'évolution de l'inflammation.

Ils peuvent réduire les défenses de l'organisme contre les infections, et leur utilisation peut entraîner des infections graves. Avant la mise en route du traitement par ces médicaments, un bilan préalable est effectué pour dépister une éventuelle infection, notamment une tuberculose active ou latente.

Nous nous intéresserons d'avantage au rôle des voies intra-cellulaires de signalisation ainsi que l'action des médicaments pouvant agir sur ces dernières :

- 1) Lorsqu'un ligand se fixe sur un récepteur membranaire, il produit une modification de sa conformation aboutissant à la phosphorylation du récepteur ou d'une enzyme associée à ce récepteur.
- 2) Cette phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes, les protéines kinases qui activent à leur tour, les facteurs de transcription.

Ceux-ci régulent la synthèse protéique en agissant sur le promoteur des gènes.

Les principales voies de signalisation impliquées dans l'inflammation sont :

- NFκB,
- la voie des MAP-kinases,
- la voie de la phospho-inositide PI-3 kinase

- et la **voie JAK/STAT**.

Ces différentes voies de signalisation contrôlent la synthèse de protéines participant à l'inflammation de la synoviale et à la destruction articulaire.

Elles régulent l'activation des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, de l'angiogénèse, du recrutement cellulaire (molécules d'adhésion, chimiokines) ou des métalloprotéinases.

Les anomalies précises sur ces voies de signalisation ne sont pas actuellement parfaitement identifiées dans la PR. **(15)**

- *Les anti-Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF α) :*

Le facteur de nécrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor* : TNF) est l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures impliquée dans la pathophysiologie de la PR.

Contrairement aux autres, **l'Étanercept (Enbrel)** n'est pas un anticorps monoclonal, mais un récepteur soluble du TNF qui inhibe compétitivement la liaison du TNF à ses récepteurs de surface.

- **L'Infliximab (Remicade)** est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin.
- **L'Adalimumab (Humira)** et le **Golimumab (Simponi)** sont des anticorps monoclonaux complètement humanisés.
- Le **Certolizumab (Cimzia)** est une molécule recombinante pégylée, composée de la fraction de liaison à l'anti- gène (Fab), mais sans domaine Fc.

Ce sont les premiers médicaments biologiques développés et commercialisés dans le traitement de la PR.

Ils représentent une avancée majeure pour la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

Ces médicaments inactivent les Tumor Necrosis Factor α (TNF α), cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la réponse inflammatoire et la destruction articulaire et jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de la PR.

Leur efficacité est supérieure à celle du Méthotrexate.

Il n'y a pas de hiérarchie de ces molécules fondée sur l'efficacité, le choix se fera en fonction des données de tolérance et des caractéristiques du patient.

Seront donc retrouvés dans cette classe : Adalimumab (HUMIRA), Certozulimab (CIMZIA), infliximab (REMICADE), Golimumab (SIMPONI), Étanercept (ENBREL).

Ils seront utilisés en association avec le Méthotrexate ou un autre traitement de fond lorsque la PR est particulièrement sévère, ou lorsqu'elle continue à évoluer malgré un traitement de fond classique.

Avant la mise en route du traitement, un bilan dentaire sera effectué afin dépister une infection des dents qui pourrait se compliquer en infection plus grave des valves du cœur.

Les anti-TNF sont administrés par injections, soit intraveineuse à l'hôpital de jour, soit sous-cutanée (par une infirmière ou le patient lui-même).

Les patients sont suivis régulièrement pour dépister au plus tôt d'éventuelles infections.

Le patient devra rester vigilant à tous signes d'infection et devra prévenir au plus vite son médecin en cas de : fièvre (même peu élevée) ou perte de poids (même modérée). En effet, une infection négligée peut avoir des conséquences extrêmement graves chez les personnes qui reçoivent des anti-TNF.

Il existe une augmentation du risque de certains cancers (lymphomes) lié à l'utilisation de ces médicaments, néanmoins, ce risque d'avoir un lymphome reste faible.

Pour les patients traités par anti-TNF alpha, une surveillance des patients doit comprendre :

- Sur le plan clinique : la recherche d'événements indésirables notamment infectieux. La présence d'un syndrome infectieux doit faire arrêter momentanément le traitement par anti-TNF alpha. Dans ce cas, un avis spécialisé en rhumatologie est recommandé.
- Sur le plan biologique : un hémogramme et un dosage des transaminases : à 1 mois, à 3 mois, puis tous les 3 mois pour l'Étanercept et l'Adalimumab, et lors de chaque perfusion pour l'Infliximab.

L'objectif thérapeutique est la réponse EULAR.

En cas de non-réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF alpha et de modifier la stratégie thérapeutique.

- *Autres traitements biologiques :*

- **Les anti-Interleukines (anti-IL1 et Anti-IL6)**

Les interleukines sont des cytokines pro-inflammatoires.

Le **Tocilizumab (ROACTEMRA)** et **Sarilumab (KEVZARA)** sont des anticorps monoclonaux humanisés antirécepteur de l'IL-6.

Ils bloquent l'action l'IL 6, une protéine qui joue un rôle important dans l'inflammation et qui est présente à des taux élevés chez les patients atteints de PR.

Ils sont utilisés, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond (classique ou anti-TNF). Ils peuvent être utilisés seuls dans certains cas.

Ils sont administrés par voie intraveineuse (uniquement à l'hôpital) ou par voie sous-cutanée.

En raison de leur mécanisme d'action, le Tocilizumab et le Sarilumab (KEVZARA) exposent à un risque d'infection qui peuvent passer inaperçues. Les autres principaux effets indésirables sont une hyperlipidémie, des perforations digestives, une baisse des globules blancs et des atteintes hépatiques. L'administration de ces médicaments doit être surveillée du fait du risque de réaction allergique, rare mais potentiellement grave.

L'Anakinra (KINERET) neutralise l'activité de l'IL 1 en se liant à son récepteur, permettant ainsi de réduire l'inflammation, l'IL-1 étant un médiateur de l'inflammation ayant plusieurs effets comme la dégradation du cartilage, ou la stimulation de la résorption osseuse, mais dont les effets dans la PR semblent moindres que les autres traitements de fond biologiques. Il est peu utilisé à l'heure actuelle. **(16)**

C'est un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la PR, lorsque le Méthotrexate aux doses maximales est suffisant et que les autres traitements ne conviennent pas. Il est administré par voie sous-cutanée en une injection quotidienne, si possible à la même

heure. Il peut provoquer des réactions allergiques.

➤ **Les anti-lymphocytes**

Les lymphocytes T et B sont les acteurs principaux de la réaction inflammatoire et du processus auto-immun.

L'Abatacept (ORENCIA) cible les lymphocytes T à travers les récepteurs CD80/CD8 et empêche ainsi leur activation.

C'est une protéine de fusion soluble qui se lie à des molécules costimulatrices (CD 80 et CD 86) sur les cellules présentatrices d'antigènes, inhibant ainsi la stimulation des lymphocytes T.

Il est utilisé, en association au Méthotrexate en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond classique ou d'emblée dans les formes sévères et évolutives de la maladie.

Il sera administré en injections hebdomadaires, soit par voie intraveineuse (à l'hôpital), soit par voie sous-cutanée (par une infirmière ou le patient lui-même).

En raison d'un risque de réaction allergique, la première injection sous-cutanée doit être réalisée dans une structure de soins adaptée. Comme les agents anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection et nécessite les mêmes mesures de précaution.

Le **Rituximab (MABTHERA)** est dirigé contre les CD 20 des lymphocytes B et induit ainsi une cytopénie spécifique de cette lignée. C'est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui cible la molécule de surface CD20, présente sur les cellules B et entraînant leur lyse.

Il est réservé, en association au Méthotrexate, aux adultes chez qui les traitements de fond précédemment prescrits (dont au moins un anti-TNF) n'ont pas réussi à ralentir la progression de la maladie.

Il se présente sous forme de solution pour perfusion et est administré à l'hôpital.

Comme les anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection, parfois gravissime, et nécessite les mêmes mesures de précaution. Des cas de réactions cutanées graves ont été rapportés avec le Rituximab. La survenue d'une éruption cutanée nécessite l'arrêt du traitement.

Des réactivations du virus de l'hépatite B ont également été observées, un dépistage de l'hépatite B est recommandé avant de débiter le traitement.

Les biothérapies représentent un réel bénéfice pour soigner la PR mais leur utilisation n'est pas sans risque (risque infectieux surtout).

D'où l'importance de transmettre aux patients les connaissances nécessaires au bon usage de leur traitement et dans des conditions d'hygiène et de sécurité.

Il est important que le patient en comprenne l'intérêt, qu'il sache quand et comment l'utiliser, qu'il parvienne à gérer les effets secondaires potentiels, qu'il reconnaisse les situations d'urgences et qu'il prenne les décisions adéquates en fonction du risque infectieux (opérations chirurgicales, voyage, fièvre), il y gagnera ainsi en autonomie.

Lors de la délivrance de la biothérapie, il faut informer le patient sur le risque accru d'infection et lui conseiller :

- de signaler rapidement à son médecin tout signe d'infection,
- de ne pas prendre son traitement en cas d'infection en cours,
- de prévenir en cas d'intervention chirurgicale ou d'extraction dentaire,
- d'informer tout professionnel de santé de la prise de la biothérapie.

Les vaccins sont possibles et même recommandés pour prévenir le risque infectieux.

Seuls les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.

Par mesure de prudence, une contraception efficace doit systématiquement être associée au traitement.

Il est également important de rappeler au patient de bien anticiper ses voyages à l'étranger et de respecter les conditions de conservation de ses médicaments.

Enfin, il est recommandé de conseiller aux patients traités par biothérapie sous-cutanée, de varier les sites d'injections afin de limiter les réactions aux sites d'injection.

2. Les traitements de la crise

a. Point sur les antalgiques

L'OMS a classé les antalgiques en trois paliers en fonction de leur efficacité.

- Palier I :

Antalgiques non opioïdes tel que le Paracétamol pour les douleurs d'intensité légère à modérée.

Les AINS et l'aspirine sont aussi classés dans le palier I.

- Palier II :

Antalgiques opioïdes faibles pour les douleurs d'intensité modérée à sévère.

Ce sont des dérivés morphiniques.

Ils sont le plus souvent en association avec une molécule de palier I (Paracétamol).

Comme molécules, on peut retrouver la Codéine, le Tramadol, l'Opium et la Dihydrocodéine.

- Palier III :

Antalgiques opioïdes forts.

Ce sont les morphiniques pour les douleurs intenses.

On distingue les agonistes morphiniques purs (Morphine), les agonistes partiels (Buprénorphine) et les agonistes-antagonistes (Nalbuphine).

En raison de leur propriété antagoniste, ces deux derniers ne doivent jamais être associés à des agonistes purs.

Pour soulager la douleur de la PR, les antalgiques de niveau I ou II sont les plus utilisés.

Les paliers deux et trois ne doivent jamais être associés : il y a un risque de majoration des effets indésirables morphiniques (contre-indication absolue).

Le recours aux antalgiques de palier III est exceptionnel.

b. Point sur la corticothérapie

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la Prednisone ou ses dérivés est toujours recommandée.

Il est fortement recommandé d'utiliser, sur la durée la plus courte, la posologie minimale efficace qui peut être au maximum :

→ en attendant l'efficacité d'un traitement de fond ou en cas de survenue d'une poussée : 0,2 mg/kg et par jour ;

→ en cas de traitement au long cours : 0,15 mg/kg et par jour ;

→ en cas de manifestations cliniques extra-articulaires systémiques : 0,5 à 1mg/kg par jour.

Il est recommandé de toujours envisager une réduction progressive de la posologie de la corticothérapie, avec comme objectif un sevrage complet.

La durée de la corticothérapie doit être de 2 à 6 mois au maximum.

En cas de corticodépendance, qui peut être définie comme une impossibilité de diminuer la posologie sans réactivation de la maladie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone, il est fortement recommandé d'envisager une modification du traitement de fond pour permettre la réduction de cette corticothérapie.

3. Place des traitements non médicamenteux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge globale où les interventions thérapeutiques non médicamenteuses doivent être systématiquement envisagées quels que soient l'activité ou le stade d'évolution de la maladie.

Elles sont complémentaires des traitements médicamenteux ou chirurgicaux et ne s'y substituent pas.

Les différentes interventions thérapeutiques non médicamenteuses dans le cadre de la PR sont multiples :

- traitements physiques : kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie ;
- réadaptation et notamment aménagement de l'environnement ;
- éducation thérapeutique du patient et interventions psychologiques : c'est le sujet de cette thèse
- autres interventions, notamment diététiques.

L'examen clinique détaillé et la collaboration médicale pluridisciplinaire permettent de définir les objectifs et les indications thérapeutiques non médicamenteuses et de suivre les bénéfices obtenus par le traitement.

Il existe des injections locales utilisées en cas d'inflammation persistante d'une ou deux articulations et ce, malgré le traitement général globalement efficace.

Il en existe deux types :

➤ Les synoviorthèses isotopiques :

Elles consistent en l'injection intra articulaire d'un isotope radioactif qui va détruire la synoviale pathologique.

Ces injections sont systématiquement réalisées en association avec un corticoïde pour limiter le risque inflammatoire immédiat.

Elles sont principalement réalisées en seconde intention, lorsque les injections de corticoïdes se sont avérées insuffisantes et à un stade où les lésions radiologiques sont absentes ou modérées.

➤ Les infiltrations corticoïdes retards intra ou péri-articulaires :

Elles sont d'une grande efficacité mais qui ne durent pas.

L'hexacétonide de Triamcinolone est à privilégier pour les injections intra articulaires pour sa plus longue durée d'action.

Pour parvenir à contrôler au mieux l'activité de la PR et en réduire les conséquences, l'HAS recommande une prise en charge globale et multidisciplinaire.

Cette prise en charge concerne tous les patients et doit être systématiquement envisagée lors de l'élaboration du projet thérapeutique quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Dans ce contexte, l'HAS a publié en 2007 une série de critères de qualité pour permettre à tous les patients atteints de PR d'accéder à une prise en charge thérapeutique, sociale, professionnelle, coordonnée et adaptée, et ainsi d'améliorer les pratiques.

Ces objectifs sont d'intégrer des interventions non médicamenteuses personnalisées dans le projet thérapeutique, même en dehors des traitements post-chirurgicaux :

- D'améliorer la coordination de la prise en charge pluridisciplinaire
- De délivrer l'information et de favoriser le recours à l'ETP
- De favoriser l'activité physique du patient
- De personnaliser la prise en charge sociale et professionnelle

Du point de vue de ces critères, la transmission d'informations au patient, les interventions non médicamenteuses et l'ETP constituent un enjeu majeur pour améliorer la prise en charge.

Ces interventions sont complémentaires des traitements médicamenteux ou chirurgicaux et ne s'y substituent pas.

Elles comprennent :

- la kinésithérapie,
- l'ergothérapie,
- les interventions éducatives, psychologiques, diététiques
- et l'acupuncture.

Les modalités thérapeutiques sont variables en fonction de l'activité, du stade de la maladie et des objectifs thérapeutiques définis.

Points clés

Les activités physiques dynamiques et aérobies sont recommandées

L'éducation thérapeutique du patient est recommandée

La prise en charge non médicamenteuse nécessite souvent l'intervention de nombreux professionnels, si possible coordonnée par le médecin de médecine physique et de réadaptation, en collaboration avec le médecin traitant et le spécialiste en rhumatologie

4. Protocoles de traitement

a. Stratégie thérapeutique de première intention

- Si la PR est PR active sans signe de sévérité :

En l'absence de contre-indication :

→ **Méthotrexate (MTX) *per os*** en première intention

Dose initiale : 10 mg/semaine à adapter en fonction du patient.

Toujours associé à une supplémentation en folates.

Posologie progressivement croissante : toutes les 4 à 8 semaines en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique mesurée par le DAS 28.

Dose maximale : 25 mg par semaine

Si contre-indication :

→ **Léflunomide** : 20 mg par jour (pas de dose de charge)

ou

→ **Sulfasalazine** : 1 g par jour puis augmenter par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 g par jour

Si intolérance ou insuffisance de réponse :

→ **Méthotrexate forme parentérale (IM,SC)**

S'y ajoute plus ou moins de gestes locaux (infiltrations).

Une prescription de corticoïdes sera toujours associée, la dose minimale efficace ne pourra dépasser 10 mg/j ou 0,15 mg/kg de Prednisone *per os* ou équivalent.

- Si PR active sévère d'emblée :

Signes de sévérité :

- HAQ > 0,5
- Ou lésions structurales à l'imagerie
- Ou manifestations systémiques (autres que ténosynovites)

Une association de traitements de fond est préconisée :

→ Infliximab ou Étanercept ou Adalimumab + MTX

ou

→ MTX + Sulfasalazine + Hydroxychloro-quine + corticoïdes

Auxquels s'ajoutera comme précédemment une prescription de corticoïdes.

L'objectifs du traitement de fond sera :

- Obtenir un faible niveau d'activité de la maladie (par exemple un score de DAS 28 inférieur à 3,2) stable dans le temps, et si possible une rémission clinique (tel un score de DAS 28 inférieur à 2,6) stable dans le temps.
- La prévention et le contrôle des lésions structurales (absence de progression des lésions radiologiques existantes ou absence de survenue de nouvelles lésions).
- Le contrôle de la douleur, l'amélioration ou la stabilisation du handicap fonctionnel, la limitation des conséquences psychosociales et la préservation de la qualité de vie du patient et de l'espérance de vie.
- La limitation de l'effet délétère des traitements.

S'il y a survenue d'événement(s) indésirable(s) ou intercurrent(s) jugés(s) incompatible(s) avec la poursuite du traitement ou en cas d'insuffisance d'efficacité clinique ou structurale alors il faudra changer le traitement de fond.

L'efficacité clinique doit se juger sur des critères d'activité :

- Critères d'activité cliniques : (NAG, NAD), la durée de la raideur matinale, le niveau global d'activité évalué par le patient (EVA) et le niveau global d'activité évalué par le médecin
- Critères biologiques : VS, protéine C réactive (CRP)

Afin d'évaluer une insuffisance d'efficacité clinique et structurale nous pourrions nous baser sur :

- Soit une absence de réponse primaire après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse EULAR :

DAS 28 > 5,1 et une variation du DAS 28 < 1,2 ou un DAS 28 < 5,1 et une variation du DAS 28 < 0,6.

- Soit une réponse modérée après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, et selon les critères de réponse EULAR :

DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et une variation du DAS 28 > 0,6 ;
DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS 28 entre 0,6 et 1,2 mais jugée insuffisante par le patient et le médecin, par exemple du fait de critères d'activité clinique associés (durée de la raideur matinale, douleur, atteinte des pieds et chevilles non comptabilisée dans le calcul du DAS 28, manifestations extra-articulaires).

- Soit un échappement thérapeutique après une réponse clinique initiale, défini par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de deux consultations de 1 à 3 mois d'intervalle.
- Soit l'impossibilité de réduire une corticothérapie associée à une posologie acceptable quant au rapport bénéfice/risque individuel (par exemple de 0,1 à 0,15 mg/kg/j).

- L'insuffisance d'efficacité structurale peut correspondre à une progression de lésions existantes ou à la survenue de nouvelles lésions (érosions, pincements articulaires) évaluées en comparant des radiographies standard.

b. Stratégie thérapeutique de deuxième intention : cas 1

Pour un patient sous MTX, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois :

○ La PR est active, ou évolutive :

- Soit avec un score de DAS 28 > 5,1
- Soit avec un score de DAS 28 > 3,2 et une corticodépendance
- Soit avec la présence ou la progression des lésions structurales à l'imagerie

→ MTX associé à anti-TNF Alpha2 ou Adalimumab ou Étanercept

Si CI aux anti-TNF alpha :

→ Association traitement de fond : MTX associé à sulfasalazine ou à ciclosporine ou à sulfasalazine et à hydroxychloroquine ou à léflunomide ou aux sels d'or

ou

→ MTX associé à rituximab ou à abatacept ou à anakinra

Si intolérance MTX :

→ Anti-TNF alpha en monothérapie Étanercept, adalimumab, pas pour infliximab

ou

→ Anti-TNF alpha associé à un autre traitement de fond que MTX

Par exemple : léflunomide ou sulfasalazine ou azathioprine ou hydroxychloroquine

- PR active peu évolutive avec un score de DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et sans signe de progression radiologique structurale, ni de corticodépendance :

Traitement de fond en monothérapie :

→ Léflunomide ou sulfasalazine

Ou

→ Association de traitements de fond : MTX associé à : sulfasalazine ou à ciclosporine ou à sulfasalazine et à hydroxychloroquine ou à léflunomide ou aux sels d'or

Si échec :

→ Anti- alpha en monothérapie Étanercept, adalimumab, pas pour infliximab

Ou

→ MTX associé à anti-TNF alpha ou adalimumab ou étanercept ou infliximab

Si échec :

→ MTX associé à anti-TNF alpha ou adalimumab ou étanercept ou infliximab

Ou

→ Anti-TNF alpha en monothérapie Étanercept, adalimumab, pas pour infliximab

Si échec :

→ MTX associé à anti-TNF alpha ou adalimumab ou étanercept ou infliximab

Ou

→ MTX associé à anti-TNF alpha ou adalimumab ou étanercept ou infliximab

c. Stratégie thérapeutique de deuxième intention : cas 2

Pour un patient sous léflunomine ou sulfasalazine, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois :

- Si PR active peu évolutive avec un score de DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et sans signe de progression radiologique structurale, ni de corticodépendance :

→ MTX à la dose efficace tolérée insuffisante pendant au moins 3 mois, se reporter aux pages précédentes

Si intolérance MTX :

→ Traitement de fond en monothérapie Léflunomide ou sulfasalazine

Ou

→ Anti-TNF alpha en monothérapie Étanercept, adalimumab, pas pour infliximab

Ou

→ Anti-TNF alpha associé à un autre TT de fond que MTX

Par exemple : Léflunomide ou Sulfasalazine ou Azathioprine ou Hydroxychloroquine

○ La PR est active, ou évolutive :

- soit avec un score de DAS 28 > 5,1
- soit avec un score de DAS 28 > 3,2 et une corticodépendance
- soit avec la présence ou la progression des lésions structurales à l'imagerie

→ MTX associé à anti-TNF alpha

Si intolérance MTX :

→ Anti-TNF alpha en monothérapie

Ou

→ Anti-TNF alpha associé à un autre TT de fond que MTX

d. Stratégie thérapeutique de deuxième intention : cas 3

Patient en échec thérapeutique sous anti-TNF alpha en association à un traitement de fond (MTX ou autre) :

Si le patient est sous MTX → possibilité d'augmenter la posologie de MTX

Si la patient est sous infliximab → possibilité d'augmenter la posologie d'infliximab

Si échec :

→ Deuxième anti-TNF alpha en association à un TT de fond conseillé à MTX ou à léflunomide ou à azathioprine ou à sulfasalazine ou à hydroxychloroquine

En alternative et si CI, intolérance anti-TNF alpha :

→ MTX associé à rituximab ou abatacept

Si échec :

→ MTX associé à rituximab ou abatacept conseillé

En alternative :

→ Troisième anti-TNF alpha en association à un TT de fond conseillé à MTX ou à léflunomide ou azathioprine ou sulfasalazine ou hydroxychloroquine

e. Stratégie thérapeutique de deuxième intention : cas 4

PR avec un faible niveau d'activité :

- Patient avec une PR de faible niveau d'activité, en rémission, DAS 28 < 3,2 ou DAS 28 < 2,6 et une absence de progression structurale
 - Réduire progressivement les AINS et la corticothérapie
- PR toujours en rémission

→ Réduction progressive de la posologie du traitement de fond ou de la biothérapie, suivi sur 6 à 12 mois

- PR toujours en rémission DAS 28 < 3,2 ou DAS 28 < 2,6 et absence de progression structurale (si non : voir précédent)

→ Possibilité d'envisager un arrêt d'un ou des traitements de fond ou de la biothérapie

En cas d'arrêt : le patient sera informé du risque de récurrence. (17)

IV. Innovation dans la prise en charge

- Traitement synthétique ciblé (tsDMARD) :

C'est la recherche sur la voie intracellulaire qui a été retenue dans le but de développer de nouveaux médicaments dans la prise en charge de la PR qui agissent directement au cœur même des cellules, en espérant faire mieux que les médicaments déjà sur le marché ayant une action sur la voie extracellulaire.

Une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de la PR est donc arrivée sur le marché :

→ les inhibiteurs de la voie JAK (Janus Kinase)

C'est grâce à un mécanisme d'action innovant que les laboratoires Lilly et Pfizer ont développé deux nouvelles molécules appartenant à cette classe médicamenteuse qui sont respectivement :

- Olumiant (baracitinib)
- Xeljanz (Tofacitinib)

Un inhibiteur de kinase va inhiber une ou plusieurs kinases intervenant dans une voies d'activation cellulaire, ici ce sera des anti-JAK agissant sur le système JAK-STAT.

Cette voie de signalisation intra cellulaire est impliquée dans l'activation et la polarisation des macrophages.

En effet, le système JAK/STAT agit comme facteur de transcription permettant la mise en action des gènes impliqués dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1, IL12) ayant un rôle dans dans la symptomatologie de la PR.

1. Tofacitinib (XELJANZ) :

C'est l'un des premiers anti JAK utilisés.

Il inhibe les enzymes tyrosines kinases JAK 3 et JAK1 et en moindre mesure JAK 2.

Il possède également une action indirecte sur des cytokines JAK indépendantes comme le TNF alpha dont la production est sous l'influence de l'IL6.

Il bloque notamment la transmission des signaux par les récepteurs de certaines cytokines participant normalement à l'activation, la prolifération et la fonction des lymphocytes, ainsi qu'à d'autres activités inflammatoires, provoquant une modulation de différents aspects de la réponse immunitaire.

La FDA puis l'EMA ont donné accord pour sa mise sur le marché en France en 2017.

Des études cliniques de phase 2 montrent que le Tofacitinib a entraîné une réponse ARC 20 chez 64 à 96% des patients à des posologies allant de 1 à 30 mg deux fois par jour.

Des études de phase 3 versus placebo montrent une supériorité de l'association Tofacitinib-Méthotrexate par rapport au Méthotrexate seul chez des patients en réponse inadéquate ou intolérant à au moins un anti-TNF (étude ORAL-Step).

De plus, une supériorité clinique est également démontrée lorsque le Tofacitinib est en association aux DMARDs conventionnels chez les patients insuffisamment répondeurs aux DMARDs conventionnels ou biologiques seuls (étude ORAL-Sync).

Également, on retrouve une supériorité du Tofacitinib versus Adalimumab chez les patients ayant une PR en réponse inadéquate au MTX.

Réponse ARC 20 à S24 sous Tofacitinib à 51,5% sous 5 mg, 52,6% sous 10 mg, 47,2% sous Adalimumab contre 28,3% avec le placebo, ces réponses se maintenant à m12.

Tous ces résultats mettent en évidence la supériorité du Tofacitinib en 2 prises par jour à 5 ou 10 mg contre placebo, mais également une efficacité comparable voir supérieure à celle de l'Adalimumab (étude ORAL-Standard).

Il a été étudié sans Méthotrexate associé, versus placebo, dans l'étude ORAL-Solo où à 3 mois un plus grand pourcentage de patients sous Tofacitinib atteint un ARC 20 (59,8% sous 5 mg, 65,7% sous 10 mg) comparé au placebo (26,7%).

Enfin, l'étude ORAL-Start effectuée chez les patients n'ayant pas reçu de MTX ou à dose infra-thérapeutique constate la supériorité significative à 6 mois du Tofacitinib en monothérapie (5 ou 10 mg deux fois par jour) par rapport au Méthotrexate (jusqu'à 20 mg) en ce qui concerne l'efficacité clinique et la progression radiographique.

❖ Posologie :

Le Tofacitinib est disponible sous forme de comprimé de 5mg.

La posologie recommandée est de 2 comprimés par jour, réduite à 1 par jour en cas d'insuffisance rénale sévère (CL créatinine inférieure à 30 mL/min) ou d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

❖ Pharmacocinétique (PK) :

Le profil PK du Tofacitinib est caractérisé par une absorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 1 heure), une élimination rapide (demi-vie d'environ 3 heures) et des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition systémique.

Les mécanismes de clairance de Tofacitinib sont à environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale.

Le métabolisme du Tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19.

Il n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des CYPs.

En raison de l'inflammation chronique, l'activité enzymatique des enzymes du CYP est réduite chez les patients atteints de PR.

Chez les patients atteints de PR, la clairance orale de Tofacitinib ne varie pas avec le temps, ce qui indique donc que le traitement avec Tofacitinib ne normalise pas l'activité de l'enzyme CYP.

Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en 24-48 heures, avec une accumulation négligeable après deux administrations par jour.

L'administration concomitante du médicament avec un repas riche en graisse entraîne une diminution de la Cmax (concentration maximale).

Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au Tofacitinib. (18)

❖ Interactions médicamenteuses :

Le Tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, il sera possible qu'il interagisse avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4.

Son exposition sera donc augmentée en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant tel que le kétoconazole, le tacrolimus ou la ciclosporine ou lorsque l'administration concomitante d'un ou plusieurs médicaments entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 et puissante du CYP2C19 comme par exemple avec le fluconazole.

À l'inverse elle sera diminuée lors de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP comme la rifampicine par exemple.

❖ Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables du Tofacitinib sont :

- Rhume le plus fréquemment, parfois pneumonie, grippe,
- des diarrhées,

- céphalées,
- une incidence accrue des infections (respiratoires hautes et urinaires) avec très peu d'infections opportunistes.

Toutefois une étude récente évoque un sur-risque d'infections fongiques en cas d'utilisation prolongée. (19)

Sur le plan biologique, il a été constaté :

- des neutropénies, souvent minimales,
- l'augmentation dose-dépendante du taux de LDL cholestérol.

Tous les effets indésirables répertoriés lors des différentes études restent cependant tolérables et proches des biothérapies, sauf les zoonoses qui sont deux fois plus fréquentes que sous biothérapies.

En effet, dans l'étude ORAL-Start, il a été observé plus de zoonoses sous Tofacitinib que sous MTX.

5 cancers sur 770 patients sous Tofacitinib (dont 3 cas de lymphomes) contre un sur 186 patients sous MTX, et plus d'élévation de la créatinine et plus d'hypercholestérolémie (LDLc et HDLc) sous Tofacitinib que sous MTX.

❖ Contre-indications :

Il est contre indiqué dans les insuffisances hépatiques sévères, en cas de tuberculose active et d'infection grave ou opportuniste, de grossesse ainsi que d'allaitement.

❖ Vaccination :

Avant d'initier le traitement par Tofacitinib, il est recommandé que tous les patients aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

D'après deux études indépendantes, la réponse au vaccin anti-pneumococcique semble être diminuée chez les patients débutant le Tocafitinib, particulièrement en cas de prise concomitante de MTX.

En revanche les anti-JAK semblent avoir peu ou pas d'effets sur la réponse au vaccin antigrippal saisonnier.

Les vaccins vivants ne devront pas être utilisés avec le Tofacitinib.

Si un vaccin vivant contre le zona est administré il ne doit l'être qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona.

En conclusion, les résultats de phase 2 ont été confirmés dans ceux de phase 3 à des doses de 5 et 10 mg deux fois par jour, y compris dans un groupe de maladies très actives.

En revanche, malgré une efficacité supérieure, son bénéfice par rapport au MTX reste à évaluer devant les effets secondaires décrits et le coût relatif à ce traitement.

Le positionnement semble se faire vers une place égale à celle des thérapies biologiques.

→ XELJANZ a l'AMM dans le traitement de la PR après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond.

C'est un traitement de 2^{ème} intention après échec des traitements de fond classiques tel que le méthotrexate (MTX) ou en 3^{ème} intention (échec d'un médicament biologique) ou plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques).

(20)

Il est sur liste I et soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle.

La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en hépato-gastro-entérologie.

2. Baricitinib (OLUMIANT) :

Le Baracitinib inhibe sélectivement les isoformes JAK-1 et JAK-2. Il inhibe ainsi le GM-CSF, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-23 et interféron gamma, ce qui en fait un traitement potentiel de la PR.

Le Baracitinib a eu l'AMM européenne et est disponible depuis 2017 en France.

Une étude de phase 2b a suggéré l'utilisation du Baracitinib aux doses de 4 et 8 mg chez des patients avec une PR active malgré l'utilisation du MTX.

Les études de phase 3 ont montré l'efficacité de Baracitinib à la dose de 4 mg une fois par jour contre placebo avec poursuite du traitement conventionnel initial.

Ceci a été évalué chez des patients non répondeurs ou intolérants à au moins un biomédicament anti-TNF ou autre DMARD biologiques ou naïfs de toute biothérapie (études RA-BEACON et RA-BUILD).

Cette différence a été également constatée pour le HAQ D1 et la réponse DAS 28.

L'étude RA-BEAM a évalué l'efficacité du Baricitinib contre placebo chez les patients atteints d'une PR active d'intensité modérée à sévère, en échec avec le Méthotrexate et n'ayant jamais reçu de biothérapie.

On note également une meilleure prévention de l'évolution radiographique après 24 semaines versus placebo.

L'étude RA-BEGIN a montré sa supériorité en monothérapie versus Méthotrexate chez des patients avec PR d'intensité modérée à sévère et naïf de tout traitement de fond.

La supériorité du Baracitinib à 12 semaines comparé au placebo et à l'adalimumab a été démontrée notamment sur la plan fonctionnel, la douleur ainsi que la fatigue.

Une nouvelle étude de phase 3 a montré que l'association du Baracitinib au Méthotrexate était supérieure sur la plan structural comparé au Méthotrexate en monothérapie.

❖ Posologie :

Il est disponible en comprimés de 2 mg et 4 mg,

La posologie recommandée est de 4 mg une fois par jour.

Cette dose sera diminuée de 2 mg par jour chez les patients de plus de 75 ans, ou avec infections chroniques ou récurrentes, en cas de Cl rénale entre 30 et 60 mL/min et si l'activité de la maladie est contrôlée durablement sous 4 mg.

❖ Pharmacocinétique :

Après administration orale de Baricitinib, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de la dose thérapeutique.

La pharmacocinétique du Baricitinib est donc linéaire dans le temps.

Après administration orale, le Baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5-3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 %.

L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Le métabolisme du Baricitinib est médié par le CYP3A4, avec moins de 10 % de la dose identifiée comme ayant subi une biotransformation.

In vitro, le Baricitinib est un substrat du CYP3A4, de l'OAT3, de la Pgp, de la BCRP et de la MATE2-K, et est potentiellement un inhibiteur cliniquement pertinent du transporteur OCT1.

Baricitinib n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du Baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active.

Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au Baricitinib.

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

(21)

❖ Interactions médicamenteuses :

Une interaction lors d'une administration concomitante de probenecide, un inhibiteur puissant de l'OAT3 est possible.

La co-administration avec le fluconazole, la rifampicine ou encore le ketoconazole n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du baricitinib.

❖ Effets indésirables :

Les plus fréquents sont les infections de la gorge et du nez ainsi qu'une augmentation du taux de cholestérol. Sont également retrouvés :

- zona, herpès labial,
- gastroentérite, infection urinaire, nausées,
- augmentation des plaquettes sanguines ou des transaminases

Plus rarement : acné, prise de poids, diminution des globules blancs, augmentation des triglycérides.

❖ Contre indications :

Il ne doit pas être utilisé en cas de grossesse.

❖ Vaccination :

En l'absence de données concernant la réponse après vaccination par vaccins vivants ou atténués, ces derniers ne sont pas recommandés pendant ou juste avant le traitement par Baricitinib.

V. Guide pharmaceutique sur les traitements oraux de la polyarthrite rhumatoïde

1. Pourquoi le guide ?

La polyarthrite rhumatoïde présente un faible niveau d'adhésion médicamenteuse, la littérature scientifique rapporte un défaut d'adhésion médicamenteuse des patients atteints de PR compromettant l'efficacité thérapeutique

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'adhésion médicamenteuse est influencée par cinq dimensions :

- Maladie,
- Traitements médicamenteux,
- Facteurs démographiques et socio-économiques, patient et/ou entourage
- Système de soins.

Dans la PR, l'adhésion au traitement est particulièrement influencée par :

- le stade de la maladie,
- l'absence de suivi médical régulier,
- le niveau littéraire des patients
- et le traitement médicamenteux : perceptions négatives, effets indésirables, inefficacité ressentie et défaut d'information et de connaissances à ce niveau sont des éléments décisifs

Les stratégies actuelles pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR sont insuffisantes : il faut mettre en place des interventions pour cibler les facteurs de non-adhésion des patients.

À l'étranger, le pharmacien de ville a un impact positif sur l'adhésion des patients dans plusieurs pathologies chroniques, en effet comme nous l'indique l'article « *Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine* » : « À l'étranger, l'impact du pharmacien de ville a été reconnu pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladies chroniques. En France, depuis la loi Hôpital patients santé territoire (HPST) en 2009, le rôle

du pharmacien de ville évolue avec l'attribution de nouvelles missions : coopération entre professionnels de santé, participation à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients, plus récemment vaccination antigrippale à l'officine. » (22)

En France, les missions des pharmaciens d'officine se développent avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

La convention nationale de janvier 2012 renforce le rôle du pharmacien et définit l'entretien pharmaceutique comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ».

Des entretiens semi-dirigés ont été réalisés entre août et octobre 2017, auprès de pharmaciens de ville de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Les 15 entretiens ont souligné des difficultés de recrutement des patients pour les entretiens actuellement possibles à l'officine, la complexité de l'organisation et des modalités de financement, une faiblesse du lien ville-hôpital.

Concernant les entretiens dans la polyarthrite rhumatoïde, dans cette étude, les pharmaciens les verraient sous forme d'entretiens structurés, en lien, voire « prescrits » par les médecins pour une pluriprofessionnalité et un partage d'information optimaux.

Une formation préalable ainsi qu'un financement de ces entretiens devront être envisagés pour motiver les pharmaciens à cette activité. (23)

Il faut savoir mettre en avant les besoins des patients avant la mise en place d'un accompagnement spécifique.

La littérature a déjà montré que les patients expriment un besoin d'information dans la PR, notamment à un stade précoce de la maladie.

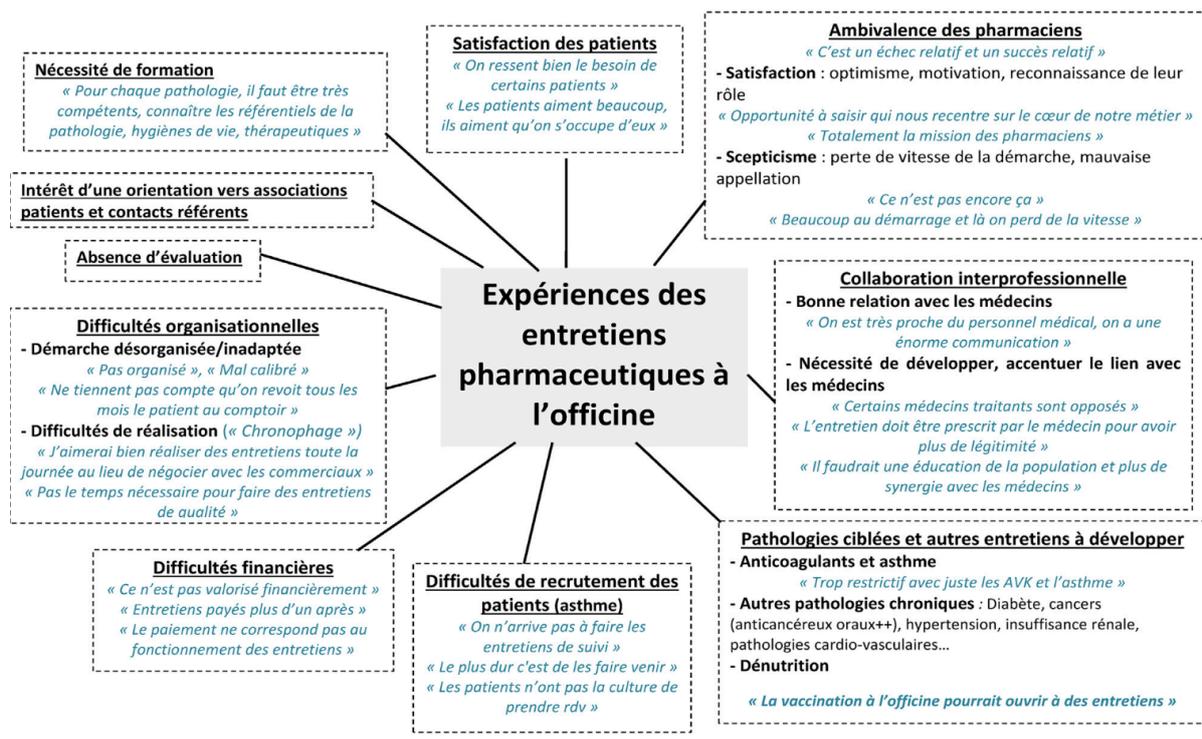
Ils sont dans l'attente d'informations supplémentaires sur leurs traitements médicamenteux ou non médicamenteux (diététique, phytothérapie) et souhaitent également pouvoir échanger sur leurs expériences avec d'autres patients.

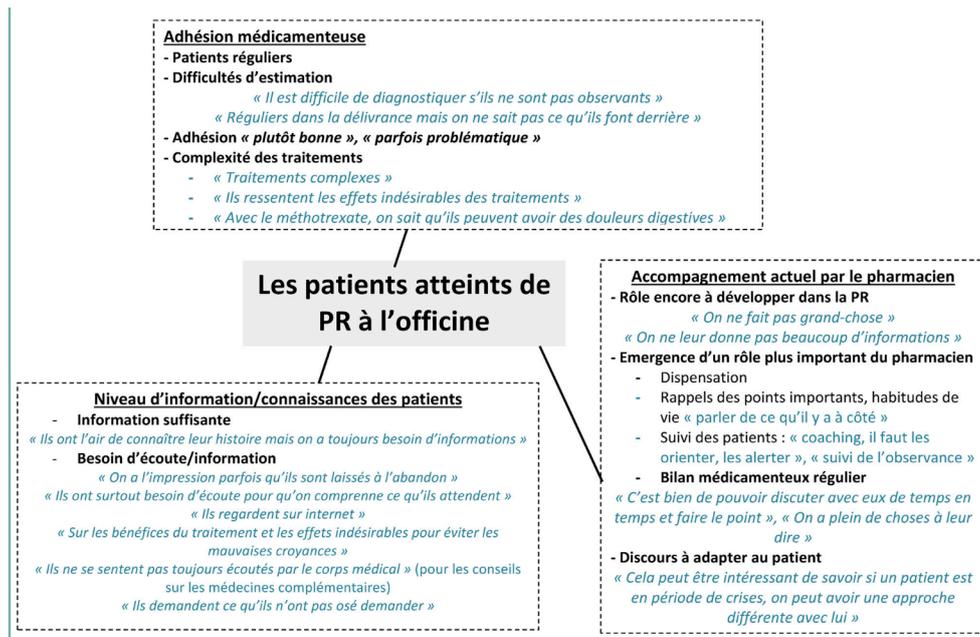
Les problèmes qui se présentent lors de la réalisation des entretiens pharmaceutiques sont : une mauvaise communication du programme auprès des patients, la collaboration insuffisante avec

les médecins, l'intégration difficile dans l'organisation de la pharmacie et la motivation insuffisante des pharmaciens.

Les voies d'amélioration/objectif : il va être nécessaire de mettre en place un guide d'entretien très structuré permettant aux pharmaciens d'échanger avec les patients de façon adéquate et de détecter et gérer la non-adhésion éventuelle aux médicaments (22)

Par exemple, en ce qui concerne la surveillance biologique du Méthotrexate, un bilan sanguin régulier doit être réalisé afin de vérifier l'efficacité et l'absence de toxicité, mais ceci peut-être vécu comme une contrainte par le patient. Les effets bénéfiques du traitement au long cours ne sont pas forcément ressentis par le patient face aux effets indésirables qu'il produit, ceci contribuant directement à un défaut d'adhésion. Face à tous ces éléments, il est clair qu'une information suffisante et adaptée concernant le traitement doit être fournie au patient.





(22)

2. Mise en place du guide :

Le guide d'entretien vise à évaluer les compétences, le vécu et les besoins du patient dans la gestion de son traitement.

- a. Recueil d'informations patient et rédaction du Bilan de Médication Optimisé :

PATIENT	
<i>NOM</i>	
<i>PRENOM</i>	
<i>DATE DE NAISSANCE</i>	
<i>SEXE</i>	HOMME <input type="checkbox"/> FEMME <input type="checkbox"/>
<i>TELEPHONE</i>	
<i>ADRESSE</i>	
<i>POIDS (KG)</i>	

SITUATION FAMILIALE

<i>LOGEMENT</i>	
<i>ZONE DE VIE</i>	
<i>SITUATION PROFESSIONNELLE</i>	
<i>AUTRES ACTIVITES</i>	
<i>CENTRES D'INTERET</i>	
<i>ADDICTIONS</i>	ALCOOL <input type="checkbox"/> TABAC <input type="checkbox"/> SOUHAIT DE SEVRAGE <input type="checkbox"/>

<i>GERE SES RDV A L'HOPITAL</i>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
<i>EST CAPABLE D'ALLER CHERCHER SES MEDICAMENTS A LA PHARMACIE/FAIRE LA PUVA A L'HOPITAL</i>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

BILAN BIOLOGIQUE

<i>Hb (g/dL)</i>		ASAT (UI/L)	
<i>GR (T/L)</i>		ALAT (UI/L)	
<i>GB (G/L)</i>		GGT (UI/L)	
<i>PNN (G/L)</i>		PAL (UI/L)	
<i>Plaquettes (G/L)</i>		Créatinine (µM)	
<i>CPK (UI/L)</i>		Potassium (mM)	
<i>CRP (mg/L)</i>		Magnésium (mM)	
<i>Glucose (mM)</i>		Sodium (mM)	

b. Questions ouvertes permettant de déceler les connaissances et les besoins des patients :

Ce guide a pour but d'aider le pharmacien à structurer un entretien au moyen de questions ouvertes et fermées selon le niveau d'informations recherchées.

Description et manifestation de la maladie

« Comment se manifeste votre maladie ? »

- Description des articulations atteintes par la PR (raideurs, gonflements, déformations articulaires)
- Douleurs : origine des douleurs

Vécu de l'annonce diagnostique

« De quelle façon avez-vous appris que vous étiez atteint(e) de PR ? »

« Que savez vous, sur votre maladie ? et cela vous semble t-il suffisant ? »

Vécu des problèmes de prise en charge administrative et sociale

« Bénéficiez-vous d'aides sociales spécifiques ? »

- Aides spécifiques (Cotorep, Assedic, invalidité...)
- Vécu des incapacités : « limitation » ou « handicap », statut d'adulte handicapé
- Préservation ou réaménagement de l'activité professionnelle

Vécu du regard des autres - Identification de personne(s) ressource(s)

« Au quotidien, votre PR a t-elle des retentissements sur votre entourage ? »

« Votre entourage est-il présent dans la gestion de votre PR »

- Modifications des relations avec les personnes de son entourage
- Perception du regard des autres
- Difficultés à demander de l'aide
- Niveau d'information de l'entourage sur les répercussions quotidiennes de la maladie
- Identification d'une personne ressource (aidant naturel ou professionnel)

Traitements

« Depuis l'instauration du traitement, ressentez-vous des changements dans votre quotidien ? »

- Évaluation de l'efficacité du traitement mais aussi des EI

« Savez-vous pourquoi ces médicaments vous ont été prescrits ? »

« Comment prenez-vous vos médicaments ? »

- Description du traitement prescrit : anti-inflammatoires, antalgiques, cortisone, traitement de fond, infiltrations...

« Êtes-vous parfois confrontés à des ruptures de stock du traitement ? »

- Mise en place d'une stratégie avec son pharmacien pour mettre de côté le médicament chaque mois, anticiper les ruptures de stock du médicament

Modalités de recours aux professionnels de santé

« A quel moment et à qui vous vous adressez concernant votre maladie ? »

- Prise de décisions (critères, sous ou sur-estimation du problème de santé)
- Niveau d'information du patient sur les possibilités de prise en charge hospitalière et en particulier extra-hospitalière (médecin généraliste, rhumatologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, hydrothérapeute, physiothérapeute, psychothérapeute)

Rééducation et recours à des appareillages

« Vous arrive-t-il d'utiliser des attelles de repos, de correction, de choisir des chaussures particulières ? »

- Expérience du port d'attelles
- Soulagement de la douleur plus ou moins effective

Traitement chirurgical (pour les patients ayant une pathologie sévère ou ancienne)

« Pourriez-vous nous raconter comment s'est passée votre intervention chirurgicale (synovectomie articulaire, arthrodèse, prothèses) ? »

- Perception du bénéfice
- Perception de la gravité
- Image de soi
- Motivation

Recours à des formes de médecines parallèles

« Vous arrive-t-il d'avoir recours à d'autres formes de traitement (homéopathie, acupuncture, phytothérapie...) ? »

- Homéopathie, acupuncture, phytothérapie
- Croyances et logique du patient
- Bénéfices attendus et constatés

Causes subjectives de la maladie

« Selon vous, à quoi est due votre maladie ? Votre douleur ? »

- Représentations cognitives de la maladie
- Explication des processus physiopathologiques
- Attribution causale

Retentissements et gestion de la maladie au quotidien

« Y a-t-il des gestes qui vous sont particulièrement pénibles à faire ? Que vous ne pouvez plus faire ? »

- Préservation et/ou réaménagement de l'activité professionnelle
- Description des limitations par rapport aux activités de la vie courante
- Gestion des périodes de poussées inflammatoires
- Aménagement du quotidien

« Quelles sont les conséquences pour vous et dans votre rapport aux autres ? »

- Sexualité
- Gestion de la fatigue et des sautes d'humeur
- Culpabilité ressentie

Stratégies d'adaptation / hygiène de vie

« Qu'est-ce que vous faites ou qu'est-ce que vous avez essayé de faire pour améliorer votre situation, pour vous sentir mieux ? »

- Acquisition de nouvelles habitudes de vie portant sur l'alimentation, l'économie articulaire
- Aménagement du logement
- Recours à des aides techniques (toilette, habillage, repas, écriture, marche..)

Perception du degré de gravité de la pathologie / Projection dans l'avenir

« Comment pensez-vous que les choses peuvent évoluer ? »

- Peur d'une aggravation (peur de l'invalidité)
- Espoir de stabilisation, d'amélioration, de guérison
- Projet de vie

Recours à une forme de soutien psychologique et de partage d'expérience

« Avez-vous pensé à partager votre vécu avec un psychologue ou avec d'autres personnes ayant une polyarthrite ? »

« Avez vous intégré un programme d'éducation thérapeutique sur la PR ? »

- Niveau et forme d'aide demandé : soutien psychologique
- Participation à un groupe de parole
- Psychothérapie, adhésion à une association de malades
- Attribution causale et représentation sur le recours à un soutien psychologique et des groupes d'entraide

Projet(s) personnel(s) du patient

« Qu'envisagez-vous de faire dans les mois à venir ? »

- Niveau d'engagement, de projection
- Analyse des stratégies d'adaptation
- Perception du possible

Relation avec le système de soins et ses acteurs

« Actuellement que pensez-vous de votre prise en charge ? »

- Perception du niveau d'information sur la maladie, les traitements, leurs effets secondaires
- Perception de la qualité de l'accompagnement des équipes de soins en général (hospitalières, extra-hospitalières, associatives...) et sur l'accompagnement vis-à-vis des démarches administratives

Si nous nous retrouvons dans le cadre d'un véritable programme d'ETP (pas encore mis en place à l'heure actuelle) le pharmacien pourrait alors s'orienter vers l'identification des représentations, besoins et des freins se rapportant à l'éducation en général et à l'éducation thérapeutique en particulier :

« Est-ce que vous diriez que la maladie vous a appris des choses ? »

« Ressentez-vous le besoin d'apprendre à propos de votre maladie et de votre traitement ? »

« Dans le cas où vous auriez besoin d'apprendre à propos de votre maladie et de votre traitement, comment préféreriez-vous apprendre ? En groupe, avec d'autres patients ? Seul, en consultation éducative avec un médecin ? »

- Perception d'aide en terme d'apprentissage
- Recours à l'éducation
- Style d'apprentissage (individuel, collectif)
- Supports d'éducation

Évaluer l'observance du patient grâce au test de Girerd :

Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?

- Oui
 Non

Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?

- Oui
 Non

Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?

- Oui
 Non

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?

- Oui
 Non

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?

- Oui
 Non

Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

- Oui
 Non

Compter un point par réponse notée «non» :

- bonne observance : score = 6

- faible observance : score 4 ou 5 - non-observance : score \leq 3

Question subsidiaire

« Vous arrive t-il d'être en rupture de stock de vos médicaments ou au contraire en sur-stock ? »

Observance thérapeutique

« Vous est-il arrivé ou avez-vous été tenté de ne pas prendre certains médicaments, d'augmenter les doses, de les diminuer...? »

« Selon vous pour quelle raison ? »

« Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ? »

- Conditions d'observance ou de non observance
- Croyances
- Facteurs influençant l'observance
- Perception d'utilité, auto-médication, observance, non observance, tolérance, effets indésirables des médicaments, associations médicamenteuses...

Ce guide donne la possibilité pour les patients de faire le point sur leur situation avec leur pathologie, de s'ouvrir, aidés par un professionnel de santé qui à la fois le laisse parler et lui pose des questions précises tout en lui offrant la possibilité de s'enrichir de nouvelles informations lui permettant de mieux vivre avec sa maladie.

Ce besoin de rencontre et d'échange est une étape importante dans la vie du patient avec sa maladie et lui permet de se positionner par rapport à son vécu, les projet qu'il a pour son avenir, et comment peut-être le vivre différemment en optimisant au mieux sa qualité de vie.

En s'inspirant d'un travail réalisé dans une thèse intitulée « *Entretiens pharmaceutiques d'information destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par methotrexate. Élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine* » nous pouvons essayer d'évaluer les connaissances du patient afin d'évaluer ses besoins/attentes vis-à-vis de sa maladie ainsi que son traitement :

Cochez la ou les réponses justes.

1) La polyarthrite est une maladie :

- Inflammatoire chronique
- Multifactorielle
- Due au processus du vieillissement
- Je ne sais pas

2) Les traitements de la crise comme les anti-inflammatoires :

- Traitent l'inflammation
- Ralentissent l'évolution de la maladie
- Peuvent entraîner des douleurs d'estomac
- Peuvent être arrêtés ou modifiés par vous-même
- Je ne sais pas

3) Les traitements de fond :

- Ralentissent l'évolution de la maladie
- Guérissent la maladie
- Peuvent être arrêtés ou modifiés par vous-même
- Nécessitent une surveillance biologique régulière
- Je ne sais pas

4) Concernant votre traitement de fond de la PR:

- Il s'agit d'un traitement de crise
- Il nécessite une surveillance biologique particulière
- La dose peut être modifiée par vous-même en fonction de la douleur
- Si vous êtes une femme et que vous êtes traitée par Méthotrexate, il faut un moyen de contraception
- Je ne sais pas

5) Concernant votre traitement de fond, quand devez-vous avertir votre médecin :

- Fièvre
- Toux
- Infection
- Essoufflement
- Tension élevée

6) Concernant les médicaments pris sans ordonnance (en automédication) :

- Peuvent quelques fois interagir avec des médicaments que vous prenez déjà
- Devraient être mentionnés à votre médecin
- Peuvent aussi être sur prescription
- N'entraînent pas d'effets indésirables
- Je ne sais pas

Mises en situation :

*Vous êtes parti(e)s en vacances avec votre famille cet été. Pendant votre séjour, vous vous êtes bien reposé(e) et votre rhumatisme ne vous fait plus souffrir. Vous n'avez pris que quelques jours vos anti-inflammatoires et finalement vous décidez de ne pas continuer votre traitement de fond par voie orale. À votre retour, une de vos ami(e) vous demande :
« Pourquoi devrais-tu reprendre ton médicament puisque tu n'as plus mal ? »
Avec laquelle ou lesquelles des réponses suivantes êtes-vous d'accord ?*

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Je vais reprendre mon traitement par voie orale			
2	Si mon rhumatisme ne m'a pas fait souffrir pendant 3 semaines, c'est qu'il est probablement guéri			
3	Je doublerai la prise de mon traitement par voie orale la prochaine fois que j'ai mal pour compenser			

Vous vous rendez compte que vous avez oublié votre traitement tout un week-end.

Avec laquelle de ces réponses êtes-vous d'accord.

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Je vais rattraper ma prise aujourd'hui			
2	Je ne rattrape pas ma prise, j'attends la prochaine prise pour le prendre à la même dose			
3	Je ne rattrape pas ma prise, j'attends vendredi prochain et je doublerai ma dose			

Vous prenez une thérapie orale pour votre rhumatisme depuis 15 jours. Vous recevez vos bilans biologiques. Votre CRP est 2 mg/L et la VS à 5 mm. Au niveau de l'hémogramme les leucocytes et les plaquettes sont normaux. Pour la fonction hépatique, les ASAT sont à 23 ui/L et les ALAT sont à 21 ui/L. Votre fonction rénale est normale également. Avec laquelle ou lesquelles des réponses de Marc êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	J'aurais un bilan biologique à faire tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois			
2	Mes marqueurs sont normaux, je n'ai plus à faire de bilan biologiques			
3	Je dois respecter cette surveillance, elle permet de vérifier que mon traitement n'est pas toxique			

c. Synthèse et interventions pharmaceutiques :

PROBLEMES IDENTIFIES	MEDICAMENTS CONCERNES
<i>NON-CONFORMITES AUX REFERENTIELS</i>	
<i>CONTRE-INDICATION</i>	
<i>INDICATION NON TRAITEE</i>	
<i>POSOLOGIE INADEQUATE</i>	
<i>MEDICAMENT NON INDIQUE</i>	
<i>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</i>	
<i>TRAITEMENT NON REÇU</i>	
<i>TOXICITE MEDICAMENTEUSE</i>	

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE		
	ACTION MENEES	CONSEQUENCE
<i>PATIENT</i>		
<i>MEDECIN TRAITANT RHUMATOLOGUE</i>		
<i>OFFICINE REFERENTE</i>		
<i>PRESTATAIRE DE SERVICE INFIRMIER</i>		

d. Mise en place d'un plan de prise :

MÉDICAMENTS 	Indication du MÉDICAMENT ?	Matin ...h...	Midi ...h...	Soir ...h...	Coucher ...h...

VI. Conclusion :

Le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde s'est considérablement amélioré depuis les quinze dernières années avec l'utilisation des biothérapies.

Cependant l'ensemble des traitements utilisés dans cette pathologie restent des traitements lourds et compliqués à gérer pour le patient dans son quotidien, pouvant avoir des retentissements importants en terme de qualité de vie.

En tant que professionnels de santé il est essentiel de concentrer toute notre énergie à préserver la qualité de vie des patients et de mettre un point d'orgue sur l'écoute de ces derniers afin de déceler leurs besoins, craintes et attentes ainsi que leur transmettre des informations qui pourront les aider dans leur quotidien pour mieux vivre avec leur maladie.

Grâce à la mise en place des entretiens pharmaceutiques réalisés en officine nous pouvons, pharmaciens officinaux, essayer de tendre à cet objectif et j'espère qu'au travers du guide réalisé lors de ma thèse nous pourrons, une fois mise en place dans les officines, participer à une meilleure prise en charge des patients atteints de PR, pour des patients plus sereins avec leurs traitements et leur maladie, mieux dans leur peau et donc plus heureux.

VII. Annexe :

Liste des abréviations :

PR : polyarthrite rhumatoïde

MTX : méthotrexate

TRT : traitement

PK : pharmacocinétique

HAQ : Health Assessment Questionnaire

DAS 28 : Disease Activity Score 28

EULAR : European League Against Rheumatism

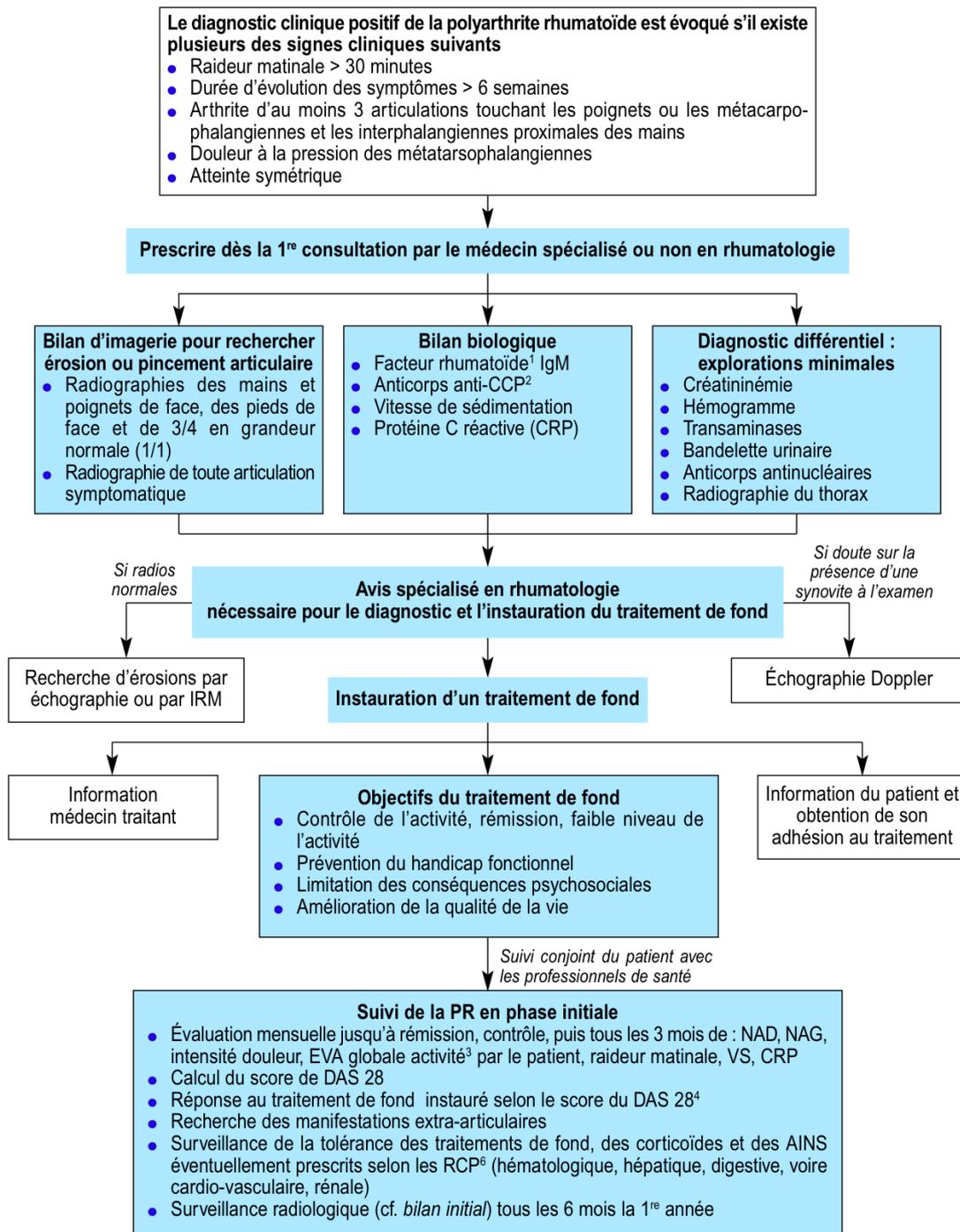
SDAI : Simple Disease Activity Index

Annexe 1 :

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

Annexe 2 :

Diagnostic et prise en charge initiale



FR¹ par technique ELISA ou néphélométrie.

Anti-CCP² = anticorps antiprotéines/peptides citrullinés par technique ELISA.

L'EVA activité³, le DAS⁴ sont disponibles sur le site de la HAS.

Les RCP⁶ sont disponibles sur le site de l'Afssaps.

NAD : nombre d'articulations douloureuses.

NAG : nombre d'articulations gonflées.

**LE GUIDE À DISTRIBUER AUX PHARMCIENS
D'OFFICINE**

Le guide d'entretien vise à évaluer les compétences, le vécu et les besoins du patient dans la gestion de son traitement. Ce guide a pour but d'aider le soignant à structurer un entretien au moyen de questions ouvertes et fermées selon le niveau d'informations recherchées.

Recueil d'informations patient et rédaction du Bilan de Médication Optimisé :

PATIENT

<i>NOM</i>	
<i>PRENOM</i>	
<i>DATE DE NAISSANCE</i>	
<i>SEXE</i>	HOMME <input type="checkbox"/> FEMME <input type="checkbox"/>
<i>TELEPHONE</i>	
<i>ADRESSE</i>	
<i>POIDS (KG)</i>	

<i>SITUATION FAMILIALE</i>	
<i>LOGEMENT</i>	
<i>ZONE DE VIE</i>	
<i>SITUATION PROFESSIONNELLE</i>	
<i>AUTRES ACTIVITES</i>	
<i>CENTRES D'INTERET</i>	
<i>ADDICTIONS</i>	ALCOOL <input type="checkbox"/> TABAC <input type="checkbox"/> SOUHAIT DE SEVRAGE <input type="checkbox"/>

<i>GERE SES RDV A L'HOPITAL</i>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
<i>EST CAPABLE D'ALLER CHERCHER SES MEDICAMENTS A LA PHARMACIE/FAIRE LA PUVA A L'HOPITAL</i>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

BILAN BIOLOGIQUE

<i>Hb (g/dL)</i>	ASAT (UI/L)
<i>GR (T/L)</i>	ALAT (UI/L)
<i>GB (G/L)</i>	GGT (UI/L)
<i>PNN (G/L)</i>	PAL (UI/L)
<i>Plaquettes (G/L)</i>	Créatinine (µM)
<i>CPK (UI/L)</i>	Potassium (mM)
<i>CRP (mg/L)</i>	Magnésium (mM)
<i>Glucose (mM)</i>	Sodium (mM)

PROFESSIONNELS DE SANTE

	NOM/PRENOM	COORDONNEES
<i>RHUMATOLOGUE</i>		
<i>MEDECIN TRAITANT</i>		
<i>OFFICINE</i>		
<i>REFERENTE</i>		
<i>INFIRMIER</i>		

ETAT PHYSIOPATHOLOGIQUE

<i>DIAGNOSTIC PRINCIPAL</i>	
<i>THERAPIE ORALE</i>	
<i>COMORBIDITES</i>	
<i>ATCD</i>	
<i>MEDICAUX/CHIRURGICAUX</i>	
<i>ALLERGIES</i>	NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser :

BILAN MÉDICAMENTEUX OPTIMISÉ

<i>MÉDICAMENT</i>	<i>DOSAGE</i>	<i>DATE DÉBUT</i>	<i>INDICATION</i>	<i>MATIN</i>	<i>MIDI</i>	<i>SOIR</i>	<i>COUCHER</i>	<i>REMARQUE</i>
								<i>AUTOMÉDICATION (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie, allopathie...)</i>

Description et manifestation de la maladie

« Comment se manifeste votre maladie ? »

- Description des articulations atteintes par la PR (raideurs, gonflements, déformations articulaires)
- Douleurs : origine des douleurs

Vécu de l'annonce diagnostique

« De quelle façon avez-vous appris que vous étiez atteint(e) de PR ? »

« Que savez vous, sur votre maladie ? et cela vous semble t-il suffisant ? »

Vécu des problèmes de prise en charge administrative et sociale

« Bénéficiez-vous d'aides sociales spécifiques ? »

- Aides spécifiques (Cotorep, Assedic, invalidité...)
- Vécu des incapacités : « limitation » ou « handicap », statut d'adulte handicapé
- Préservation ou réaménagement de l'activité professionnelle

Vécu du regard des autres - Identification de personne(s) ressource(s)

« Au quotidien, votre PR a t-elle des retentissements sur votre entourage ? »

« Votre entourage est-il présent dans la gestion de votre PR »

- Modifications des relations avec les personnes de son entourage
- Perception du regard des autres
- Difficultés à demander de l'aide
- Niveau d'information de l'entourage sur les répercussions quotidiennes de la maladie
- Identification d'une personne ressource (aidant naturel ou professionnel)

Traitements

« Depuis l'instauration du traitement, ressentez-vous des changements dans votre quotidien ? »

- Évaluation de l'efficacité du traitement mais aussi des EI

« Savez-vous pourquoi ces médicaments vous ont été prescrits ? »

« Comment prenez-vous vos médicaments ? »

- Description du traitement prescrit : anti-inflammatoires, antalgiques, cortisone, traitement de fond, infiltrations...

« Êtes-vous parfois confrontés à des ruptures de stock du traitement ? »

- Mise en place d'une stratégie avec son pharmacien pour mettre de côté le médicament chaque mois, anticiper les ruptures de stock du médicament

Modalités de recours aux professionnels de santé

« A quel moment et à qui vous vous adressez concernant votre maladie ? »

- Prise de décisions (critères, sous ou sur-estimation du problème de santé)
- Niveau d'information du patient sur les possibilités de prise en charge hospitalière et en particulier extra-hospitalière (médecin généraliste, rhumatologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, hydrothérapeute, physiothérapeute, psychothérapeute)

Rééducation et recours à des appareillages

« Vous arrive-t-il d'utiliser des attelles de repos, de correction, de choisir des chaussures particulières ? »

- Expérience du port d'attelles
- Soulagement de la douleur plus ou moins effective

Traitement chirurgical (pour les patients ayant une pathologie sévère ou ancienne)

« Pourriez-vous nous raconter comment s'est passée votre intervention chirurgicale (synovectomie articulaire, arthrodèse, prothèses) ? »

- Perception du bénéfice
- Perception de la gravité
- Image de soi
- Motivation

Recours à des formes de médecines parallèles

« Vous arrive-t-il d'avoir recours à d'autres formes de traitement (homéopathie, acupuncture, phytothérapie...) ? »

- Homéopathie, acupuncture, phytothérapie
- Croyances et logique du patient
- Bénéfices attendus et constatés

Causes subjectives de la maladie

« Selon vous, à quoi est due votre maladie ? Votre douleur ? »

- Représentations cognitives de la maladie
- Explication des processus physiopathologiques
- Attribution causale

Retentissements et gestion de la maladie au quotidien

« Y a-t-il des gestes qui vous sont particulièrement pénibles à faire ? Que vous ne pouvez plus faire ? »

Préservation et/ou réaménagement de l'activité professionnelle

- Description des limitations par rapport aux activités de la vie courante
- Gestion des périodes de poussées inflammatoires
- Aménagement du quotidien

« Quelles sont les conséquences pour vous et dans votre rapport aux autres ? »

- Sexualité
- Gestion de la fatigue et des sautes d'humeur
- Culpabilité ressentie

Stratégies d'adaptation / hygiène de vie

« Qu'est-ce que vous faites ou qu'est-ce que vous avez essayé de faire pour améliorer votre situation, pour vous sentir mieux ? »

- Acquisition de nouvelles habitudes de vie portant sur l'alimentation, l'économie articulaire
- Aménagement du logement
- Recours à des aides techniques (toilette, habillage, repas, écriture, marche..)

Perception du degré de gravité de la pathologie / Projection dans l'avenir

« Comment pensez-vous que les choses peuvent évoluer ? »

- Peur d'une aggravation (peur de l'invalidité)
- Espoir de stabilisation, d'amélioration, de guérison
- Projet de vie

Recours à une forme de soutien psychologique et de partage d'expérience

« Avez-vous pensé à partager votre vécu avec un psychologue ou avec d'autres personnes ayant une polyarthrite ? »

« Avez vous intégré un programme d'éducation thérapeutique sur la PR ? »

- Niveau et forme d'aide demandé : soutien psychologique
- Participation à un groupe de parole
- Psychothérapie, adhésion à une association de malades

- Attribution causale et représentation sur le recours à un soutien psychologique et des groupes d'entraide

Projet(s) personnel(s) du patient

« Qu'envisagez-vous de faire dans les mois à venir ? »

- Niveau d'engagement, de projection
- Analyse des stratégies d'adaptation
- Perception du possible

Relation avec le système de soins et ses acteurs

« Actuellement que pensez-vous de votre prise en charge ? »

- Perception du niveau d'information sur la maladie, les traitements, leurs effets secondaires
- Perception de la qualité de l'accompagnement des équipes de soins en général (hospitalières, extra-hospitalières, associatives...) et sur l'accompagnement vis-à-vis des démarches administratives

Évaluer l'observance du patient grâce au test de Girerd :

Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Compter un point par réponse notée «non» :

- bonne observance : score = 6

- faible observance : score 4 ou 5 - non-observance : score < = 3

Questions subsidiaires :

« Vous arrive t'il d'être en rupture de stock de vos médicaments ou au contraire en sur-stock ? »

Observance thérapeutique

« Vous est-il arrivé ou avez-vous été tenté de ne pas prendre certains médicaments, d'augmenter les doses, de les diminuer...? »

« Selon vous pour quelle raison ? »

« Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ? »

- Conditions d'observance ou de non observance
- Croyances
- Facteurs influençant l'observance
- Perception d'utilité, auto-médication, observance, non observance, tolérance, effets -indésirables des médicaments, associations médicamenteuses...

VIII. Bibliographie :

1. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 31 mai 2019]. Disponible à : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
2. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 déc 2018]. Disponible à : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>
3. Qu'est ce que la Polyarthrite Rhumatoïde ? [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible à : <http://www.polyarthrite-andar.com/Qu-est-ce-que-la-PR>
4. L'arthrite rhumatoïde, une cause de mortalité élevée lors de la ménopause [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible à : <https://www.accessante.fr/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-mortalite-menopause-a125.html>
5. lexique en auto-immunité [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible à : <http://www.geai-lesautoanticorps.fr/112-Lexique-en-auto-immunite>
6. Que sont les anticorps anti-protéines citrullinés (ACPA) communément appelés anti-CCP ? - La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible à : http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1414
7. argumentaire_pr_non_med_071018.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
8. Les complications de la polyarthrite rhumatoïde - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 18 déc 2018]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
9. Programme 21 septembre : examen d'une articulation, Arthrose/arthrite - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible à : <https://slideplayer.fr/slide/9412160/>
10. Programme 21 septembre : examen d'une articulation, Arthrose/arthrite - ppt télécharger [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible à : <https://slideplayer.fr/slide/9421555/>
11. Moursali M, Janoly-Dumenil A. Entretiens pharmaceutiques d'information destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate: élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine. Lyon, France; 2017.
12. MÉTHOTREXATE BELLON - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 1 juin 2019]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp995-METHODREXATE-BELLON.html>
13. Les traitements de fond de la polyarthrite - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 27 déc 2018]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
14. Les traitements de fond de la polyarthrite - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=traitement-fond>
15. Combe B. polyarthrite rhumatoïde 01-08. :13.
16. Netgen. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 1 mars 2019]. Disponible à : <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-421/Traitement-de-fond-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
17. polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf
18. VIDAL - XELJANZ 5 mg cp pellic - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-180073->

pharmacocinetique.htm

19. Chen Y, Gong F-Y, Li Z-J, Gong Z, Zhou Z, Ma S-Y, et al. A study on the risk of fungal infection with tofacitinib (CP-690550), a novel oral agent for rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 28 juill 2017;7(1):6779.

20. Haute Autorité de Santé - XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3 [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible à: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3

21. VIDAL - OLUMIANT 2 mg cp pellic - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/Medicament/olumiant-178593-pharmacocinetique.htm>

22. Yailian A-L, Estublier C, Rozaire O, Piperno M, Confavreux C, Vignot E, et al. Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : perceptions et attentes des pharmaciens d'officine. *Ann Pharm Fr*. 1 mars 2019;77(2):146-58.

23. Moursali M. Entretiens pharmaceutiques d'information destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate: élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2017.

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.