HAL
open science

Les innovations, en termes de diagnostic, traitements et prise en charge non médicamenteuse, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Clara Simatti

To cite this version:

Clara Simatti. Les innovations, en termes de diagnostic, traitements et prise en charge non médicamenteuse, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03096626

HAL Id: dumas-03096626

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03096626v1

Submitted on 5 Jan 2021

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

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

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020 thèse n°151

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par SIMATTI Clara
Née le 01/07/1995 à Mont de Marsan
Le 17/12/2020

LES INNOVATIONS EN TERMES DE DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Sous la direction de Charlène BOUCHET

Membres du jury :

M.GRISLAIN Luc	Président
Mme BOUCHET Charlène	Directeur
Mme GLAZIOU Laura	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en priorité, Madame **Charlène BOUCHET**, qui m'a encadré tout au long de mon alternance et de cette thèse. Merci pour son aide, son savoir, ses précieux conseils. J'espère qu'elle trouvera dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens également à remercier Monsieur **Luc GRISLAIN**, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je remercie également Madame **Laura GLAZIOU**, qui a pris le temps de me former au comptoir. Elle me fait aujourd'hui l'immense plaisir d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je la remercie pour sa disponibilité, son enthousiasme et sa bienveillance.

Je tiens à remercier particulièrement ma **famille**, pour le soutien continuel dont elle a fait preuve.

Je remercie mes amies,
Ma team pharma, **Audrey, Ha-my, Eugénie, Ezilda** pour ces 5 années superbes qui sont passées bien trop vites !
Charlotte et **Juliette**, pour ces 2 ans de PACES qui ont été plus supportables en leur compagnie.
Morgane, qui a été présente dans les bons et mauvais moments durant 7 ans.
Elise, qui durant cette année 2020, a rempli de joie mon quotidien.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement **Lucas**, pour tout, mais surtout pour son soutien inconditionnel et sa patience.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **2**

LISTE DES ABBREVIATIONS **6**

TABLE DES FIGURES **8**

TABLE DES TABLEAUX **10**

INTRODUCTION **11**

PARTIE 1 : CONTEXTE **14**

I - GENERALITES SUR L'INNOVATION 14
1 - Pourquoi innover en santé ? *14*
2 - Pourquoi les entreprises doivent-elles innover ? *16*
3 - Quelles seront les innovations de demain ? *18*
II - GENERALITES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE 21
1 - Définition *21*
2 - Epidémiologie *22*
3 - Physiopathologie *23*
3.1 Phase 1 : le déclenchement 24
3.2 Phase 2 : le recrutement et la chronicisation de l'inflammation 24
3.3 Phase 3 : la prolifération et la destruction ostéoarticulaire 25
3.4 Phase 4 : réparation / fibrose 28
4 - Impact de la PR *29*
III - LE DIAGNOSTIC DE LA PR 30
1 - Examens cliniques *30*
2 - Examens biologiques *30*
3 - Imagerie *30*
4 - Diagnostic différentiel *33*
5 - Critères de diagnostic *34*
5.1 Critères ACR/EULAR 34
5.2 Recommandations de la SFR 35
5.3 Critères de la HAS 35
IV - ORGANISATION GENERALE ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE 35
1 - Stratégie de prise en charge des patients *35*
2 - Objectif thérapeutique *38*
3 - Le « treat to target » *39*
4 - Les scores utilisés *40*
4.1 L'ACR 40
4.2 Le DAS28 Disease Activity Score 41
4.3 Le SDAI Simplified Disease Activity Index 41
4.4 Le CDAI Clinical Disease Activity Index 42
4.5 Les PROs Patients reported outcomes critères d'évaluation rapportés par le patient 42
4.5.1 Le HAQ Health Assessment Questionnaire 42
4.5.2 Le SF-36 Short Form Health Survey sur 36 items (ou MOS SF-36) 43
4.5.3 L'EQ-5D Euroqol-5 dimension 43
4.5.4 Le FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy 43
4.6 L'évaluation radiologique 43
V - LES TRAITEMENTS UTILISES 44
1 - Classification des traitements médicamenteux actuels *44*
2 - Stratégie médicamenteuse *45*
3 - Les traitements de crises *47*
3.1 AINS Anti-inflammatoires non stéroïdiens 47
3.2 Corticothérapie 47
4 - Traitements de fonds *48*

4.1 Les traitements synthétiques conventionnels Conventionnal synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (csDMARDS) 49
4.1.1 Methotrexate 49
4.1.2 Sulfasalazine 49
4.1.3 Léflunomide 49
4.2 Les biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (bDMARDS) 51
4.2.1 Les Anti-TNF Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale 52
4.2.1.1 HUMIRA® – adalimumab 53
4.2.1.2 REMICADE® - infliximab 53
4.2.1.3 ENBREL® - etanercept 53
4.2.1.4 CIMZIA® – certolizumab pegol 54
4.2.1.5 SIMPONI® - golimumab 54
4.2.2 Les Anti-IL6 56
4.2.2.1 ROACTEMRA® – tocilizumab 56
4.2.2.2 KEVZARA® - sarilumab 56
4.2.3 Les autres biothérapies 58
4.2.3.1 KINERET® - Anakinra 58
4.2.3.2 ORENCIA®- Abatacept 58
4.2.3.3 MABTHERA®- Rituximab 58
VI - LES BESOINS DES PATIENTS 59
1 - La reconnaissance de la maladie, de ses symptômes et impacts 60
2 - Avoir plus d'information 61
2.1 Le type d'information recherché par les patients 61
2.2 L'importance de l'accès à l'information et à l'éducation 61
3 - Une amélioration qualitative de la relation médecin/patient 62
3.1 Les attentes des patients envers leur médecin 62
3.2 L'importance de la relation patients/médecin 63

PARTIE 2 : LES INNOVATIONS DIAGNOSTIQUES 65

I - LES AVANCEES EN MATIERE DE COORDINATION : PLATEFORME ANGE GARDIEN 66
II - LES AVANCEES AIDANT AU DIAGNOSTIC DE LA PR ET A LA PREDICTION DE LA REPONSE A UN TRAITEMENT 70
1 - Test de diagnostic différentiel de la PR 73
2 - Les tests d'aide à la prescription 76
2.1 RheumaKit-Tx 77
2.2 SinnoTest® par Sinnovial (84) 77
2.3 MYXpression rheumatoid (87) 79

PARTIE 3 : LES INNOVATIONS EN TERMES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 82

I - EN QUOI LES INHIBITEURS DE JAK SONT-ILS UNE INNOVATION ? 82
1 - Une innovation en termes de mécanismes d'action 83
2 - Une innovation en termes de simplicité d'utilisation 85
3 - Une innovation en termes d'efficacité ? 85
II - EN QUOI LES BIOSIMILAIRES SONT-ILS UNE INNOVATION ? 88
1 - Généralités sur les biosimilaires 88
2 - Le coût de la prise en charge de la PR 91
3 - Le marché actuel des biothérapies prescrites pour les patients atteints de PR 91
4 - L'impact de l'arrivée des biosimilaires 93
4.1 Des Économies réalisées à l'hôpital, par l'arrivée des biosimilaires du REMICADE®, INFLECTRA® et REMSIMA® 93
4.2 Des économies réalisables en ville : Vers une efficience de la prise en charge ? 94
5 - Les freins et leviers à la pénétration des biosimilaires 94
5.1 Les actions menées à l'hôpital : formation des professionnels de santé et contrats 94
5.2 Les actions menées auprès des patients : de l'information et une meilleure communication 95
III - LES THERAPIES SYNTHETIQUES CIBLEES EN DEVELOPPEMENT 99
1 - Les inhibiteurs de BTK 99
2 - Les inhibiteurs de SYK 100
3 - Les inhibiteurs de IRAK 4 101
IV - LES BIOMEDICAMENTS EN DEVELOPPEMENT 102
1 - Les anti-GM-CSF 102
2 - Les anti-IL6 en développement 103

PARTIE 4 : LES INNOVATIONS EN TERMES DE PRISE EN CHARGE NON THERAPEUTIQUE 104

I - LA PATIENT CENTRICITY DANS LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES : UNE APPROCHE INNOVANTE 104
II - DE NOUVEAUX CANAUX PERMETTANT L'ACCES A L'INFORMATION 106
1 - Les sites internet des associations de patients 106
2 - Les sites internet des laboratoires pharmaceutiques 107
3 - Les communautés de patients sur internet 107
3.1 Carenity 108
3.2 We are patient 109
4 - Des outils de formation innovants pour éduquer les patients 110
4.1 MOOC de formation 110
4.2 Serious game EDUBIOT 110
4.3 Serious game AJIKO 112
5 - Des outils innovants améliorant la relation patient/médecin 113
5.1 Des applications de suivi 113
5.1.1 Sanoïa 113
5.1.2 Hiboot+ 114
5.1.3 MapPR 114
5.1.4 RheumaKit for patients et RheumaKit-Timeline 115
5.1.5 Vesale 115
5.2 Guide de discussion 116
6 - Une nouvelle manière de communiquer améliorant la reconnaissance de la maladie 118
6.1 Sensibiliser en utilisant un symbole porteur de sens 118
6.2 Sensibiliser en utilisant des illustrations 119

CONCLUSION 120

BIBLIOGRAPHIE 122

SERMENT DE GALIEN 132

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ac : Anticorps
ACPA : anticorps antipeptides citrullinés Anti Citrullinated peptide antibody
ACR : American Congress of Rheumatology
AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale
AFP^{ric} : Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANDAR : Association National de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
ARS : Agence régionale santé
ASMR : amélioration du service médical rendu
AVIESAN : alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
bDMARDS : Biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
BATX : Baidu, Alibaba, Tencent et Xiaomi
BTK : tyrosine kinase de Bruton
CAQES : contrats simplifiés d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins
CD : cellules dendritiques
CDAI Clinical Disease Activity Index
CEPS : Comité économique des produits de santé
CPA : cellules présentatrices d'antigène
CPTS : communautés professionnelles territoriales de santé
CRP : Protéine C-réactive
CSP : Code de la santé publique
csDMARDS : Conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
CT : Commission de Transparence
DAS : Disease Activity Score
DMDIV dispositif médical de Diagnostic In Vitro
DMO : densité de minéralisation osseuse
DMP : Dossier Médical Partagé
EQ-5D : Euroqol-5 dimension
ENS : Espace Numérique de Santé
ESMS : Etablissements et services sociaux et médico-sociaux
EULAR: European League Against Rheumatism
FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FGF : Fibroblast Growth Factors
FR : facteur rhumatoïde
GAFAM : Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft
GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages
G_NIUS : Guichet National de l'Innovation et des Usages
HAQ : Health Assessment Questionnaire
HAS : Haute Autorité de Santé
HDS : Hébergeur Données de Santé
IDE : Infirmier Diplômé d'État
Ig : Immunoglobuline
IL-1 : interleukine 1
IL-6 : interleukine 6

IL-17 : interleukine 17
INFγ : interféron gamma
IM : Intra Musculaire
IPD : articulation inter phalangiennes distales
IPP : articulation inter phalangiennes proximales
IQSS : indicateurs de qualité et de sécurité des soins
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intra Veineuse
JAKi : inhibiteurs de janus kinase
LB : lymphocytes B
LEF : leflunomide
LT : lymphocytes T
MCP : méta carpo phalangien
MEA : manifestations extra articulaires
MOOC : Massive Open Online Course
MPR : medication possession ratio
MTX : méthotrexate
NAD : Nombre d'articulations douloureuses
NAG : Nombre d'articulations gonflées
NK : natural killerpolynucléaire eosinophile
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
OKZ : olokizumab
PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
PHEV : Prescriptions hospitalières exécutées en ville
PNE : polynucléaire neutrophiles
PNB : polynucléaire basophile
PO : Per os
PR : polyarthrite rhumatoïde
PROs : Patients reported outcomes
RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques
RITI® : rapport d'information thérapeutique individualisé
SC : Sous cutanné
SDAI : Simplified Disease Activity Index
SENS : Simple Erosion Narrowing Score
SF-36 : Short Form Health Survey
SFR : Société Française de la rhumatologie
SFZ : sulfasalazine
STAT : signal transducers and transcription activators
SMR : service médical rendu
SWOT : Strengths - Weaknesses - Opportunities - Threats
T2T : treat to target
TNFα : Tumor necrosis factor alpha
TGF β : Transforming Growth Factor
tsDMARD : Targeted synthetic DMARD
VEGF : vascular endothelial growth factor
VS : vitesse de sédimentation
WAP : We Are Patients

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant la Stratégie nationale de santé numérique(8) 16
Figure 2 : Schéma représentant les différents impacts de l'innovation au sein d'une organisation(13) 17
Figure 3 : Schéma présentant les innovations à différentes périodes(3) 18
Figure 4 : Schéma présentant les différents types de parcours pour les patients(3) 19
Figure 5 : Schéma représentant le modèle collaboratif vers lequel devrait tendre les industries de santé (3) 20
Figure 6 : "Doigt en boutonnière" au niveau du doigt en haut et en dessous de celui-ci « Déformations en col de cygne » (15) 21
Figure 7 : Schéma représentant une articulation saine vs une articulation atteinte de polyarthrite rhumatoïde (23) 23
Figure 8 : Schéma représentant les 4 phases d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde(26) 24
Figure 9 : Schéma du pannus synovial (27) 25
Figure 10 : Déséquilibre entre cytokines pro inflammatoires et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde (28) 26
Figure 11 : Schéma récapitulatif Physiopathologie de la PR (29) 28
Figure 12 : Radiographies érosions osseuses, des pincements de l'interligne articulaire des géodes sous chondrales. Source interne Sanofi Genzyme. 31
Figure 13 : IRM du poignet droit d'un patient présentant une arthrite indifférenciée – Source interne Sanofi Genzyme 32
Figure 14 : Échographie Doppler - visualisation de l'inflammation (37) 32
Figure 15 : Prise en charge globale des patients atteints de PR (35) 35
Figure 16 : Les bénéfices de l'activité physique(43) 38
Figure 17 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge de la PR (35) 39
Figure 18 : Stratégie médicamenteuse de la PR (35) 45
Figure 19 : Schéma récapitulatifs des mécanismes d'action des biomédicaments utilisés dans la PR (54) 51
Figure 20 : Structures des 5 anti-TNF(64) 55
Figure 21 : Implication des patients dans la décision autour de leur traitement - Réponse questionnaire ANDAR(72) 62
Figure 22 : Réponses du sondage sur les causes de la non prise de traitements par les patients atteints de PR(74) 64
Figure 23 : Réponse des patients atteints de PR à la question : pourquoi n'avez-vous pas dit à votre médecin que vous ne preniez pas bien votre traitement ? (74) 64
Figure 24 : Différents types d'analyses possibles permettant d'identifier des biomarqueurs[38] 65
Figure 25 : Schéma représentant les différentes étapes de fonctionnement du projet Ange Gardien(76) 66
Figure 26 : Schéma des outils proposés par PAACO Globule 67
Figure 27 : Conditions de partage et d'échange d'informations de PAACO Globule(77) 68
Figure 28 : Schéma résumée de PAACO Globule (76) 69
Figure 29 : Les différentes étapes, du séquençage du génome aux retombées cliniques (80) 72
Figure 30 : Étapes de Rheumakit(83) 74
Figure 31: RheumaKit-Dx Résultats de l'analyse transcriptomique des 8 voies(82) 75

Figure 32 : RheumaKit-Dx exemple de classement des voies correspondantes par ordre décroissant de l'activité et des cibles(82) 75
Figure 33 : Étapes du Sinnotest (84) 77
Figure 34 : 5 grandes étapes du test Myexpression rhuematoid (87) 80
Figure 35 : Différence en termes de mécanismes d'action entre les biothérapies et le JAKi dans la PR(92) 83
Figure 36 : Les étapes de la transduction du signal JAK STAT(93) 83
Figure 37 : Voies de signalisation JAK/STAT impliquant les cytokines de la PR (93) 84
Figure 38 : Répartition des parts de marché occupées par les biothérapies utilisées pour traiter la PR 92
Figure 39 : Graphique représentant l'« effet remise », et l'« effet tarif » (109) 93
Figure 40 : Rôle de BTK dans les voies de signalisation médiée par le récepteur des cellules B, et en aval pour le récepteur Fcγ dans les monocytes (119) 99
Figure 41 : Rôle de l'enzyme Bruton Kinase (122) 99
Figure 42 : Rôle de inhibiteurs de BTK et SYK dans la PR (126) 100
Figure 43 : mécanisme d'action d'un anti IRAK 4(128) 101
Figure 44 : Répartition des membres inscrits à la communauté PR sur Carenity(143) 108
Figure 45 : Moyenne d'âge des membres inscrits à la communauté PR sur Carenity(143) .. 108
Figure 46 : Serious game EDUBIOT(149) 111
Figure 47 : Serious game « AJIKO » pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique(151) 112
Figure 48 : Serious game « AJIKO » pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique(151) 112
Figure 49 : Fiche Sanoïa 113
Figure 50 : Guide de discussion « Ma PR j'en parle » - degrés de satisfaction actuel (160) . 116
Figure 51 : Guide de discussion « Ma PR j'en parle » - Comment je me sens avec la PR ?(159) 117
Figure 52 : Le Bouton orange, symbole de la PR(163) 118
Figure 53 : Bulle de Lilly "faire bonne impression"(165) 119
Figure 54 : Bulle de Lilly "des Hauts et des bas"(165) 119

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les principales cytokines pro inflammatoires impliquée dans la PR..... 27
Tableau 2 : Comparaison des méthodes d'imagerie..... 33
Tableau 3 : Critères de diagnostic ACR/EULAR 34
Tableau 4 : Compétences d'auto-soins et d'adaptation à acquérir grâce à l'ETP..... 36
Tableau 5 : Comparatif des scores utilisés dans la PR..... 40
Tableau 6 : Comparaison des scores DAS et DAS 28..... 41
Tableau 7 : Différences entre les médicaments chimiques et les biomédicaments..... 48
Tableau 8 : Récapitulatif des traitements synthétiques conventionnels utilisés pour traiter la PR..... 50
Tableau 9 : Récapitulatif des Anti-Tnf utilisés pour traiter la PR 55
Tableau 10 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des Anti-TNF..... 56
Tableau 11 : Récapitulaif des anti-IL6 utilisés pour traiter la PR 57
Tableau 12 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des Anti-IL6 57
Tableau 13 : Récapitulatifs des autres biothérapies (anakinra, abatacept, rituximab) utilisées pour traiter la PR 59
Tableau 14 : Causes de la non observance médicamenteuse 63
Tableau 15 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des inhibiteurs de Jak .. 87
Tableau 16 : Biosimilaires disponibles utilisés pour traiter la PR..... 90
Tableau 17 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces des biosimilaires..... 98

INTRODUCTION

L'innovation, selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), désigne l'introduction sur le marché d'un **produit** ou d'un **procédé nouveau** ou **significativement amélioré** par rapport à ceux précédemment élaborés par l'unité légale. Il existe 2 types d'innovation à distinguer : l**'innovation de produits et l'innovation de procédés.** L**'innovation de produits** inclut les **changements significatifs de design et les biens ou services numériques**. Quant à **l'innovation de procédés**, elle concerne la production et les méthodes de développement, la logistique et la distribution, le système d'information et de communication, les tâches administratives et la comptabilité, l'organisation des procédures, la gestion des relations avec les fournisseurs, l'organisation du travail, les processus de décision, les ressources humaines, le marketing, l'emballage, la tarification et le service après-vente(1).

L'innovation peut être reconnue à l'échelle du monde, d'un marché, mais aussi à l'échelle d'une entreprise. En France, les grands groupes et start up sont pionnières de l'innovation s'appuyant sur des stratégies et des processus très différents. Il existe donc de nombreuses façons d'innover, qui sont toutes soutenues par l'État dans l'objectif de favoriser la croissance économique.

L'innovation en santé redessine la médecine de demain et place **le patient au cœur des actions.** Ces innovations permettent d'améliorer les organisations actuelles, et de mettre en place de nouvelles pratiques. L'impact généré dans le système de soins, à la fois dans les établissements de santé, les structures médico-sociales ou les soins dispensés en ville, est majeur et source de progrès médicaux bénéficiant aux patients.

L'innovation en santé est un véritable enjeu à la fois de **santé publique** et **socio-économique**. En effet, c'est la promesse de vivre plus longtemps et de vivre mieux, mais également de prévenir et de guérir, d'être accompagné et de vivre en meilleure santé. Elle permet également d'accéder à l'efficience, indispensable garantissant à tous de continuer à accéder à des soins de qualité. L'innovation est également une opportunité, pour l'industrie de la santé et ses emplois mais aussi pour la compétitivité et le rayonnement de la France. Les acteurs de l'innovation en santé sont divers, nécessitant une véritable coordination et approche coopérative entre les professionnels de santé, pouvoirs publics, laboratoires pharmaceutiques, associations de patients, chercheurs, start up.

L'innovation en santé, peut être divisée en 3 catégories : **diagnostique et thérapeutique**, **technologique et numérique**, **organisationnelle et comportementale**(2).L'innovation diagnostique et thérapeutique regroupe notamment les biotechnologies, thérapies ciblées, solutions thérapeutiques de e-santé et la médecine de précision liée au séquençage de l'exome et du génome. **L'innovation technologique et numérique** fait référence aux objets de santé connectés pour l'autonomie, le bien vivre, l'information des patients. Elle comprend également les domaines de la télémédecine, de la robotique chirurgicale, de l'imagerie 3D et du partage des données de santé et open data. Enfin, **l'innovation organisationnelle et comportementale** comprend les nouveaux modes d'exercice et de prise en charge, les parcours de soins coordonnés, les plateformes de suivi à distance, l'éducation thérapeutique,

le patient connecté, les solutions de e-santé ayant un impact sur l'organisation et les comportements.

La polyarthrite rhumatoïde (PR), est une pathologie exemplaire, qui a et continu, de par ces innovations à la fois diagnostiques, thérapeutiques et non thérapeutiques, à avoir un réel impact sur la qualité de vie des patients.

En effet, même si l'origine précise de cette maladie multifactorielle reste inconnue, la prise en charge de la PR a considérablement évolué au cours des 20 dernières années, à différents niveaux. La compréhension du système immunitaire et des facteurs de risque la déclenchant sont de plus en plus précis, ce qui permet de mieux diagnostiquer et mettre en place une nouvelle stratégie de prise en charge, accompagnée de traitements plus ciblés. Cependant, devant un retard au diagnostic persistant, de nouveaux moyens de communications permettant une meilleure coordination des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients, ainsi que des tests d'orientation diagnostique basés sur l'analyse -omique (transcriptomique, protéomique) se développent.

Les biothérapies arrivées en 2000, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la maladie, permettant un **véritable bénéfice clinique et structural** aboutissant à la préservation de la qualité de vie. A la première catégorie de traitement, les anti-TNF, viennent s'ajouter les anti-IL6 et anti-IL1 permettant de compléter l'arsenal thérapeutique et répondre aux besoins des patients, qui peuvent ne pas répondre ou échapper au bout de quelques années aux anti-TNF. Ces biomédicaments, à la différence des thérapies synthétiques chimiques précédemment utilisées (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) possèdent une structure complexe de haut poids moléculaire, et sont issues du vivant par des méthodes de génie génétique. Le caractère innovant, la complexité et la nouveauté des processus de production des biothérapies expliquent en partie leur coût initialement élevé, ces coûts reflétant également l'amélioration spectaculaire du service médical rendu (SMR). La PR fait partie des affections longue durée (ALD), dont les traitements à vie, sont pris à charge à 100% par l'assurance maladie. Or, aujourd'hui, les dépenses de soins sont montrées du doigt et la viabilité de notre système de soin est remise en question, une maîtrise des dépenses liées aux médicaments semble nécessaire. Ainsi, les biosimilaires, similaires aux biomédicaments de référence, récemment arrivés sur le marché, sont une véritable innovation, permettant une réduction du cout de la prise en charge, et pouvant aboutir à terme à une efficience des soins. Une nouvelle classe de médicaments synthétiques, également disponible depuis peu, les inhibiteurs de JAK pourraient également permettre d'atteindre ces objectifs. Ces nouveaux biomédicaments, disponibles par voie orale, ont également pour avantage de palier au problème d'auto-injection que peuvent rencontrer certains patients sous biothérapies.

L'amélioration de la qualité de vie des patients est également due à l'évolution de la prise en charge non thérapeutique, attribuée à des innovations à la fois **technologiques /numériques** et **organisationnelles/comportementales.** En effet, parce que les patients passent par de nombreuses étapes difficiles à vivre, et que la maladie impacte leur quotidien à vie, leur prise en charge se doit d'être plus personnalisée. Les patients deviennent actifs dans leur prise en charge, on parle de « l'empowerment du patient ». De manière générale, ils souhaitent être davantage informé, participer à leur prise en charge, et sont à la recherche du bien-être(3). C'est à présent main dans la main que les laboratoires pharmaceutiques, associations de

patients, pouvoirs publics, professionnels de santé œuvrent pour développer des solutions innovantes répondants à leurs besoins. Ainsi, des sites internet dédiés à la maladie, des formations participatives en ligne, des serious game sur l'éductation thérapeutique, des applications de suivi visent à rendre le patient plus autonome et palier à des problèmes d'observance et de suivi. Même si la décision médicale partagée est parfois difficile à mettre en place, des outils visant à améliorer la relation entre le médecin et le patient, permettant l'instauration d'un dialogue, se créaient.

L'objectifs de cette thèse est d'inclure le point de vue des laboratoires pharmaceutiques, des pouvoirs publics et surtout des patients. Avant de rentrer dans le vif du sujet, il me semblait important de partager un témoignage d'une patiente, Marie-Jeanne qui explique l'évolution de la prise en charge de la PR(4).

« Après 32 ans d'une PR qualifiée de "sévère" par les médecins, je constate avec satisfaction que j'ai gagné en qualité de vie depuis une trentaine d'années.

Divers éléments entrent en ligne de compte pour ce bilan positif :

- *D'abord au niveau des **traitements** : en 1988, mise en place du méthotrexate plus efficace que les anciens traitements, puis en 1995 d'une corticothérapie quotidienne à faible dose. En 2003, on ajoute les biothérapies qui se révèlent remarquables pour calmer douleurs et fatigue.*
- *La **prise en charge plus globale** de la maladie par des soignants qui communiquent entre eux, c'est très important pour le patient qui se sent reconnu et écouté. La kinésithérapie, l'ergothérapie et autres traitements complémentaires, associés au traitement médicamenteux, contribuent à préserver une bonne autonomie et un meilleur confort au quotidien. Sans oublier les interventions chirurgicales de plus en plus perfectionnées : mes 3 prothèses, cheville et genoux m'ont apporté une amélioration considérable.*
- *L'attitude des **rhumatologues qui informent mieux le patient sur la maladie**, les traitements et ne débutent pas un nouveau traitement de fond sans son adhésion. Le malade devient acteur de la gestion de sa pathologie, ce qui contribue à une relation de confiance médecin-malade. Quel changement par rapport à mes premières consultations chez un rhumatologue ! Sans explication, ni sur la maladie, ni sur les traitements, le médecin me dit "Je vous prescris de la cortisone". A l'époque, ce traitement faisait peur. Résultat : je me suis "sauvée" et j'ai perdu 2 ans pour la prise en charge de la maladie.*
- *Le **regard des autres a changé.** L'opinion publique est mieux informée, notamment grâce à l'action des associations de malades, merci à l'AFP[ric]. Nous entendons moins de propos désagréables qui veulent minimiser notre problème. Par ailleurs, malgré la PR, je me sens moins différente des gens de mon âge à 60 ans que je ne l'étais à 30 ans ; vers la soixantaine, beaucoup de personnes sont rattrapées par des ennuis de santé. Ayant la chance de bénéficier d'un traitement qui marche, je reste relativement active.*

Les progrès de la recherche en matière de traitements nous permettent d'être optimistes pour l'avenir. Bien sûr, il s'agit pour le moment de médicaments qui bloquent la maladie mais ne la guérissent pas. Il y a donc encore beaucoup à faire. Heureusement, il semble que notre pathologie soit l'une des préoccupations des chercheurs.

On ne peut que se réjouir du chemin parcouru depuis 30 ans, quand on imagine ce que devait être la vie des polyarthritiques à l'époque de nos grands-parents. »

PARTIE 1 : CONTEXTE

I - Généralités sur l'innovation

1 - Pourquoi innover en santé ?

Innover en santé c'est répondre à des **besoins existants**, contrairement à d'autres secteurs. En santé, l'innovation répond à des enjeux de **santé publique et médicaux-économiques** : de nombreux traitements thérapeutiques sont non satisfaisants et de nouvelles solutions nécessitent d'être développées. Le but étant de parvenir à une **efficience des soins**. L'efficience se définit comme étant le rapport du coût à l'efficacité. L'objectif visé est donc de produire du soin de façon plus efficace et idéalement moins chère pour donner accès à l'innovation au plus de patients possibles. Les innovations thérapeutiques doivent donc être en mesure d'optimiser les deux, en étant à la fois plus efficaces et, à terme, plus économiques. Cette efficience des soins, est un **défi majeur** à relever car de nos jours, le monde de la santé est en pleine mutation. En effet, la chronicisation des pathologies, associée au vieillissement de la population et au progrès de la médecine permettant une survie durable, est à l'origine d'un alourdissement des coûts de prise en charge. De plus, de nouvelles attentes des Français se rapportent à la **qualité de vie, à la réduction des douleurs physiques et psychologiques, à la quête de bien-être** sont des éléments importants à prendre en compte au long terme. L'apparition de nouvelles thérapeutiques et l'entrée du numérique dans la santé ont considérablement changé les besoins des patients et professionnels de santé redéfinissant de nouvelles approches en matière de soins. Enfin, les fractures territoriales et sociales, ne garantissant pas forcément l'accès aux soins, se creusent davantage(3).

Face à la situation actuelle, une **réorganisation du système de santé autour du patient** est en cours, passant par un décloisonnement des secteurs, permettant de réunir prévention, soins, suivi médico-social. De plus, la transformation du système de santé ne peut avoir lieu sans un développement massif et cohérent du numérique en santé en France. Le numérique est un moyen pour mieux coordonner les professionnels de santé, pour développer des innovations thérapeutiques et organisationnelles, pour lutter contre la fracture sanitaire, pour repositionner le citoyen au cœur du système de santé, et donc pour mieux soigner.

Afin de réorganiser le système de santé, la **Loi de modernisation** de notre système de santé promulguée en 2016 était organisée autour de 4 piliers(5):

- Renforcer la prévention et la promotion de la santé
- Faciliter au quotidien les parcours de santé
- Innover pour garantir la pérennité de notre système de santé
- Renforcer l'efficacité des politiques publiques et la démocratie sanitaire.

En 2016 également, une **stratégie nationale e-santé 2020**(6) a été mise en place. Elle s'articulait autour de 4 grandes priorités :

- Développer la médecine connectée à travers un plan « big data » en santé
- Encourager la co-innovation entre professionnels de santé, citoyens et acteurs économiques par le lancement d'appels à projets dédiés à l'e-santé ou le

développement de living labs afin d'imaginer, en lien direct avec les utilisateurs, la médecine de demain
- Simplifier les démarches administratives des patients (admission, prise de rendez-vous en ligne…) et outiller la démocratie sanitaire à l'aide d'une plateforme numérique facilitant la consultation et la participation des usagers
- Renforcer la sécurité des systèmes d'information en santé grâce à un plan d'action dédié.

Puis en septembre 2018 la **stratégie Ma santé 2022**(7) proposait une vision d'ensemble et des réponses globales aux défis auxquels est confronté le système de santé français.
Cette stratégie a pour objectifs de :
- **Replacer le patient au cœur des soin et lutter contre les déserts médicaux,** en mettant notamment en place des parcours de soins et généralisant les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS)
- **Redonner du temps aux médecins pour soigner**
- **Repenser l'offre hospitalière** avec le développement des hôpitaux de proximité, la télémédecine, la téléconsultation
- **Repenser la formation et les carrières des soignants**

La mise en œuvre de la stratégie Ma Santé 2022 s'appuie sur 9 grands chantiers, dont le numérique fait partie. Une **stratégie nationale du numérique en santé**(8) a vu le jour en avril 2019 s'articulant autour de 5 grandes orientations :
- **Renforcer la gouvernance du numérique en santé**
- **Intensifier la sécurité et l'interopérabilité des systèmes d'information en santé**
- **Accélérer le déploiement des services numériques socles**

4 principaux services seront mis en place, permettant d'échanger et partager les données en toute confiance : le Dossier Médical Partagé (DMP), l'usage des messageries sécurisées de santé, le développement de la e-prescription, les services numériques territoriaux de coordinations de parcours.
- **Déployer au niveau national des plateformes numériques de santé**

Un Espace Numérique de Santé (ENS) donnant accès à des services numériques pour tous les citoyens, une plateforme de bouquets de services communicants pour les professionnels, et la création du regroupement de toutes les données sur une même plateforme : le Health Data Hub.
- **Soutenir l'innovation, évaluer et favoriser l'engagement des acteurs**

Le programme **Hôpital numérique ouvert sur son environnement (HOP'EN**)(9) et le **plan « Établissements et services sociaux et médico-sociaux (ESMS) numérique »**(10) aideront les hôpitaux et structures médico-sociales à s'inscrire pleinement dans le virage numérique.
Le Guichet National de l'Innovation et des Usages en e-Santé (G_NIUS)(11) est déjà mis en place. Il donne des informations utiles sur la réglementation de la e-santé, les grands acteurs de l'écosystème et le financement, à toute personne portant un projet de e-santé.

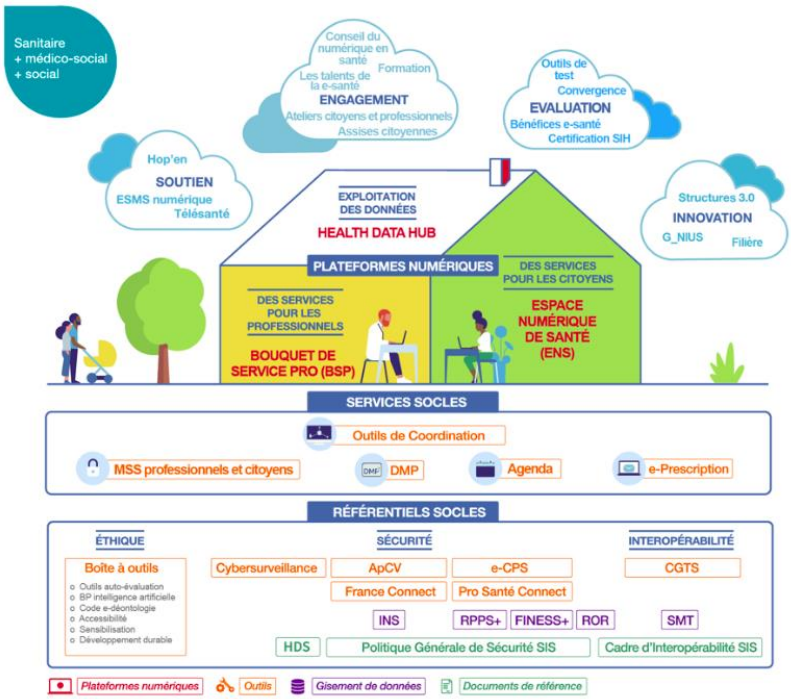


Figure 1 : Schéma représentant la Stratégie nationale de santé numérique(8)

Les résultats d'une grande enquête d'opinion nationale « les Français et le virage numérique en santé » révèle que : *« les Français sont prêts pour le numérique en santé s'il est construit pour et avec eux ».* Le numérique est vu comme *bénéfique par la majorité (51%) des Français,* perçu comme étant un gain de temps (60%), une façon de moderniser la santé (37%) et permettant une meilleure communication avec les professionnels de santé (48%), et un meilleur suivi (35%). La Covid-19 a joué un rôle d'accélérateur dans l'adhésion des Français au numérique. En effet durant cette crise, 49% des Français déclarent avoir utilisé un nouvel outil numérique de santé pour la première fois en prenant un rendez-vous en ligne, commandant des médicaments en ligne, et utilisant la téléconsultation. Les Français semblent être favorables au projet de l'Espace Numérique de Santé (ENS), qui sont perçus comme permettant une meilleure collaboration entre les professionnels de santé (84%), une pleine prise en main de leur santé (77%), de meilleurs rapports humains avec leurs médecins (61%) et un meilleur accès au système de soin (73%). La majorité des Français se déclarait prêt à utiliser les services de l'ENS : 85% la messagerie sécurisée (pour échanger avec les professionnels de santé et principalement les médecins), 78% pour le DMP et l'agenda de santé(12).

2 - Pourquoi les entreprises doivent-elles innover ?

L'innovation est une démarche devenue de nos jours essentielle, qui a pour but d'augmenter leur valeur notamment, en(13) :

- **Se démarquant sur son marché**

Face à la concurrence, proposer en premier un nouveau produit / service peut servir à conserver une longueur d'avance. Les laboratoires pharmaceutiques sont soumis à une concurrence énorme. De plus, de nouveaux acteurs comme les GAFAM et BATX, gros collecteurs de données, arrivent sur le marché de la e-santé. Pour rester compétitif, les

laboratoires proposent en marketing une approche complémentaire au modèle axé sur le produit : un modèle basé sur des services. Ces services allant au-delà du médicament, sont souvent connus sous le nom de « beyond the pill » et associés au numérique. Il s'agit d'une approche plus globale qui propose des services répondant aux problématiques de parcours de soin et de qualité de vie(14).

- **Améliorant sa productivité**

Améliorer un processus de production, grâce à l'utilisation de nouvelles technologies, peut ensuite permettre une baisse des prix de vente, plus attractif et une meilleure rentabilité. On constate une augmentation du nombre de laboratoires qui produisent des biosimilaires entrainant une élévation de la compétitivité. Améliorer les procédés de production en continu est donc un facteur clé, permettant de diminuer le cout de production.

- **Valorisant son image de marque / réputation**

Afficher une stratégie d'innovation est un marqueur positif pour l'image d'une entreprise. En termes d'image, les innovations soucieuses de l'environnement, de la société et du respect d'une certaine éthique sont également bénéfiques. Les laboratoires pharmaceutiques en santé développent de plus en plus une approche **centrée sur le patient** également nommée « patient centric » ou « patient centricity » qui permettent le développement de projets pour améliorer la vie des patients au-delà du médicament. C'est aussi une opportunité de développer de nouveaux partenariats avec les associations de patients et acteurs de la prise en charge.

- **Contribuant à l'épanouissement des collaborateurs**

L'innovation est un processus créatif, qui permet de donner du sens aux employés, aux équipes et aux objectifs de l'entreprise.

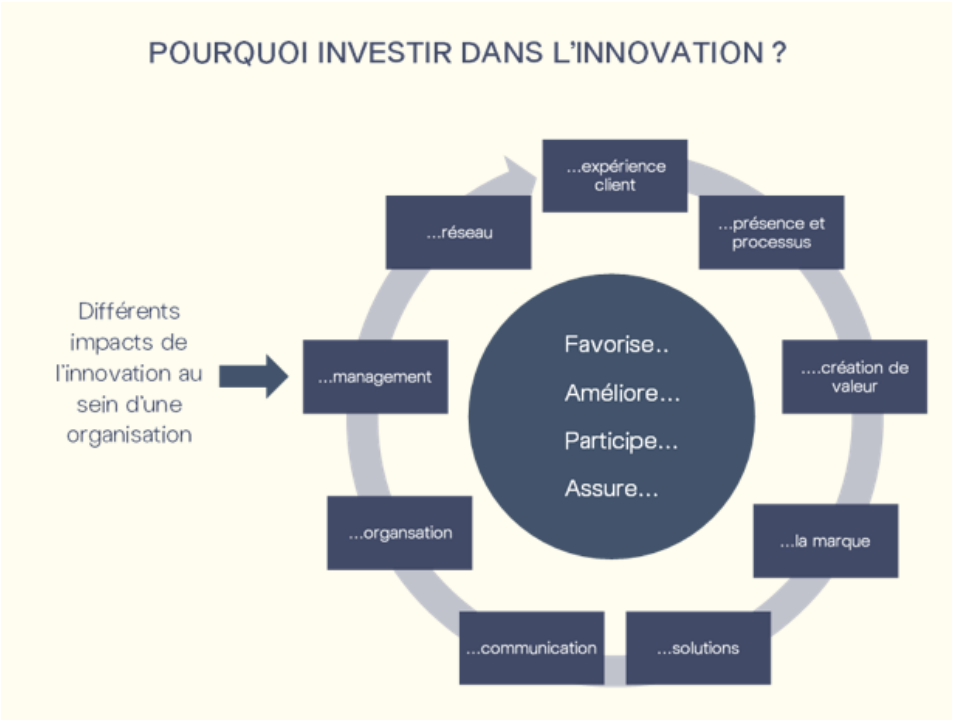


Figure 2 : Schéma représentant les différents impacts de l'innovation au sein d'une organisation(13)

3 - Quelles seront les innovations de demain ?

Le Leem, dans son rapport « une analyse prospective de l'innovation en santé » (3) définit 4 différentes visions de la médecine de demain qui s'accordent toutes sur le fait qu'elle sera davantage **personnalisée**. La médecine personnalisée aura pour but de garantir à chaque patient des diagnostics de haute précision et une prise en charge adaptée à ses spécificités biologiques. Ceci sera possible par l'analyse informatique des données de santé, associée au développement de nouveaux traitements ciblés.
L'objectif de la médecine personnalisée est d**e faire le bon diagnostic pour adresser le bon traitement, au bon moment, au bon patient.** Cette approche innovante est portée par les dernières avancées scientifiques et technologiques qui permettent de collecter et de décrypter les données génomiques des patients et de leurs maladies.
Au total, le Leem définie 14 vecteurs d'innovation qui vont façonner les progrès de la recherche, du diagnostic, des thérapies et de l'accompagnement des patients incluant par exemples **l'épigénétique, l'intelligence artificielle et les big data, les thérapies cellulaires et géniques, la connaissance du microbiote.**

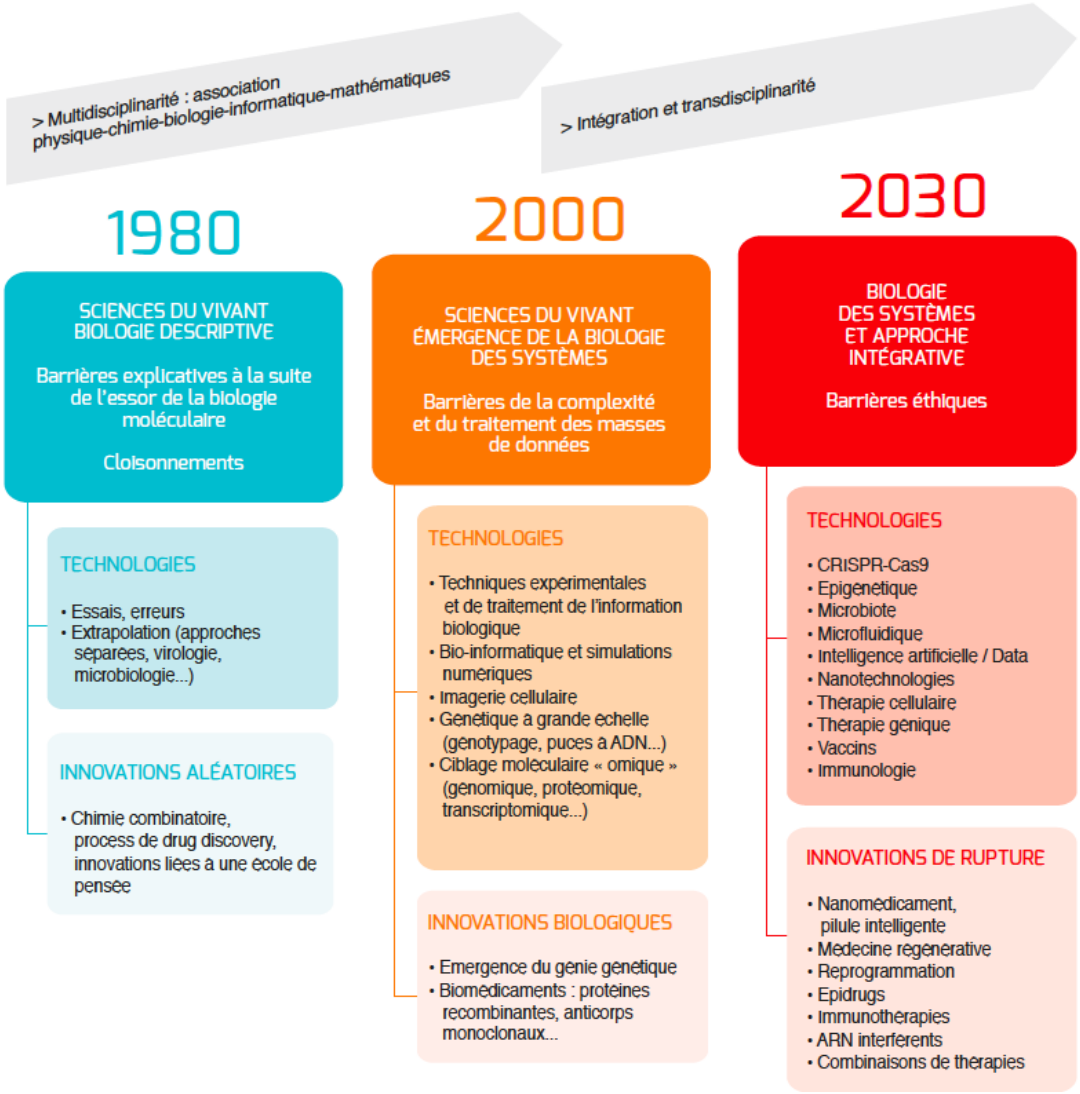


Figure 3 : Schéma présentant les innovations à différentes périodes(3)

En s'appuyant sur l'analyse du génome, il est possible de mieux prédire la réponse du patient au traitement qui lui sera proposé, et de supprimer des effets secondaires qu'ils n'auraient pas pu anticiper avec un traitement dit conventionnel.

La médecine personnalisée s'applique aux 4 grandes étapes du parcours de soins : **la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi**. Grâce à la capacité des outils informatiques contemporains à recouper le profil et les mécanismes biologiques en jeu à chacune de ces étapes, les professionnels de santé peuvent instaurer des thérapies curatives mais aussi préventives sur-mesure.

Mais demain, la médecine personnalisée sera élargie au **parcours de vie des patients.** Les patients seront intégrés dans des parcours de vie, allant plus loin que les parcours de soins actuels qui sont centrés sur la prise en charge du patient, à partir du diagnostic jusqu'à la fin de leur traitement. Les parcours de santé, prendront en compte, en amont, la prévention des pathologies et, en aval, la réinsertion de l'ancien malade dans sa vie professionnelle ou scolaire. De manière encore plus ambitieuse, l'approche par le parcours de vie propose d'intégrer l'ensemble des dimensions personnelles, professionnelles et sociales d'un individu pour aborder sa santé.

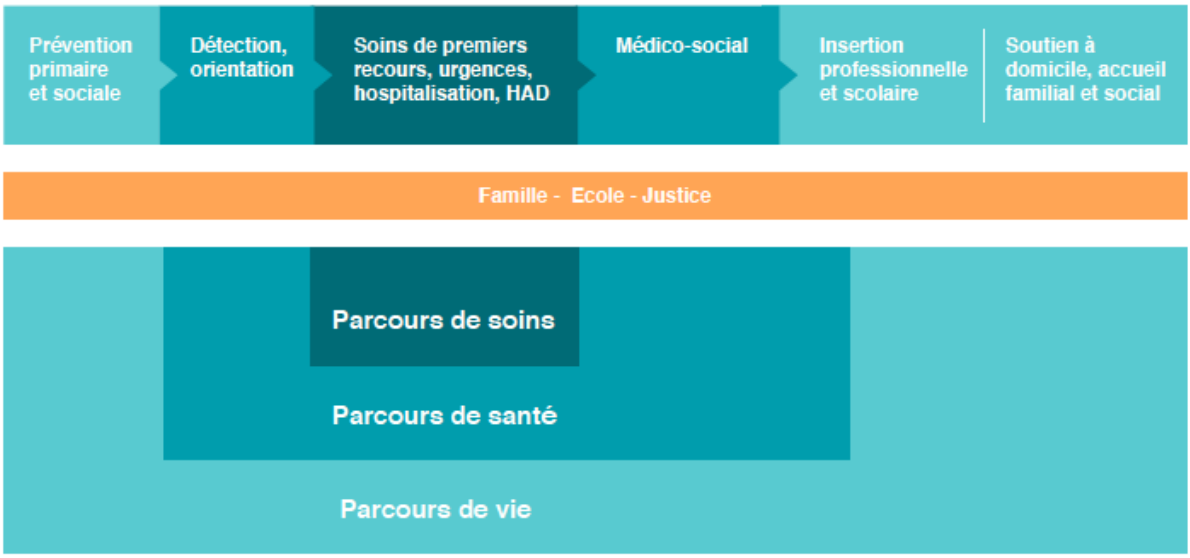


Figure 4 : Schéma présentant les différents types de parcours pour les patients(3)

En résumé, la prise en charge personnalisée des patients, répondra à une « médecine 4P » :

- **Personnalisée** : car reposant sur le profil génétique de chaque patient pour orienter sa prise en charge
- **Prédictive** : car destinée à évaluer le risque pour une personne en bonne santé de développer une maladie à plus ou moins long terme
- **Préventive** : car promouvant une vision proactive de préservation du capital santé
- **Participative** : car conférant plus de connaissances et d'autonomie au patient, afin qu'il puisse devenir acteur de sa santé, ils seront également beaucoup plus connectés.

Elle peut également répondre à la définition de « médecine de 6P », car les patients seront intégrés dans des **Parcours pluriels** dans lesquels plusieurs professionnels de santé interviendront. La médecine de demain sera également plus **Pertinente**. Le concept de

pertinence est d'actualité dans la médecine d'aujourd'hui : plus il y a de traitements, de techniques, d'actes qui coûtent cher, plus il faut réfléchir à la pertinence des choix. La pertinence, c'est l'acte ou le traitement le plus adapté pour le patient, au coût le plus réduit. Le rapport bénéfice/risque et le rapport coût/efficacité sont déterminants. À l'échelle individuelle, la pertinence thérapeutique est de donner le traitement le plus efficace et le moins risqué. À l'échelle collective, il s'agit de faire dépenser le moins possible à notre institution solidaire pour un traitement le plus efficace possible, l'efficacité restant la priorité absolue**.**

En résumé, les données, de plus en plus nombreuses et précises, jouent un rôle très important. Les informations collectées, de sources multiples et variées (essais cliniques, dossiers informatisés, web et applications santé, objets connectés…) favorisent l'enrichissement des bases de données et le perfectionnement des logiciels d'Intelligence Artificielle qui viennent en support des professionnels de santé, depuis la recherche translationnelle jusqu'aux patients.

Innover en santé est essentielle pour pallier les nouveaux besoins des patients en termes de traitement et qualité de vie. Les innovations de demain participeront à la mise en place de la médecine des 6P : préventive, prédictive, personnalisée, participative, prenant en compte le patient dans un véritable parcours de vie, intégrant des spécialistes pluridisciplinaires. La pertinence des soins sera également de plus en plus évaluée.

Les laboratoires pharmaceutiques devront mettre en place un business model plus **collaboratif**, basé sur un réseau d'entités séparées, fédérées par des objectifs communs. Ce modèle permettra de former un réseau de partenariats, dans le but de mettre à disposition des "offres groupées" de produits et services intégrés, allant ainsi au-delà du cœur de métier de l'entreprise. Ainsi il sera possible de proposer des offres de prise en charge globale des patients comprenant des modes de prise en charge définis et individualisés, du personnel soignant mieux informé, des services support à forte valeur ajoutée (programmes d'observances, programmes nutritionnels, aides à la gestion du stress).

Les innovations que nous évoquerons concernant la prise en charge des patients atteints de PR s'inscrivent également dans cette dynamique.

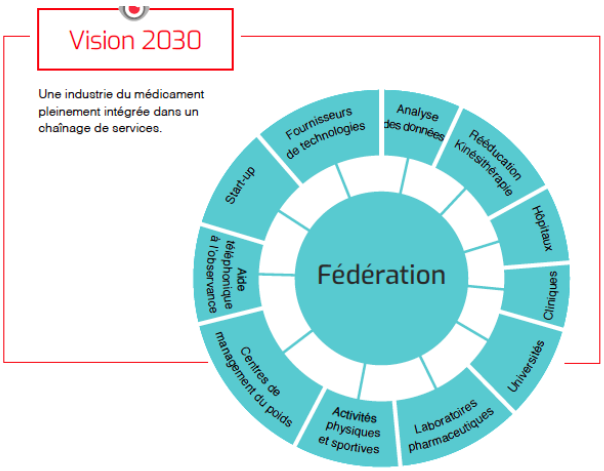


Figure 5 : Schéma représentant le modèle collaboratif vers lequel devrait tendre les industries de santé (3)

II - Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

1 - Définition

La polyarthrite rhumatoïde fait partie de la famille des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Il s'agit d'une **maladie inflammatoire chronique**, qui touche les articulations, de manière symétrique, principalement celles des mains et pieds, poignets et genoux. Plus précisément, cette pathologie est due à réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale des articulations (appelée synovite).

Ces articulations deviennent alors douloureuses, gonflées, raides, molles et pâteuses à la palpation, chaudes et peuvent même être déformées en l'absence de traitement.

Les déformations des articulations sont dues à une dégradation progressive du cartilage et de l'os induite par l'environnement inflammatoire chronique au sein de l'articulation. On observe ces déformations au niveau des doigts, qui touchent le pouce, les articulations métacarpophalangiennes (MCP), les articulations interphalangiennes proximales (IPP) et distales (IPD). Les déformations au niveau des articulations IPP et IPD se présentent sous 3 formes variablement associées : « en boutonnière », « en maillet » et « en col de cygne »(15).

Figure 6 : "Doigt en boutonnière" au niveau du doigt en haut et en dessous de celui-ci « Déformations en col de cygne » (15)

Il s'agit également d'une **maladie systémique**, c'est-à-dire qu'elle peut toucher d'autres organes : on parle de manifestations extra articulaires (MEA). Ces MEA se caractérisent principalement par des nodules rhumatoïdes (coudes, doigts) et une sécheresse de l'œil et de la bouche (syndrome sec de Gougerot-Sjögren). Dans les formes les plus graves il est possible d'avoir une atteinte du cœur, des poumons, des nerfs ou des vaisseaux. Elles sont rarement présentes dès le début mais peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie, surtout dans les PR sévères, mettant en jeu le pronostic vital des patients(16).

La PR est également à l'origine de symptômes invisibles tels que douleur, fatigue, angoisse, voir dépression. La douleur et la fatigue ont un fort impact sur la vie affective, la santé physique, la vie sociale, la vie sexuelle et l'équilibre psychologique. Les douleurs articulaires peuvent toucher des sites multiples (main, genou, hanche…) et persister même chez les patients en rémission. Les patients ressentent une fatigue durable, envahissante, inexpliquée

et peu soulagée par le repos. La fatigue peut être aggravée par les troubles du sommeil induits par la douleur ou par le stress lié à l'angoisse de la douleur. Un véritable cercle vicieux s'installe, la mauvaise qualité du sommeil augmentant la fatigue et par la même le seuil de tolérance à la douleur. Une étude(17) récente a montré que la présence de dépression, anxiété et fatigue était corrélée à une activité de la maladie plus élevée. Le dépistage et la prise en charge de ces comorbidités devraient être précoces pour un meilleur contrôle de la pathologie.

La PR est une maladie **auto-immune, résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui ne reconnaît pas les propres constituants de l'organisme et va s'attaquer à eux. On parle alors de rupture de la tolérance** : des auto-anticorps (anti-CCP ou ACPA) se dirigent contre des anti-antigènes citrullinés. La présence d'anti-CCP permet de prédire avec une spécificité supérieure à 90 % le diagnostic de PR.

L'origine de la rupture de tolérance reste le plus souvent énigmatique. Il s'agit probablement de l'association de plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux. La PR est donc qualifiée comme étant une **maladie multifactorielle.**

Il existe des gènes de prédisposition à la PR, 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 (locus HLA DRB1) qui codent des molécules essentielles pour la présentation des antigènes au système immunitaire. Une mutation au niveau du gène PTPN22 a également été identifiée. Ces gènes favorisent l'apparition de la maladie, mais leur présence n'est pas indispensable. Le tabac est le seul facteur environnemental prouvé, qui augmente le risque de développer une PR anti-CPP+, en particulier chez les personnes porteuses de l'allèle HLA DRB1. D'autres facteurs sont évoqués mais non prouvés : les facteurs infectieux, le statut social, la vie urbaine versus la vie rurale, le régime alimentaire.

2 - Epidémiologie

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent en France, touchant 0,3 à 0,5% de la population en France, soit environ 300 000 personnes(18).L'incidence annuelle est estimée à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants(19).

Sa prévalence est variable selon les zones géographiques. On observe plus de cas au Nord de l'Europe et EU, que dans les régions rurales d'Afrique de l'Ouest. Cette pathologie, souvent imaginée à tort comme une maladie touchant les personnes âgées, peut frapper à tout âge. Elle est cependant plus fréquente entre 35 à 55 ans, et sa prévalence augmente avec l'âge(20). Cette maladie touche plus les femmes : 3 femmes pour 1 homme sont touchées(21). En France, 75% des femmes touchées sont en péri ménopause, d'où un rôle important des hormones. L'activité de la PR et ses conséquences ont diminué au cours du temps, en même temps que l'amélioration des stratégies de prise en charge (diagnostique, critères d'évaluation, surveillance stricte et objectifs) et les progrès thérapeutiques (extension de l'usage des DMARDs, usage des nouvelles molécules, meilleures indications thérapeutiques). En revanche, la PR semble aussi fréquente et entraîne toujours une surmortalité significative(22).

3 - Physiopathologie

Afin de comprendre les différentes classes médicamenteuses et innovations en termes de traitement que nous verrons ensemble, il est nécessaire de comprendre la physiopathologie de la PR, notamment le rôle des différentes cytokines.
La PR est une maladie auto-immune, résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire entrainant une attaque aux constituants normaux de l'organisme.

La PR s'attaque aux articulations. Une articulation normale est composée :

- D'une **cavité articulaire** composée de la capsule fibreuse à l'extérieur fixée sur l'os et de la membrane synoviale à l'intérieur
- De la **synovie** qui est produite par la membrane synoviale pour lubrifier l'articulation et permettre le mouvement en réduisant la friction et l'usure. Elle permet également de nourrir le cartilage (apport d'oxygène et de nutriments aux chondrocytes du cartilage articulaire et élimination du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques grâce à des phagocytes)
- Du **cartilage** qui recouvre les extrémités osseuses

La PR se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale appelée **synovite**. Un flux de cellules inflammatoires se multiplie dans les vaisseaux, s'infiltre dans le tissu synovial et sous synovial et abouti à un épaississement du tissu synovial appelé **pannus**. Les cellules détruisent petit à petit les structures : le cartilage s'érode et s'amincit, laissant l'os à découvert. L'os va ensuite se déminéraliser, laissant apparaitre des encoches et/ou géodes. Les tendons et ligaments peuvent aussi être attaqués et rompre. L'ensemble de cette cascade aboutit à des déformations articulaires irréversibles.

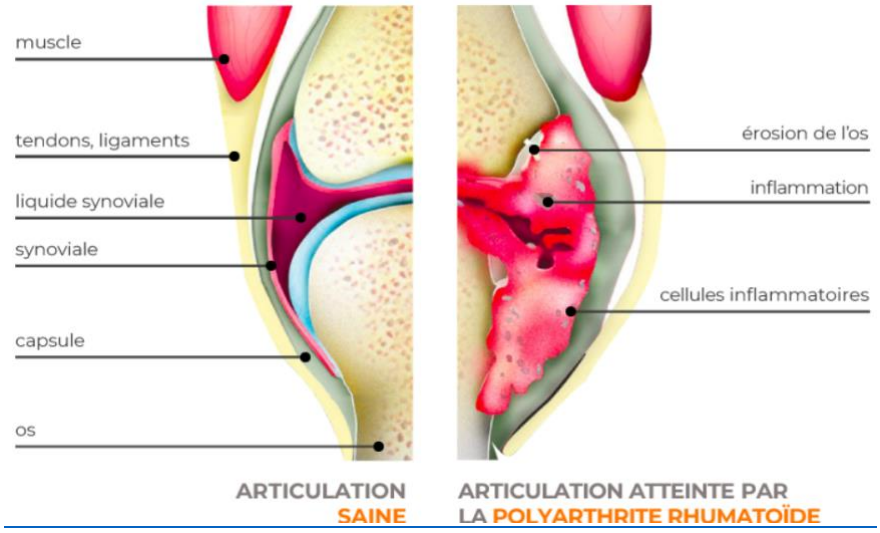


Figure 7 : Schéma représentant une articulation saine vs une articulation atteinte de polyarthrite rhumatoïde (23)

L'évolution de la maladie se fait en 4 phases(24),(25) :

1. **Le déclenchement**
2. **Le recrutement et la chronicisation de l'inflammation**
3. **La prolifération et la destruction ostéo-articulaire**
4. **La réparation**

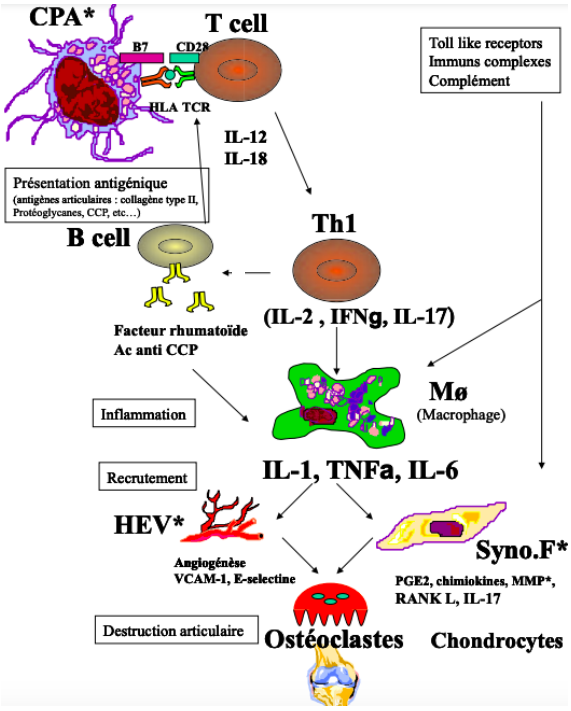


Figure 8 : Schéma représentant les 4 phases d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde(26)

3.1 Phase 1 : le déclenchement

Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Suite à un stimulus déclencheur encore non clairement établi (antigène non identifié), la première défense de l'organisme se déclenche : **l'immunité innée**. Il se produit alors une réaction inflammatoire non spécifique dans l'articulation : des signaux inflammatoires sont envoyés pour recruter des cellules de l'immunité innée : macrophages, cellules dendritiques (CD), natural killer (NK), polynucléaire éosinophile (PNE), polynucléaire neutrophiles (PNN), polynucléaire basophile (PNB). On observe alors une accumulation locale de cellules de l'immunité innée, qui produisent des cytokine pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF et l 'IL-6.

3.2 Phase 2 : le recrutement et la chronicisation de l'inflammation

L'activation de l'immunité innée va déclencher l'activation de l'immunité adaptative. On peut subdiviser la phase inflammatoire en 3 catégories : la phase d'activation, de différenciation et d'entretien.

Phase d'activation

Les cellules de l'immunité acquise : les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) sont recrutées. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA), par la présentation de

l'antigène activent les LT. La présentation de l'antigène étant effectuée principalement par le biais du CMH de classe II exprimé à leur surface, les LT sont majoritairement des LTCD4. Si la présentation se fait par le CMH de classe I, les LT se différencient en LTCD8. Les LT sont également activés via les voies de co-stimulations, en particulier la voie CD28 / CD80-CD86.

Phase de différenciation

Les LT « actifs » entraînent la sécrétion des cytokines soit directement, soit indirectement via les macrophages, à l'origine du maintien de l'inflammation.

La différenciation/polarisation se fait principalement en TH1 qui sécrètent majoritairement de l'interféron gamma (INFγ), de l'interleukine 2 (IL-2) et de l'interleukine 17 (IL-17) qui pérennisent, amplifient la réaction inflammatoire et immunitaire.

Les LT « actifs » peuvent également se différencier en TH2 qui sécrètent de l'interleukine 4 (IL4), qui stimule la production d'anticorps par les LB via plusieurs signaux et en particulier le système BLYs (BAFF).

Les LB ont également un rôle dans la physiopathologie de la PR à plusieurs niveaux :

- Ils peuvent se transformer en CPA et activer les LT
- Ils peuvent se tranformer en plasmocytes qui sécrètent des d'auto-anticorps, tels que le facteur rhumatoïde (FR) ou les anticorps antipeptides citrullinés (Anti Citrullinated peptide antibody, ACPA).
- Ils sont aussi capables de produire des cytokines pro-inflammatoire comme le Tumor necrosis factor alpha (TNFα), l'IL-10 ou l'IL-6.

3.3 Phase 3 : la prolifération et la destruction ostéoarticulaire

Certains LT migrent dans la membrane synoviale, sous l'action de d'un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor VEGF) activée par l'IL1 et le TNFα. Ces LT attaquent les synoviocytes engendrant une prolifération pseudo tumorale de la membrane synoviale appelé **pannus synovial**.

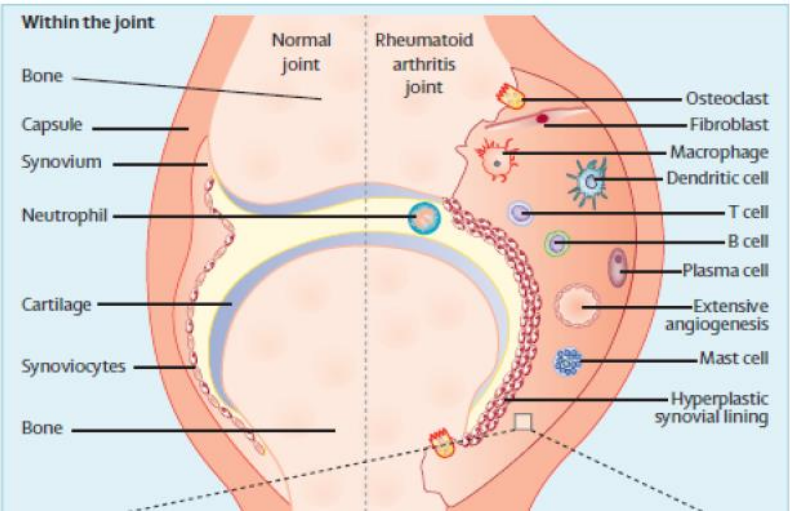


Figure 9 : Schéma du pannus synovial (27)

Ceci entraine la production de médiateurs de l'inflammation et de la destruction ostéocartilagineuse : les Métalloprotéases (MMPS), TNFα, RANKL, IL6) qui activent les ostéoclastes.
Ce phénomène appelé « homing » accentue donc l'inflammation de membrane synoviale (synovite), et prépare un terrain propice à la destruction ostéo-articulaire.

L'inflammation locale est entretenue par l'activation des macrophages (INFγ) et la production de cytokines pro inflammatoires (TNFα, IL1, IL6) entrainant la prolifération anormale des synoviocytes et des fibroblastes synoviaux qui sécrètent les médiateurs responsables de l'inflammation et de la destruction ostéo-cartilagineuse. Il se produit un déséquilibre entre cytokines à action pro-inflammatoire en excès au détriment des cytokines à action anti-inflammatoire.

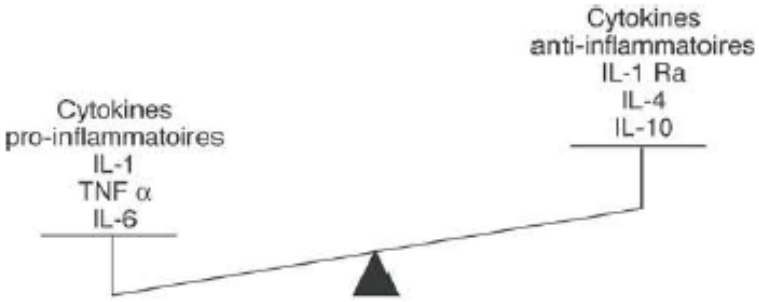


Figure 10 : Déséquilibre entre cytokines pro inflammatoires et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde (28)

La synovite rhumatoïde est également caractérisée par une hypoxie qui entraîne une néo vascularisation provoquant la synthèse de facteurs pro-angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF). Elle participe donc à la croissance du pannus en favorisant l'apport de nutriments, de cytokines et de cellules inflammatoires dans la synoviale.

Tableau 1 : Les principales cytokines pro inflammatoires impliquée dans la PR

Cytokines pro inflammatoires	Rôles
IL1	• Sécrétée lors de la réponse immunitaire innée, puis par synoviocytes macrophagiques. • Favorise l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales qui permettent à des cellules circulantes de passer dans la membrane synoviale (diapédèse / HOMING) • Contrôle la production de VEGF (angiogénèse) • Rôle dans la destruction ostéoarticulaire (régulation de la production de RANKL)
TNFα	• Sécrétée lors de la réponse immunitaire innée, puis par synoviocytes macrophagiques et les LB • Idem IL1
IL6	• Sécrétée lors de la réponse immunitaire innée, puis par les synoviocytes fibroblastiques • Favorise l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales qui permettent à des cellules circulantes de passer dans la membrane synoviale (diapédèse / HOMING) • Contrôle la production de VEGF (angiogénèse) • Favorise de manière indirecte l'ostéoclastogenèse en stimulant la sécrétion de RANK-L par les ostéoblastes et les synoviocytes
IL17	• Sécrétée par LT CD4+ Th1 et Th0 • Induit l'expression de nombreux facteurs de l'inflammation par activation du facteur de transcription NFkB • Rôle dans la destruction ostéoarticulaire (régulation de la production de RANKL)

Le phénomène d'angiogenèse est indispensable au recrutement des cellules de l'immunité innée et acquises dans la membrane synoviale. Ainsi, les cytokines et leurs récepteurs favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire constituent des cibles thérapeutiques potentiellement importantes :

- Transforming Growth Factor (TGF) β
- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
- Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)
- Fibroblast Growth Factors (FGF) 1 et 2

Des voies de signalisation intra cellulaires sont également impliquées dans l'inflammation dans la PR. Celles-ci régulent la synthèse de protéines en agissant sur les promoteurs des gènes ou sur les ARNm. Il existe 4 principales voies dans l'inflammation :

- TRAF/NκBK/NFκB
- MAPK/AP-1 (voie des mitogen activated protein kinase) / 3 familles : p38, Erk1/2, JNK
- Voie de la phospho-inositide PI3 kinase
- **JAK/STAT**

Nous verrons plus tard, que la voie JAK/STAT, faisant intervenir des enzymes, intéressent particulièrement les laboratoires qui développent de nouveaux médicaments synthétiques.

Toutes ces voies sont impliquées dans la synthèse de :

- Cytokines pro inflammatoires (TNFα, IL1, IL6, IL8..)
- Molécules d'adhésion
- Métallo protéases
- Prostaglandines
- PI3 kinase impliquée dans la prolifération, l'adhésion cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse

3.4 Phase 4 : réparation / fibrose

Cette phase se déroule en même temps que la phase de destruction, et est responsable de la fibrose. Elle ne compense pas la destruction dans la PR.

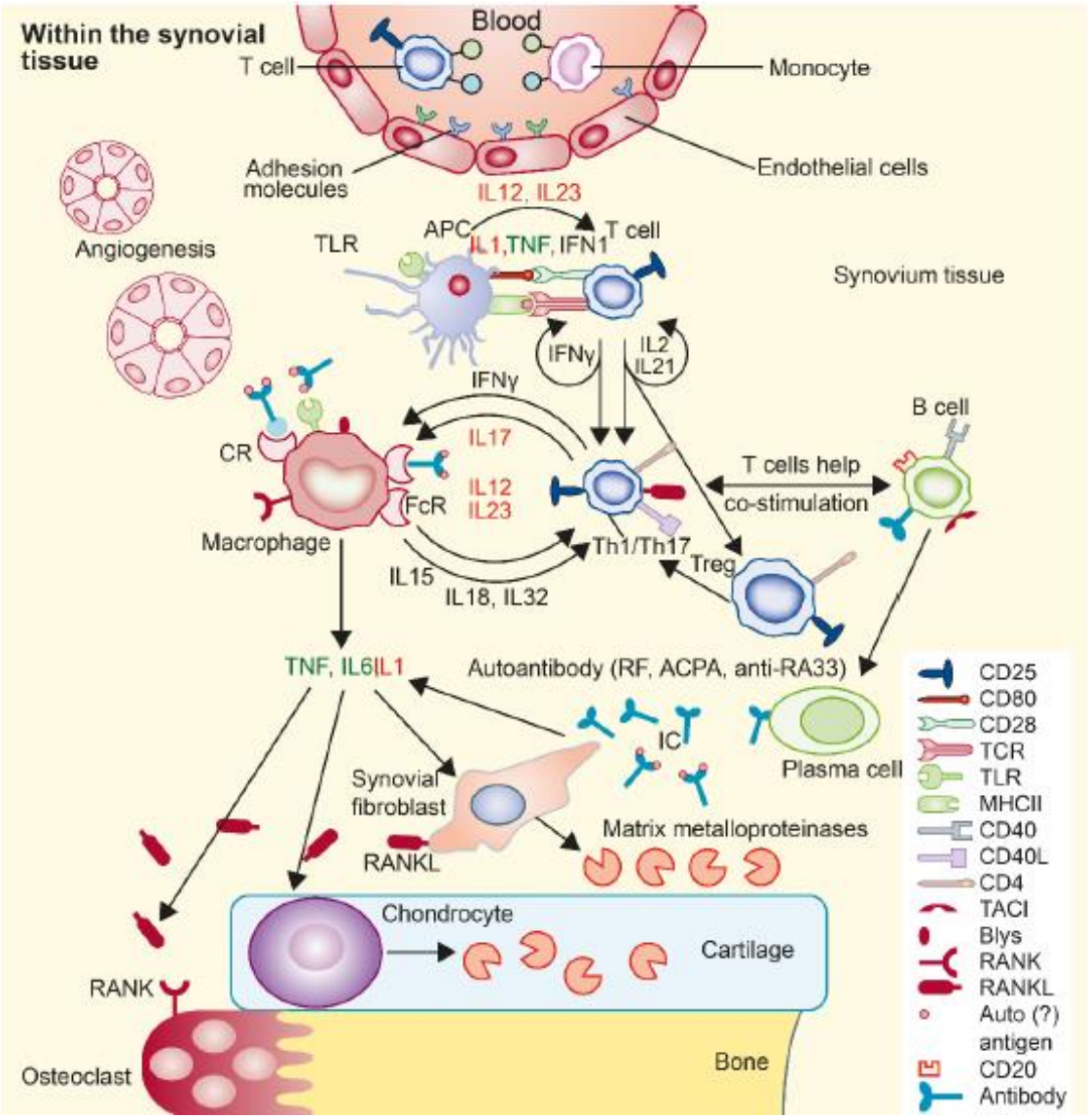


Figure 11 : Schéma récapitulatif Physiopathologie de la PR *(29)*

4 - Impact de la PR

La PR est associée à une réduction de l'espérance de vie vs population générale(20).La mortalité est associée en particulier à des comorbidités. La surmortalité est largement attribuée aux pathologies cardiaques, responsables de plus de 50 % des décès(20). Certains cancers, notamment les lymphomes, les infections et maladies respiratoires sont d'autres causes importantes de mortalité chez ces patients (30).Les patients présentant le facteur rhumatoïde, une forte activité de la maladie (dès le début), des MEA, un handicap, fumeur ont un risque de mortalité plus élevé(20).
En absence de prise en charge, la PR devient invalidante entrainant un handicap et également des répercussions au niveau de la vie de famille, sociale et professionnelle. En effet, 68% des patients en activités ont eu au moins un arrêt de travail de 2 mois dans les 12 derniers mois. 75% des patients en recherche d'emploi disent ne pas parvenir à garder un emploi à cause de leur maladie(31).
Chez les patients jusqu'à 60 ans (hors âge de retraite), 60% travaillent, dont 39% bénéficient d'aménagement de leurs conditions de travail. Par ailleurs, près d'un patient sur trois ne travaille pas en raison de leur état de santé(32).

Cette maladie a également des conséquences sur leur vie personnelle. Par exemple, de nombreux patients ont besoin d'aide pour effectuer des tâches quotidiennes pouvant les rendre dépendants d'une tierce personne. Environ 50% des patients ont besoin d'aide pour faire le ménage, 14% pour se lever et s'habiller, 10% pour faire la cuisine(32).

La vie familiale n'est pas épargnée : les patients ont tendance à se replier sur eux même, à ne pas parler de leur pathologie de peur d'occasionner une surcharge de travail et de devenir un poids pour leur entourage. Or la famille souhaite aider le patient, mais ne sait pas forcément comment s'y prendre, due notamment à une incompréhension de la maladie attribuée à un manque d'information et de communication. *« En tant qu'aidante, il est difficile de savoir quoi dire et quoi faire »* témoigne Jeanne, marié à un patient poly arthritique, illustrant les difficultés rencontrées : *« La PR est très présente dans notre couple, elle a changé notre relation et les activités que nous pratiquions ensemble. Mon mari est un homme pudique qui peine à admettre sa douleur, il a plutôt tendance à se renfermer sur lui-même.*
J'aimerais lui être plus utile, mais je ne connais pas grand-chose à la polyarthrite, mis à part ce que nous en a dit le rhumatologue. Je voudrais pouvoir l'aider dans sa prise en charge, j'essaie de me renseigner sur les traitements mais ce n'est pas facile d'y voir clair entre les traitements, les biothérapies, la cortisone, etc. Au quotidien, il est difficile de savoir quoi dire et quoi faire : certains jours il a mal – ce qui le met de mauvaise humeur - et d'autres non : comment cerner les moments où il a besoin de moi, et ceux où il peut se débrouiller ? Que puis-je faire pour l'aider à soulager sa douleur ? Je ne veux pas lui faire de peine et j'essaie de lui faire comprendre qu'il peut compter sur moi.
J'espère que la situation s'arrangera un peu au fil du temps, que la communication entre nous deviendra plus facile et que notre relation retrouvera sa légèreté ! »(33).

III - Le diagnostic de la PR

Le diagnostic(34) de la PR est déterminant dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme et doit être précoce (idéalement dans les 6 semaines) car il conditionne l'instauration rapide d'un traitement de fond.

Il peut être **difficile** car il repose sur un faisceau d'arguments, relevant des différents examens cliniques, biologiques et de l'imagerie. Nous verrons par la suite comment diagnostiquer plus précocement la PR.

1 - Examens cliniques

D'après les dernières recommandations de la Société Française de la rhumatologie (SFR) (35):
Le diagnostic de PR doit être évoqué devant :

- Certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique)
- Une raideur matinale de plus de 30 min
- Une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds (squeeze-test positif).

2 - Examens biologiques

Concernant les caractéristiques biologiques, on recherche un état inflammatoire non spécifique détecté par :

- Une vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes élevée (VS 1ère heure > 10 mm, VS 2ème heure > 20 mm)
- Une Protéine C-réactive (CRP) élevée (CRP > 6 mg/L).

La présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR.

Des tests sérologiques des auto-anticorps sont également dosés :

- Les **anticorps anti-protéines citrullinées** (anticorps anti-CCP ou ACPA), sécrétés par les LB sont des marqueurs diagnostic et pronostic de la PR. Ils sont présents dès le début de la maladie (pour environ 70% des patients).
- Les **facteurs rhumatoïdes** (FR), anticorps sécrétés par les LB, (auto Ac anti IgG, en général de classe IgM) n'est pas spécifique de la PR mais il s'agit d'un facteur de mauvais pronostique. Ils peuvent ne pas être présents au début de la maladie.

La positivité d'au moins l'un des deux tests constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de PR. La négativité simultanée des deux tests ne permet pas d'éliminer le diagnostic de PR.

3 - Imagerie

Plusieurs méthodes d'imagerie existent et peuvent être utilisées dans le diagnostic et l'évaluation de la PR : radiographies standard, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), échographie Doppler. Chacune de ces méthodes présentent des spécificités dans le suivi de la maladie(36).

Devant une suspicion de PR, la HAS recommande d'effectuer les radiographies des mains et poignets de face, des pieds de face et de ¾ en grandeur normale et une radiographie de toute articulation symptomatique est effectuée à la recherche d'érosions typiques (au moins trois articulations érosives parmi les MCP, les interphalangiennes proximales, les poignets et les MT).
Il s'agit de la méthode traditionnelle pour surveiller les atteintes articulaires permettant de visualiser les lésions structurales des articulations. Les signes radiographiques associent un épaississement des parties molles, une déminéralisation des épiphyses, des érosions osseuses, des pincements de l'interligne articulaire des géodes sous chondrales.

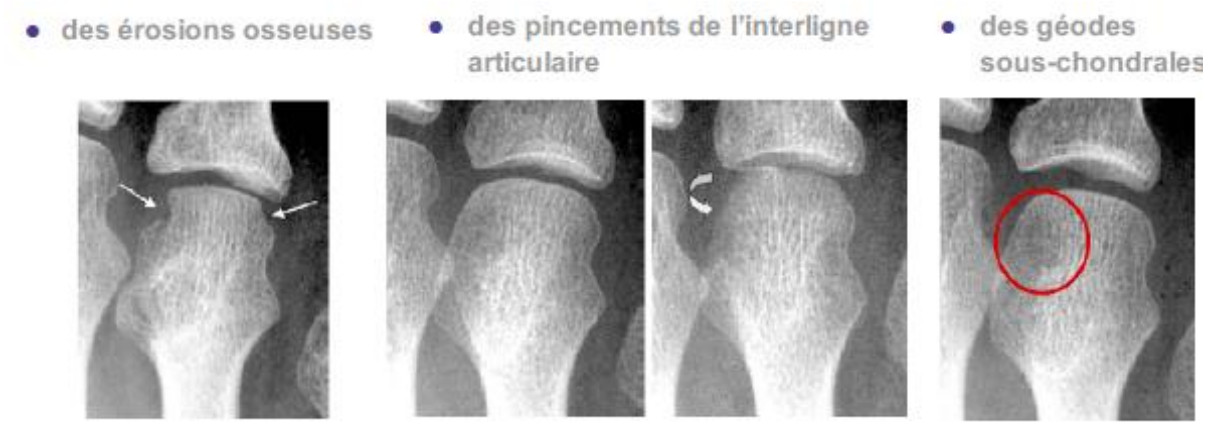


Figure 12 : Radiographies érosions osseuses, des pincements de l'interligne articulaire des géodes sous chondrales. Source interne Sanofi Genzyme.

Cependant, il est impossible de détecter des érosions osseuses précoces ou des modifications des tissus mous. Des radiographies normales n'éliminent pas le diagnostic de la PR surtout au stade initial.

Si les radiographies standards sont normales et qu'un doute au niveau diagnostique persiste (ex : articulations symptomatiques), il est possible de rechercher d'éventuelles érosions avec examens plus sensibles tels que l'échographie ou l'IRM. Compte tenu des difficultés d'accès, l'IRM n'est pas recommandée en 1ère intention.

Concernant le suivi de la maladie, une évaluation structurale régulière par radiographies standard des mains et des pieds doit être envisagée.

L'IRM est la meilleure méthode pour détecter les stades précoces inflammatoires. Elle permet de visualiser une synovite, une ténosynovite et l'œdème osseux, précurseur de l'érosion. Elle a également une meilleure sensibilité que la radiographie standard pour détecter précocement les érosions osseuses. C'est une technique plus sensible aux changements et qui peut être utilisée pour la surveillance de la progression de la maladie.

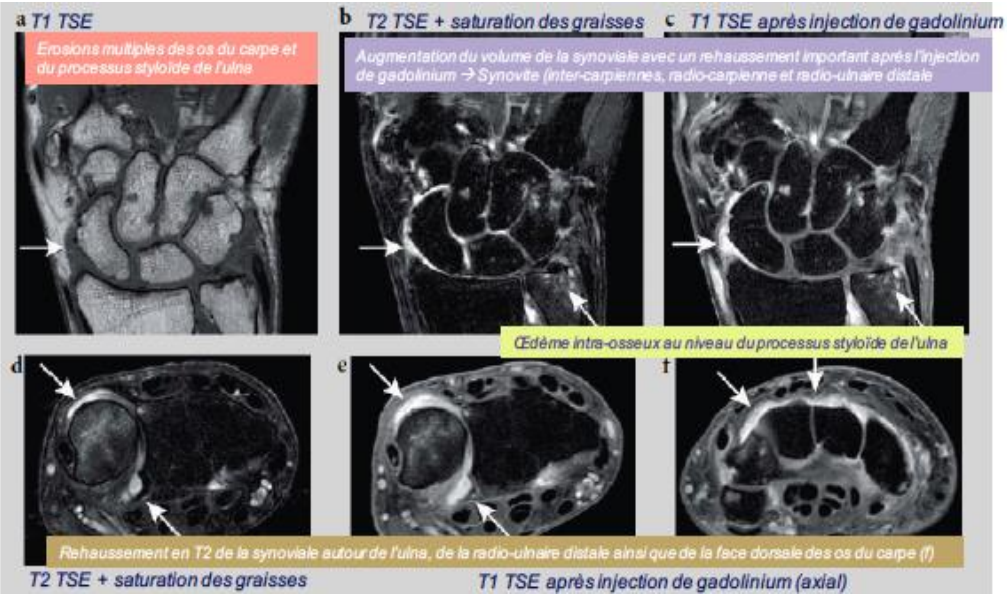


Figure 13 : IRM du poignet droit d'un patient présentant une arthrite indifférenciée – Source interne Sanofi Genzyme

L'échographie n'est pas systématiquement utilisée car elle n'est pas assez spécifique de la PR. Elle peut être utilisée pour certains patients, pour la détection de synovites dans certains cas difficiles lorsqu'il y a un doute clinique (sujets obèses, atteinte des MTP...) ou pour quantifier le nombre d'articulations atteintes.
L'échographie Doppler a une meilleure sensibilité que l'examen clinique et la radiographie pour détecter : les érosions osseuses précoces et les synovites précoces grâce au Doppler couleur. Cependant elle est moins sensible que l'IRM pour la détection d'érosions et il est impossible de réaliser une évaluation exhaustive des lésions en échographie (zones para-articulaires non accessibles sous la sonde).

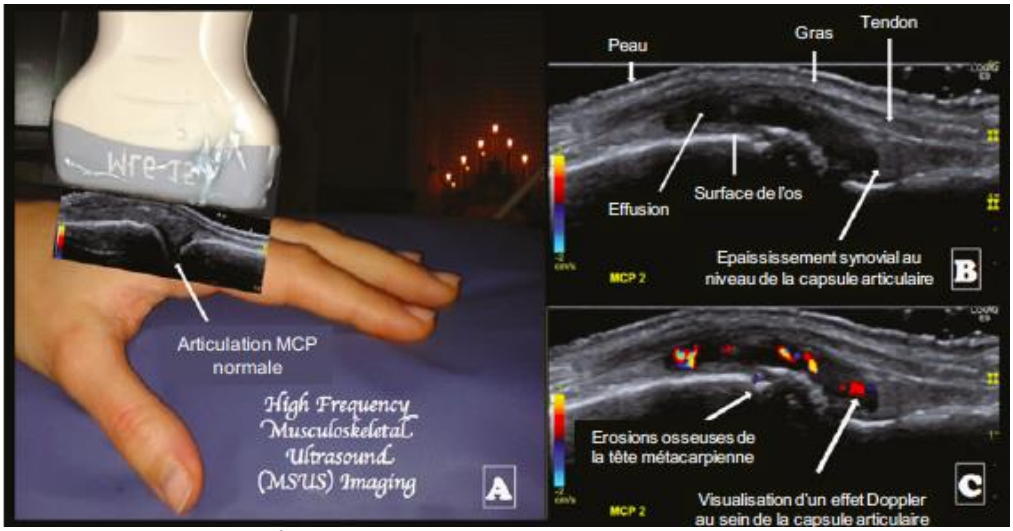


Figure 14 : Échographie Doppler - visualisation de l'inflammation (37)

Tableau 2 : Comparaison des méthodes d'imagerie

	Radiographie standard	**IRM**	**Echographie**
Sensibilité relative	-Lésions ostéoarticulaires structurales	-Lésions ostéoarticulaires inflammatoires et structurales - Éléments des tissus mous touchés par la PR	-Éléments des tissus mous touchés par la PR
Sensibilité relative	Impossible de détecter érosions osseuses précoces ou modifications des tissus mous	Plus sensible que l'examen clinique et la radiographie pour la détection de l'inflammation, les modifications des tissus mous et les lésions précoces des articulations	Plus sensible que l'examen clinique et la radiographie pour la détection de l'inflammation, les modifications des tissus mous et les lésions précoces des articulations
Avantages	-Faible coût -Disponibilité immédiate -Mesures standardisées -Bonne reproductibilité	-Visualisation multicoupes -Pas de radiations -Permet l'évaluation de toutes les structures atteintes de PR	-Visualisation multicoupes -Pas de radiations -Examen rapide de plusieurs articulations -Peut être répété pour suivi -Faible coût
Inconvénients	-Exposition aux radiations -Peu sensible pour érosions osseuses précoces -Impossibilité d'évaluer les anomalies tissus mous	-Coûts plus élevés -Disponibilité moindre par rapport à la radiographie	-Ne pénètre pas l'os -Variabilité entre appareils, -Opérateur-dépendant

4 - Diagnostic différentiel

En plus de l'interrogatoire et de l'examen clinique, en cas de doute, il est possible d'effectuer un diagnostic différentiel, grâce à ces différents examens (38):

- Recherche d'anticorps antinucléaires qui orienteraient vers une connectivite
- Examen du liquide synovial à la recherche d'une arthropathie microcristalline et pour éliminer une arthrite infectieuse
- Hémogramme, à la recherche d'une leucopénie ou d'une lymphopénie orientant vers un lupus ou un syndrome de Gougerot-Sjögren, d'une thrombopénie orientant vers un lupus

- Recherche de protéinurie et d'hématurie (bandelette urinaire) et créatininémie, à la recherche d'une néphropathie, secondaire par exemple à une connectivite ou contre-indiquant certains traitements
- Radiographie du thorax à la recherche par exemple d'une sarcoïdose, d'une tuberculose, etc…

5 - Critères de diagnostic

5.1 Critères ACR/EULAR

Pour pallier le manque de sensibilité des critères de l'American Congress of Rheumatology (ACR) de 1987 dans la PR précoce, ces critères ont été révisé en 2010. Le but était d'élaborer des critères permettant de reconnaître précocement la maladie. Les patients éligibles pour la classification ont au moins 1 articulation avec synovite clinique certaine, ou des synovite(s) pas mieux expliquée(s) par une autre pathologie. Le diagnostic de PR est posé si le score total est supérieur à 6(39).

Tableau 3 : Critères de diagnostic ACR/EULAR

ATTEINTE ARTICULAIRE (0-5)

Nombre et taille d'articulations atteintes	**Score**
1 grosse articulation	0
2 – 10 grosses articulations	1
1 – 3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4 – 10 petites articulations à 3 (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations à 5 (≥ 1 petite articulation)	5

SÉROLOGIE (0-3)

Sérologie	**Score**
FR et ACPA négatifs	0
FR faiblement positif à 2 ou ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif à 3 ou ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3

BIOLOGIE INFLAMMATOIRE (0-1)

Biologie inflammatoire	**Score**
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

DURÉE DES SYMPTÔMES DE SYNOVITES (0-1)

Durée des symptomes de synovites	**Score**
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

5.2 Recommandations de la SFR

D'après les recommandations de la SFR(34) , si on observe minimum 1 synovite clinique associée à une absence d'élément orientant vers une autre maladie, le diagnostic de PR est posé si score le ACR/EULAR 2010 ≥ 6/10.
Le diagnostic peut également être posé même si les critères clinico-biologiques ACR/EULAR ne sont pas remplis mais qu'on observe des érosions typiques (≥ 3 articulations érosives parmi les MCP, les IPP, les poignets et les MTP) de PR sur radiographies standard.

5.3 Critères de la HAS

La probabilité d'évolution vers une polyarthrite persistante (c'est-à-dire susceptible d'évoluer plus de 6 mois sans traitement de fond), et donc possiblement une PR, est d'autant plus élevée qu'il existe plusieurs des symptômes ou signes cliniques suivants(38) :

- Raideur matinale > 30 minutes
- Durée des symptômes > 6 semaines
- Arthrite touchant ≥ 3 articulations, dont les poignets ou les MCP et les IPP des mains
- Douleur à la pression des MTP
- Atteinte symétrique

IV - Organisation générale actuelle de la prise en charge

1 - Stratégie de prise en charge des patients

La prise en charge globale, doit être adaptée à chaque patient. Elle comprend une **prise en charge médicamenteuses** et **non-médicamenteuses.** Elle nécessite une bonne coordination entre tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient.

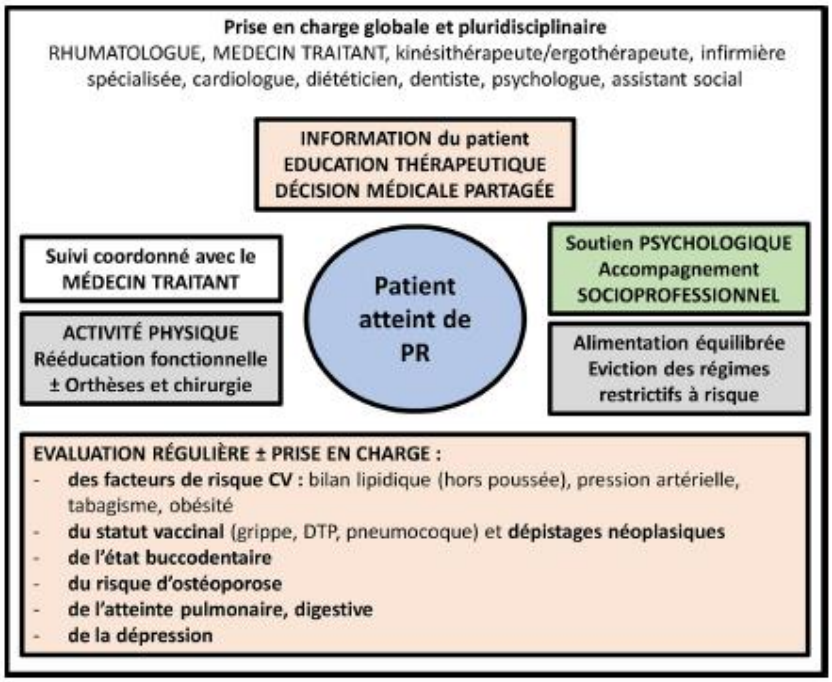


Figure 15 : Prise en charge globale des patients atteints de PR (35)

Les répercussions de la PR variant selon les patients, il peut être difficile de comprendre ce que chacun vit. Dans le cadre des principales décisions thérapeutiques et de la prise en charge, il est important de définir des priorités selon le vécu de chaque patient. Cette prise en charge doit passer par une **décision médicale partagée**, une alliance thérapeutique entre le rhumatologue et le patient est nécessaire. Le rhumatologue, prescripteur, ainsi que les infirmières et tous les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient, ont pour objectif de donner accès à des informations et à une éducation afin que le patient puisse acquérir des connaissances importantes sur la maladie et sa gestion, et ainsi participer à une prise de décision éclairée.

L'éducation thérapeutique (ETP), allant au-delà de l'information, est donc nécessaire. L'ETP part des besoins des patients pour leur faire acquérir des compétences **d'auto-soins** et **d'adaptation** à la maladie chronique.

Tableau 4 : Compétences d'auto-soins et d'adaptation à acquérir grâce à l'ETP

Compétences d'auto-soins	Compétences d'adaptation
Soulager les symptômes	Se connaitre soi-même
Prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'une automesure	Savoir gérer ses émotions et maitriser son stress
Adapter les doses de médicaments, initier un auto-traitement	Développer un raisonnement créatif et son esprit critique
Réaliser des gestes techniques et des soins	Développer des compétences en matière de relations interpersonnelles
Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie	Prendre des décisions et résoudre un problème
Prévenir les complications évitables	Se fixer des buts à atteindre et faire des choix
Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie	S'observer, s'évaluer, se renforcer
Impliquer son entourage	

Plus précisément, l'ETP pour les patients atteints de PR facilite :

- La compréhension des mécanismes de la PR et les bénéfices des traitements médicamenteux et non-médicamenteux
- L'apprentissage de la gestion des symptômes au quotidien : douleur, enraidissement, fatigue
- L'apprentissage des gestes de protection et d'économie des articulations, de l'usage des aides techniques
- L'adhésion et la prise régulière du traitement médicamenteux
- L'adhésion, la pratique régulière et le maintien dans le temps d'une activité physique ou des exercices d'auto-rééducation
- Le choix et l'adaptation des activités quotidiennes et de loisirs en fonction des symptômes
- La recherche de la manière de faire face aux répercussions de la maladie sur la vie quotidienne, professionnelle, sociale et de loisirs.

Elle participe également à **sortir de l'isolement**, en participant à des activités collectives (groupe de parole, et débats…) qui leur permettent de rencontrer d'autres patients. L'ETP est donc indispensable, néanmoins, tous les patients n'y ont pas accès. Pour palier à cette problématique, nous verrons dans la partie 4, des innovations leur permettant d'y accéder.

Un soutien psychologique peut être instauré afin de les aider à supporter la maladie au quotidien et prévenir/traiter les angoisses, dépressions souvent associées à la PR. Le soutien peut également venir des associations de patients. Ces associations ont but d'épauler les patients et leurs proches pour les aider à mieux faire face à la PR au quotidien et dans tous les domaines de la vie. La HAS et la SFR recommandent d'informer tout patient atteint de PR de l'existence d'associations de malades, notamment dès que le diagnostic est posé, et de lui en communiquer les coordonnées, s'il le souhaite(34). L'AFP*ric* (Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques), l'ANDAR (Association National de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde) et l'AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale) sont des associations de patients, d'utilité publique, qui agissent en toute indépendance. L'ANDAR rassemble près de 4000 adhérents en France et compte une vingtaine d'antennes régionales(40). L'AFP*ric* est également présente partout en France à travers 70 relais locaux et compte environ 30 000 membres et 5 000 adhérents(41). Elles organisent des évènements physiques comme les salons AFP*ric*, qui font intervenir des professionnels de santé sur différentes thématiques et permettent aux patients de se rencontrer et de repartir avec un maximum d'informations. Elles sont aussi fortement impliquées dans le soutien à la recherche et ont pour mission de rassembler la parole des patients pour la faire entendre auprès des pouvoirs publics et de toutes les instances décisionnaires du domaine de la santé.

Un accompagnement socioprofessionnel peut être envisagé pour les guider à travers les différentes mesures à prendre.
Des traitements physiques comme la kinésithérapie, l'ergothérapie, la pédicurie-podologie peuvent être proposés.
La prise en charge des comorbidités doit également être incluse. Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. La prise en charge doit être associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée...) et la mise à jour des vaccinations(35).

Enfin, il est également important d'expliquer les bénéfices de pratiquer un activité physique car les patients atteints de PR limitent cette pratique, par peur d'exacerber la douleur et l'activité de leur pathologie. On utilise le terme de **"kinésiophobie"** pour définir cette peur ou appréhension du mouvement(42). Pourtant, pratiquer une activité physique a de nombreux bénéfices, elle permet notamment de diminuer la douleur grâce à la sécrétion d'endorphines, de diminuer la fatigue, d'améliorer l'estime de soi et de diminuer les symptômes dépressifs(43).

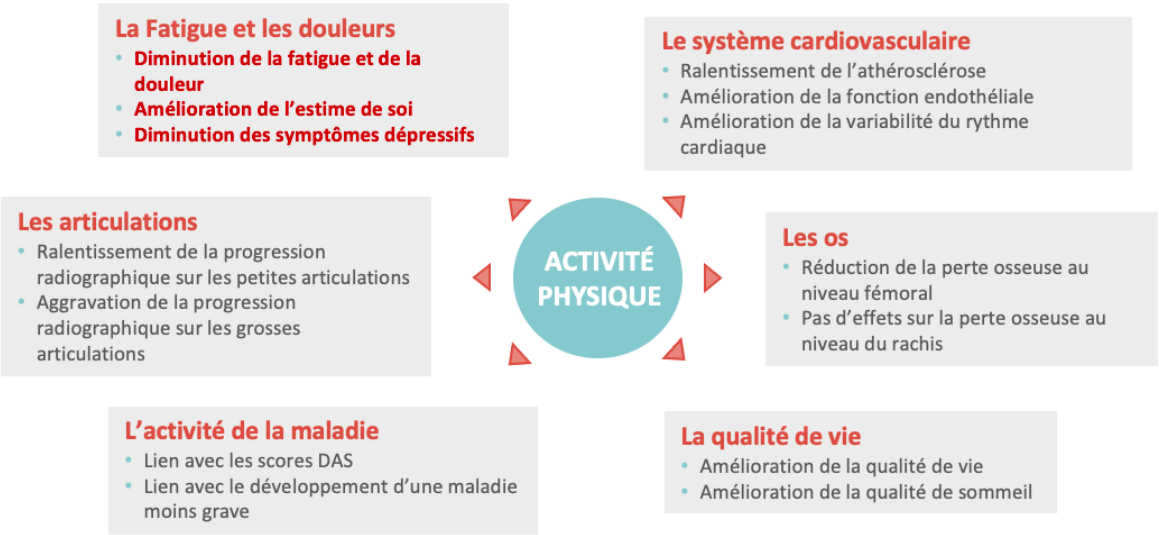


Figure 16 : Les bénéfices de l'activité physique(43)

L'activité physique pratiquée par les patients doit être adaptée aux contraintes du liées à ses caractéristiques personnelles et à sa pathologie chronique. L'activité physique adaptée(44) (APA) se définit comme tout mouvement, activité physique et sport, essentiellement basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans les conditions ordinaires. Depuis décembre 2016, le médecin traitant peut prescrire l'APA sur ordonnance chez les patients atteints d'affection longue durée(44). L'APA se prescrit « comme un médicament » précisant la nature, le type, l'intensité, la durée, la fréquence… Le prescripteur oriente le patient vers une APA selon son niveau de limitation fonctionnelle et en tenant compte de ses caractéristiques. Par la suite, l'APA peut notamment être dispensée par : les masseurs-kinésithérapeutes, les ergothérapeutes et psychomotriciens, les professionnels titulaires d'un diplôme dans le domaine de l'APA. Pour les patients atteints de PR, selon leurs préférences, la marche nordique, la natation, le yoga, le tai chi peuvent être proposés. Un obstacle à cette pratique persiste néanmoins : le remboursement par la sécurité sociale. Un remboursement partiel ou total, par certaines assurances ou mutuelles est possible. Certaines collectivités territoriales proposent également des aides financières pour les séances de sport(45).

2 - Objectif thérapeutique

L'objectif du traitement de la PR est d'offrir aux patients la meilleure qualité de vie possible sur le moyen et long terme, en contrôlant leurs symptômes, en prévenant les lésions structurales et en leur permettant de mener une vie sociale et professionnelle « normale ».

L'objectif thérapeutique recommandé actuellement est d'atteindre la **rémission clinique** (absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative), notamment dans la PR débutante, ou, si cela est impossible dans les formes établies et sévères, d'atteindre au moins un faible niveau d'activité de la maladie.
La définition de la rémission dans la PR a été l'objet de nombreux débats, dans les dernière recommandations, la rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes

d'activité inflammatoire significative. Il existe plusieurs indices composites validés permettant de définir la rémission clinique ou le faible niveau d'activité de la maladie.

Les critères retenus par l'European League Against Rheumatism (EULAR) et l'ACR pour définir la rémission sont :

- la rémission booléenne comprenant le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées, l'échelle visuelle analogique (EVA qui permet d'évaluer la douleur par le patient ou le médecin entre 1 et 10), la CRP
- le Simplified Disease Activity Index (SDAI)

3 - Le « treat to target »

Le principe de treat to target (T2T)(34) a été introduit dans la prise en charge de la PR, depuis 2010 et fait depuis parti des recommandations. Il s'agit d'une stratégie de contrôle étroit visant à atteindre un objectif thérapeutique prédéfini à l'échelon individuel, fondé sur des indices objectifs. Après avoir défini l'objectif thérapeutique, le suivi doit être rapproché en contrôle serré, en « **tight control** », pour pouvoir atteindre l'objectif et ajuster, si nécessaire, le traitement.

Un suivi tous les 1 à 3 mois (plutôt mensuel en cas de fort niveau d'activité) est recommandé jusqu'à l'obtention d'une rémission (ou faible niveau d'activité) prolongée, c'est-à-dire confirmée à 3–6 mois. Le suivi pourra ensuite être espacé à tous les 6 mois.
La présence d'une amélioration significative à 3 mois est le premier élément de la réponse thérapeutique et est évaluée par la variation du critère composite utilisé. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.
Pour suivre l'évolution de la PR, des outils d'évaluation, connus sous le nom de « scores composites » ont été développés. On utilise une multiplicité des scores composites basés sur l'évaluation de différentes variable cliniques, biologiques et fonctionnelles : le Score de l'ACR, le DAS et DAS28, le SDAI, le CDAI.

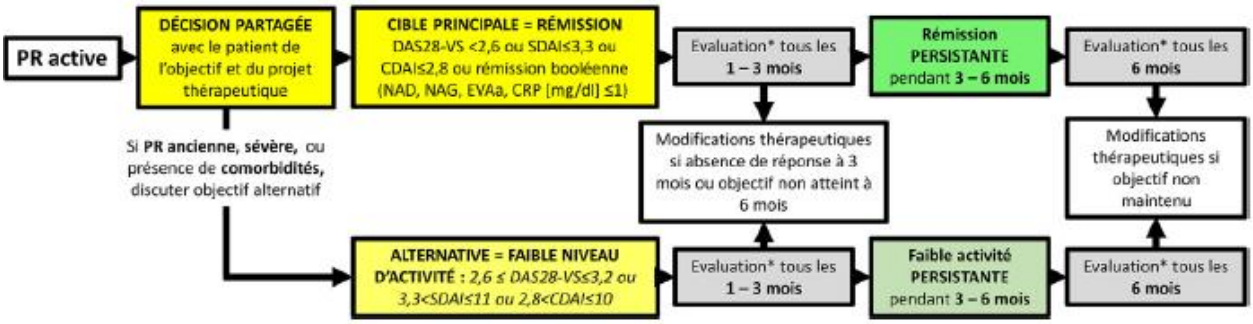


Figure 17 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge de la PR (35)

4 - Les scores utilisés

Tableau 5 : Comparatif des scores utilisés dans la PR

Acronyme	**ACR**	**DAS et DAS28 Disease Activity Score**	**SDAI Simplified Disease Activity Index**	**CDAI Clinical Disease Activity Index**
Mesure de :				
L'activité de la PR		✓	✓	✓
La rémission		✓	✓	✓
La réponse thérapeutique	✓	✓		
Basé sur :				
Variables cliniques	✓	✓	✓	✓
Variables biologiques	✓	✓	✓	✓
Variables fonctionnelles	✓			

4.1 L'ACR

Le score ACR(46) est le plus utilisé dans les **études cliniques**, et permet donc de comparer différentes molécules entre elles en termes de taux de réponse. Cependant, il est très difficilement utilisable en pratique courante et ne mesure que la réponse thérapeutique par rapport à une valeur de base et ne permet pas d'évaluer l'activité de la PR à un moment donné. Il existe : ACR20, ACR50, ACR70 et ACR-N. Tous ces scores d'ACR se basent sur 7 critères :

- L'évaluation des Nombre d'articulations gonflées (NAG) sur 66 articulations
- L'évaluation des Nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur 68 articulations
- L'évaluation de l'activité de la maladie par le patient
- L'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin
- L'évaluation de la douleur par le patient
- L'évaluation du statut fonctionnel mesuré par le score HAQ
- L'évaluation de l'inflammation par la VS ou la CRP

Un patient sous traitement est dit répondeur selon les critères ACR20 s'il satisfait aux conditions suivantes :

- Au moins 20 % d'amélioration du NAG
- Au moins 20 % d'amélioration du NAD
- Au moins 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
  - Évaluation de la douleur par le patient (EVA)
  - Appréciation globale par le patient
  - Appréciation globale par le praticien
  - Auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel
  - Marqueur biologique de l'inflammation (VS ou CRP)

4.2 Le DAS28 Disease Activity Score

En pratique, le DAS28(46) est la mesure **la plus utilisée** pour suivre l'activité de la PR notamment pour mesurer : l'activité de la maladie, la réponse à un traitement (variation du DAS) et la rémission. Il se calcule à partir d'une formule mathématique sur la base de 4 critères :

- L'évaluation du NAD
- L'évaluation du NAG
- L'évaluation de la VS (ou de la CRP)
- L'évaluation par le patient de son état général de santé (PGA)

Il existe un score DAS et un score DAS 28.

Tableau 6 : Comparaison des scores DAS et DAS 28

	DAS	DAS28
Score	Entre 0 et 10	Entre 2 et 10
Paramètres	-NAD sur un total de 53 articulations calculé à partir de l'index articulaire de Ritchie (RAI) -NAG sur un total de 44 articulations -VS (mm/1ère h) -PGA (0 – 100)	-NAD sur un total de 28 articulations -NAG sur un total de 28 articulations -VS (mm/1ère h) -PGA (0 – 100)
Calcul	$\boldsymbol{DAS = 0{,}54 * RAI + 0{,}065 * NAG44 + 0{,}33 * ln(VS) + 0{,}0072 * GH}$	$\boldsymbol{DAS28 = 0{,}56 * NAD28 + 0{,}28 * NAG28 + 0{,}70 * ln(VS) + 0{,}014 * GH}$
Activité	-élevée DAS28 >5,1 -modérée DAS28 >3,2 et ≤5,1 -faible DAS28 ≤3,2	-élevée DAS > 3,7 -modérée 2,4 < DAS ≤ 3,2 -faible DAS ≤ 2,4
Seuil de rémission	DAS28 < 2,6	DAS < 1,6

4.3 Le SDAI Simplified Disease Activity Index

Le SDAI(46) est un calcul simple d'addition

- NAD (0-28)
- NAG (0-28)
- L'activité de la maladie évaluée par le patient
- L'activité de la maladie évaluée par le médecin
- La CRP

Selon le score calculé, l'activité de la PR des patients peut être classée en différentes catégories : activité élevée (SDAI > 26), modérée (si SDAI > 11), faible (SDAI > 3,3), rémission SDAI < 3,3).

4.4 Le CDAI Clinical Disease Activity Index

Le CDAI(46) est un indice composite d'activité de la PR, où on additionne :

- NAG (0-28)
- NAD (0-28)
- L'activité de la maladie évaluée par le patient
- L'activité de la maladie évaluée par le médecin

La rémission est définie par un score de CDAI ≤ 2,8. Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI ≤ 10. Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI > 10.

4.5 Les PROs Patients reported outcomes critères d'évaluation rapportés par le patient

Les PROs sont des auto-questionnaires permettant de récolter des réponses directes des patients sur leur état de santé, notamment leur qualité de vie. Ils sont composés d'items correspondant à leurs problématiques quotidiennes en rapport avec la pathologie et/ou sa prise en charge, comme de l'impact de la maladie sur le travail, la fatigue et le sommeil. Les patients sont capables de décrire en détail leur vécu du soin et leurs symptômes, ce qui améliore la relation médecin-patient et la stratégie thérapeutique. Ils permettent d'implication le patient dans sa prise en charge.

Au-delà de l'utilisation au niveau individuel (pour améliorer les traitements, la relation médecin-patients, la détection de complications), ces PRO peuvent également être utilisés au niveau de l'établissement (amélioration de la qualité des soins, feedback soignants), et au niveau global (politique, monitoring de santé publique, paiement à la performance). Au Royaume-Uni et aux États-Unis, il existe plusieurs systèmes de paiement à la performance à l'hôpital et en médecine générale qui utilisent ces PRO. En France, la HAS développe des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS), et particulièrement des PRO avec l'indicateur I-SATIS sur la satisfaction du patient et son expérience des soins(3).

4.5.1 Le HAQ Health Assessment Questionnaire

Le score HAQ(46) s'intéresse au ressenti du patient par rapport à sa maladie par le biais d'un auto-questionnaire. Le patient doit répondre à une vingtaine de questions dans 8 domaines d'activités où il doit indiquer sa capacité à réaliser des taches de la vie quotidienne sur une échelle de 0 à 3 (0 = aucune difficulté, 3 = impossible). Le score HAQ-DI final étant une moyenne de 0 à 3 sur l'ensemble de ces questions. La valeur de l'indice HAQ-DI peut être interprétée en termes de 3 catégories : difficultés légères à invalidité modérée (HAQ 0 à 1), invalidité modérée à sévère (HAQ 1 à 2), invalidité sévère à très sévère (HAQ 2 à 3).

4.5.2 Le SF-36 Short Form Health Survey sur 36 items (ou MOS SF-36)

Le SF-36(47) Short Form Health Survey sur 36 items (ou MOS SF-36) est le score de qualité de vie de référence. Il n'est pas spécifique à la PR. Il comporte 11 questions, portant sur les 8 domaines suivants :

- Santé perçue
- Activité physique
- Limitations dues à l'état physique
- Limitations dues à l'état émotionnel
- Vie et relation avec les autres
- Douleurs physiques
- Vitalité
- Santé psychique

Pour chaque dimension, les scores aux différents items sont codés puis additionnés et transformés linéairement sur une échelle allant de 0 à 100. Plus le score est élevé plus l'état de santé est bon.

4.5.3 L'EQ-5D Euroqol-5 dimension

L'EQ-5D(48) est un questionnaire simple et rapide permettant d'évaluer l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie selon 5 dimensions réparti sur 2 pages. Sur la page 1, on retrouve 5 items représentant les 5 dimensions (EQ-5D single index) : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs et gênes, anxiété et dépression. Pour chaque item, il y 3 niveaux de réponse :

- 1 = aucun problème
- 2 = quelques problèmes
- 3 = problèmes importants

Les résultats se présentent sous la forme d'un profil à 5 chiffres consécutifs (par exemple 11223), transformés en un score entre 0 (= la mort) et 1 (= la meilleure santé possible) grâce à un tableau de conversion.
Sur la page 2, on trouve l'EVA graduée de 0 à 100

4.5.4 Le FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Le FACIT-F(48) est un questionnaire validé dans la PR permettant l'évaluation fonctionnelle de la **fatigue** dans le traitement des maladies chroniques. Il est composé de 13 questions graduées de 0 à 4 (0 : pas du tout à 4 : très souvent). Suite à un calcul, les scores compris entre 0 à 52, les plus élevés correspondant à une fatigue minimale.

4.6 L'évaluation radiologique

Les radiographies standard permettent d'apprécier de façon objective les dégâts structuraux. Leur répétition permet d'évaluer la progression de la maladie et d'apprécier l'effet des traitements de fond. Le s**core total de Sharp**(46) mesure les érosions et le pincement de l'interligne articulaire sur les articulations des mains et des poignets. Le Simple Erosion Narrowing Score(46) (SENS) est une alternative plus rapide également utilisée en pratique.

V - Les traitements utilisés

1 - Classification des traitements médicamenteux actuels

Il existe 2 types de traitements médicamenteux, complémentaires à distinguer :

- **Les traitements de crises**, d'action immédiate.

Ce sont les traitements symptomatiques : ils soulagent les symptômes comme la douleur et l'inflammation. Ils permettent de réduire l'intensité de la crise. Il s'agit des corticoïdes et AINS.

- **Les traitements de fond**, agissant sur le long terme.

Leur objectif est d'atteindre et de maintenir la rémission du patient et ralentir l'évolution de la maladie. Ils permettent de diminuer l'intensité et la fréquence des crises et de limiter le handicap en agissant directement sur la cause des symptômes. Ces traitements sont nommés « DMARDs : disease-modifying antirheumatic drugs » qui peut être traduit par « modificateurs de la maladie rhumatismale ».

On peut classer les traitements de fond en 2 catégories(35) :
Les **traitements synthétiques,** synthétisés chimiquement, composés des classes suivantes :

- **Conventionnal synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (csDMARDS)** correspondent aux traitements synthétiques conventionnels. Ce sont des médicaments utilisés depuis de nombreuses années comme le méthotrexate (MTX), le léflunomide (LEF), la sulfasalazine (SFZ).
- **Targeted synthetic DMARD (tsDMARDS**) sont des nouveaux traitements de synthèse ciblés qui ciblent les enzymes agissants dans l'activation des cytokines pro inflammatoires, par voie intra cellulaire. Ce sont les inhibiteurs de Jak, nommés également JAKi (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib).

Les **traitements biologiques,** synthétisés par génie biologique, composés des classes suivantes :

- **Biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (bDMARDS)** sont des biomédicaments, également appelés médicaments biologiques ou biothérapies. Ils bloquent très spécifiquement certains mécanismes pro-inflammatoires en empêchant l'action de cytokines. Ils ciblent des signaux (cytokines) extra cellulaires. Ce sont les anti-TNF, les anti-CD28, les anti-CD20, anti-IL6, anti-IL1.
- Biosimilar **Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (bsDMARDS).** Il s'agit de médicaments similaires au biomédicament de référence.

2 - Stratégie médicamenteuse

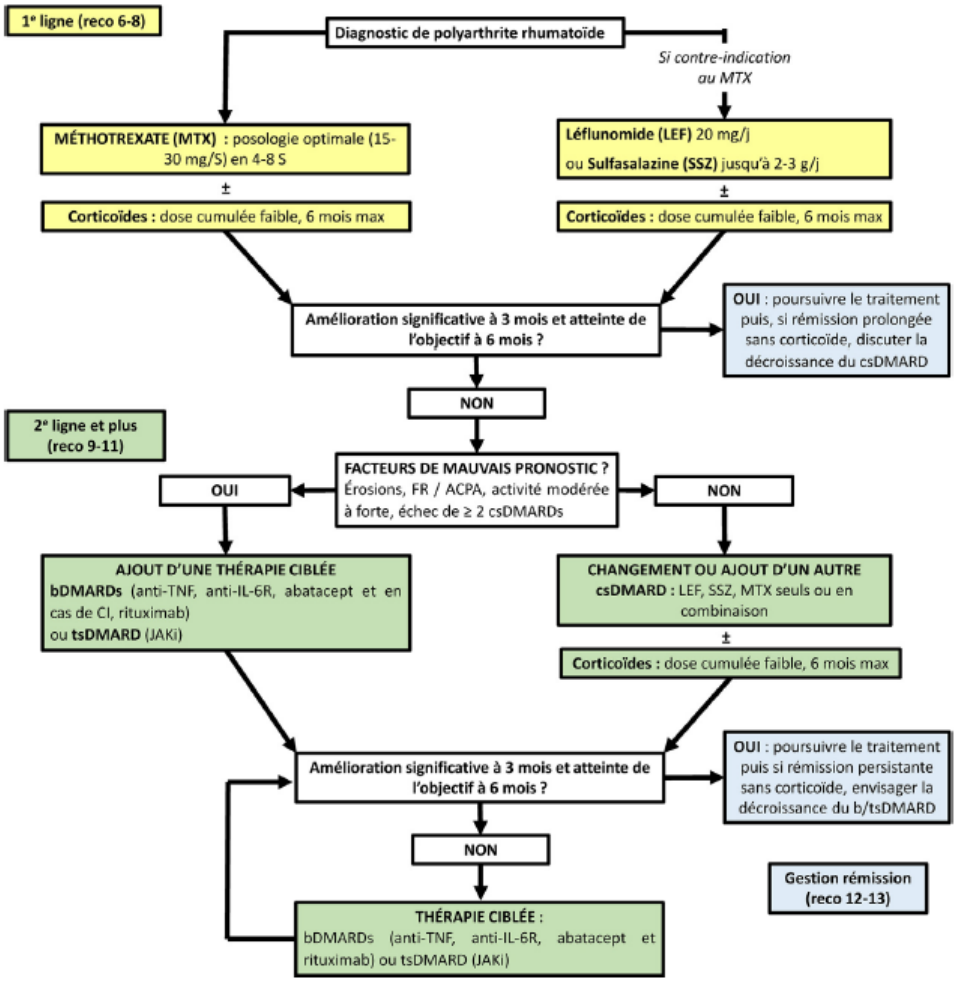


Figure 18 : Stratégie médicamenteuse de la PR (35)

Classiquement en première ligne :

- Le MTX est utilisé en traitement de fond, associé à un traitement de crise (les corticoïdes ou AINS).
- Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au MTX ou d'intolérance précoce, MTX, le leflunomide (LEF) ou sulfasalazine (SFZ) sont des alternatives.

En deuxième ligne :

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé.

- En **présence de facteurs de mauvais pronostic**, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée : anti-TNF, inhibiteurs de la voie de l'IL1, inhibiteurs de la voie del'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab.

- En **l'absence de facteurs de mauvais pronostic** :
  - ➔ Une rotation pour un autre traitement de fond synthétique conventionnel (LEF, SSZ) ou bien une association de traitements de fond synthétiques conventionnels peuvent être proposées

  - ➔ En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX.
Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire, un changement de mode d'action peut être privilégié.

En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.
En cas de rémission persistante prolongée sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée.

Nous allons maintenant aborder plus en détail, les traitements de fonds ainsi que les traitements synthétiques conventionnels (csDMARDS) et les traitements biologiques (bDMARDS) utilisés dans la prise en charge de la PR. Nous développerons plus amplement dans la partie 3, deux catégories de traitements innovants : les biosimilaires (bsDMARDS) qui sont une innovation en termes d'économie principalement et la classe des inhibiteurs de JAK (tsDMARD) qui sont une innovation en termes de mécanisme d'action.

3 - Les traitements de crises

3.1 AINS Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont pour avantage d'avoir une double action : antalgique et anti-inflammatoire. Ils diminuent la douleur, les tuméfactions articulaires, l'impotence fonctionnelle et les raideurs. Cependant, ils ne modifient pas le cours évolutif de la maladie et n'empêche pas la destruction articulaire. Les formes à libération prolongée ont une efficacité pendant la nuit, ce qui permet la prise en charge des douleurs d'apparition nocturne souvent rencontrées dans la PR.

3.2 Corticothérapie

Une corticothérapie par voie orale ou injectable peut être prescrite en association avec un traitement de fond conventionnel synthétique le temps que celui-ci agisse.
La corticothérapie orale à faible dose (prednisolone et prednisone) permet une amélioration rapide et marquée (supérieure à celle des AINS) des symptômes de la PR. Il est possible d'avoir recours à la voie IV (bolus) uniquement en milieu hospitalier et dans des situations particulières. La corticothérapie intra-articulaire a une efficacité locale importante mais transitoire. Il est recommandé de la prescrire à **faible dose et sur la plus courte durée possible** (6 mois maximum). Les corticoïdes pris au long terme ont de nombreux effets indésirables, liés à la **dose cumulée** c'est-à-dire la quantité prise depuis le début de la maladie. Les principaux sont les suivants : le syndrome de Cushing, la prise de poids, l'augmentation glycémie(diabète), l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, le désordre neuro-psychique. La diminution et l'arrêt doivent donc se faire le plus rapidement possible.
Cependant, Le maintien d'une **dose d'entretien minimale efficace** est parfois un compromis nécessaire. Le sevrage se fait dès que la maladie est stabilisée, en **diminuant progressivement** la dose. La dose doit être réduite de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne. Cette réduction doit être progressive car le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable, si on arrête d'un coup, il y a un risque de rechute. La prescription de corticoïdes est basée sur une évaluation de la balance bénéfice-risque chez chaque patient et s'accompagne systématiquement d'une prévention des effets secondaires. De plus, dès l'instauration de la corticothérapie, il est fortement recommandé de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques afin de limiter les risques cardio-vasculaires, métaboliques et osseux. Afin de prévenir l'apparition de l'ostéoporose, il est possible d'effectuer une ostéodensitométrie pour mesurer la densité de minéralisation osseuse (DMO). Des biphosphonates pourront être prescrits. Le régime « sans sel strict » ne doit être prescrit que pour des doses de cortisone supérieure à 10 mg par jour.

4 - Traitements de fonds

Comme expliqué précédemment, on distingue **deux types de traitements** selon leur origine de fabrication : les médicaments dits **synthétiques**, issus de la synthèse chimique et les **médicaments biologiques**, issus du vivant. Ces deux types de médicaments se différencient par leur taille, structure, fabrication, assurance qualité, stabilité et immunogénicité, présenté dans le tableau ci-dessous(49).

Tableau 7 : Différences entre les médicaments chimiques et les biomédicaments

Différences	Médicaments chimiques	Biomédicaments
TAILLE ET STRUCTURE	Le principe actif possède une structure simple et de petite taille.	Les médicaments biologiques sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes. Ils peuvent être de taille 1000 X fois supérieure et possèdent une structure plus complexe.
FABRICATION STANDARD	Des copies identiques peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.	Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique ; par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques.
ASSURANCE QUALITÉ DU PRODUIT	La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert en moyenne 50 tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	La production de médicaments biologiques est complexe. Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.
CARACTÉRISATION	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée.	Structure complexe : difficile à caractériser entièrement.
STABILITÉ	Généralement plus stable.	De par leur nature protéique. Les médicaments biologiques sont très sensibles aux changements d'environnement. Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.
IMMUNOGÉNICITÉ	Faible potentiel immunogène Les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	Fort potentiel immunogène Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire.

4.1 Les traitements synthétiques conventionnels Conventionnal synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (csDMARDS)

4.1.1 Methotrexate

Le methotrexate (MTX) est le traitement de fond de référence, indiqué en première intention dans la PR. Il s'agit d'un immunosuppresseur et anti-inflammatoire : son mécanisme d'action repose sur une réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. C'est un antagoniste de l'acide folique (une vitamine du groupe B indispensable à la synthèse de l'ADN) qui inhibe la croissance des cellules de l'organisme. [9]
Sa posologie initiale est d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines. La posologie optimale dépend de l'efficacité, de la tolérance et du profil du patient. La prescription de MTX est accompagnée d'une supplémentation en acide folique d'au moins10 mg/semaine. L'adjonction d'acide folique (5 mg par semaine) le lendemain ou le surlendemain de l'administration de MTX permet de réduire la fréquence de certains effets indésirables induits par le MTX , sans diminuer son efficacité. Le MTX possède de nombreux effets indésirables comme les douleurs abdominales, diarrhées, pneumonie interstitielle… Les patients considèrent certains effets secondaires temporaires moins acceptables que certaines complications avec des conséquences plus graves, par exemple les nausées/vomissements sévères(50). Les patients avec effets secondaires prennent souvent moins de MTX que prescrit et ont souvent une PR plus active.

4.1.2 Sulfasalazine

La sulfasalazine est un médicament de première intention en cas de contre-indication ou intolérance au MTX. Elle appartient à la famille des sulfamides et salicylés. Elle agit en inhibant la production d'acide arachidonique (effet anti-inflammatoire) et aurait une action immunosuppressive dont le mécanisme est encore mal connu. Elle est administrée en doses progressivement croissantes : 1g/j en augmentant le palier hebdomadaire jusqu'à 2 à 3 g/j. Elle est utilisable en cas de grossesse(51).

4.1.3 Léflunomide

Le Léflunomide (LEF) appartient à la classe thérapeutique des immunomodulateurs. Il agit en inhibant une enzyme impliquée dans la prolifération de cellules responsables de la réaction auto-immune. Il s'agit d'inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques de novo. Sa posologie est de 20mg/j(52).

Tableau 8 : Récapitulatif des traitements synthétiques conventionnels utilisés pour traiter la PR

DCI	Nom de marque	Voie d'administration	Mode d'action	Posologie dans la PR
Méthotrexate (MTX)	-Imeth® Nordic (SC, IM et PO) -MTX Bellon® Sanofi (PO) -MTX Biodim® Biodim(IM, SC) -Metoject® Medac (SC, IM, IV) -Novatrex® Pfizer (PO)	-Per os (PO) -Sous cutanée (SC) -Intramusculaire (IM) -Intraveineuse (IV)	-Analogue de l'acide folique (agent cytotoxique antimétabolite) -Inhibe la synthèse de l'ADN -Effet anti-inflammatoire / immunodépresseur	-Initiation 7,5 à 10 mg/semaine -Augmentation possible jusqu'à 20 mg (PO) ou 25 mg (SC) / semaine -Passage du PO à SC si réponse partielle ou intolérance à partir de 15 mg / semaine PO
Sulfasalazine	Salazopyrine® Pfizer	- PO	-Mal connu -Effet anti-inflammatoire -Effet immunosuppresseur -Effet bactériostatique	2 à 3 g / jour par paliers de 500 mg / semaine
Léflunomide	-Arava® Sanofi, BB Frama, Mediwin Limited, Pharma Lab -Leflunomide Mylan®Mylan -Leflunomide Winthrop® Sanofi	-PO	-Inhibe l'enzyme DHODH → action antiproliférative	-Dose charge 100 mg /jour pendant 3 jours -Entretien : 10 à 20 mg/jour

4.2 Les biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (bDMARDS)

Arrivés au début des années 2000 les biomédicaments, aussi appelés biothérapies ont bouleversé la prise en charge des patients atteints de PR et ont marqué une révolution aussi bien dans le milieu médical que dans l'industrie pharmaceutique.
Un biomédicament se définit comme *« tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique où en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle»* (53).
Comme nous l'avons déjà évoqué dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du PR, les biothérapies peuvent être proposées en deuxième ligne :

- Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX présentant des facteurs de mauvais pronostic
- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, en association avec un traitement de fond synthétique
- Chez les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée. Une rotation des thérapies ciblées en changement de mode d'action est recommandée

Ces médicaments ont des mécanismes d'actions différents, et vont cibler des cytokines inflammatoires précises. Dans la prise en charge de la PR, on utilise :

- Les anti-TNF
- Les anti-IL-6
- Les anti-IL-1
- Les anti-CD20

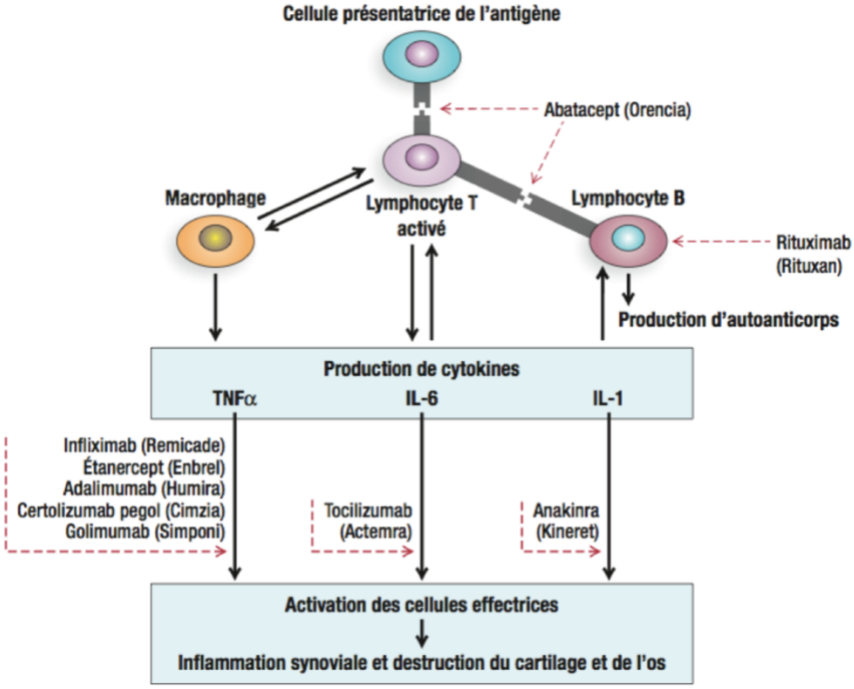


Figure 19 : Schéma récapitulatifs des mécanismes d'action des biomédicaments utilisés dans la PR (54)

Le risque principal de ces biothérapies est le risque infectieux, un syndrome pseudo grippal peut arriver après leur injection et les troubles intestinaux sont fréquents.
Chaque marché de classe thérapeutique à des forces et faiblesses, et est soumise à des opportunités et menaces, qui sont résumées à travers des matrices SWOT.

4.2.1 Les Anti-TNF Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale

Les anti-TNF sont à l'heure actuelle la classe médicamenteuse la plus utilisée au monde. Le TNF étant impliqué dans de nombreuses pathologies, les anti-TNF possèdent une AMM dans de nombreuses maladies autres que la PR.
En 2018, 3 anti-TNF figuraient dans le top 10 des médicaments les plus vendus au monde : l'HUMIRA® en premier (18,4 milliards $ de recette), l'ENBREL® en 4ème position (7,9 milliards $) et le REMICADE® en 7 ème position (7,2 milliards $)(55). Ils sont donc à l'origine d'énormes dépenses par la sécurité sociale, ce qui explique l'importance de l'arrivée des biosimilaires sur le marché. En effet, parmi les 10 médicaments coutant les plus cher à la sécurité sociale en 2016, on retrouvait en première position l'HUMIRA® qui représente 460 millions € et en 5 ème position ENBREL® 235 millions € (56).

D'après une étude récente(57), en situation de réponse insuffisante au MTX, la stratégie prioritaire des rhumatologues est de prescrire un anti-TNF. En seconde et troisième préférence on retrouve respectivement l'abatacept et le tocilizumab.
Toutes les formes intraveineuses sont disponibles en milieu hospitalier. Les formes sous-cutanées sont disponibles en ville mais elles nécessitent la prescription initiale par un médecin hospitalier sur une ordonnance d'exception. Dans l'intervalle, le renouvellement est réalisé par un médecin spécialiste de ville habilité. Les anti-TNFα sont réévalués en milieu hospitalier tous les ans.
Pour rappel, comme expliqué dans la partie physiopathologie, le TNF-α est, à dose physiologique est une cytokine pro-inflammatoire de la réponse immunitaire innée. Dans la PR, le TNF-α est produit en quantité excessive et de façon prolongée, ce qui a de nombreuses conséquences néfastes pour l'organisme. Le TNF-α constitue donc une cible thérapeutique privilégiée.

Le TNF est produit par les cellules sous une forme soluble et une forme membranaire qui n'ont pas le même effet. Les anti-TNF agissent en inhibant le TNF soluble circulant et/ou sur le récepteur membranaire du TNF, le signal pro-inflammatoire envoyé par le TNF est donc diminué. Ceci entraine une diminution de l'activité des synoviocytes, des fibroblastes ainsi qu'une diminution de l'activation des ostéoclastes par la diminution de production de RANK-L. Il en résulte donc une diminution de l'inflammation et de la destruction des articulations.

4.2.1.1 HUMIRA® – adalimumab

L'HUMIRA® est le médicament blockbuster d'Abbvie, médicament le plus vendu dans le monde. C'est un anticorps monoclonal humain IgG1 qui va capter le TNFα soluble et bloquer son interaction avec les récepteurs p55 et p75. L'HUMIRA® se présente sous forme sous-cutanée en seringue et stylo. La posologie est d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines, ce qui est donc un avantage(58).
Abbvie semble a bien anticipé l'arrivée des biosimilaires d'HUMIRA®. En effet, au-delà de l'arrivée du RINVOQ® (JAKi), des associations avec le TNF sont en cours. L'ABV-3373 (59) un anticorps conjugué, composé d'un anti-TNF couplé à un modulateur des récepteurs glucocorticoïdes (GRM), en étude de phase II. Il vise à moduler les voies inflammatoires médiées par le TNF en délivrant une charge utile glucocorticoïde directement dans les cellules immunitaires activées, exprimant le TNF lié à la membrane. Cet anticorps conjugué a été conçu pour potentiellement permettre un ciblage précis des cellules immunitaires activées tout en atténuant considérablement l'inflammation et en minimisant les effets secondaires systémiques associés aux glucocorticoïdes.

4.2.1.2 REMICADE® - infliximab

Le REMICADE® a été le premier biomédicament indiqué dans la PR commercialisé en France par le laboratoire Janssen en 2000. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 chimérique (humain/murin). Il peut se lier au TNF soluble ou transmembranaire.
Il est uniquement disponible en forme IV, ce qui peut être vu comme un inconvénient face aux nouvelles formes, plus pratiques pour le patient.
Sa posologie est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2h renouvelée à 2 semaines à 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. Il y a une phase d'induction du traitement avec une infusion à J0, puis semaine 2 et 6 et ensuite toutes les 8 semaines(60).Le principal problème du REMICADE® vient de sa structure chimérique qui lui confère une immunogénicité aboutissant à une possible diminution de la réponse thérapeutique. En effet, des anticorps anti-médicaments attaquant les anti-TNF.

4.2.1.3 ENBREL® - etanercept

ENBREL® commercialisé par Pfizer est une protéine de fusion. La fusion résulte d'un fragment Fc d'une IgG1 couplé à récepteur membranaire du TNF (TNFR2/p75). ENBREL® est disponible en forme sous cutanée seringue et stylo à la dose de 25 ou 50 mg. La posologie est de 50 mg semaine administrée en 1 ou 2 injections. Sa structure de protéine de fusion (faible poids moléculaire), ne provoque pas l'apparition d'anticorps neutralisants. De plus, ENBREL® a une ½ vie plus courte que les Ac engendrant une interruption de l'effet biologique plus rapide(61).

4.2.1.4 CIMZIA® – certolizumab pegol

CIMZIA® est commercialisé par le laboratoire UCB. Il s'agit d'un fragment Fab d'un anticorps humanisé conjugué avec du polyéthylène glycol. Il n'y a donc pas de fragment Fc.
Sa forme pégylée permet d'éviter le passage de la barrière placentaire et le passage dans le lait maternel. Ce médicament peut s'avérer donc utile chez la femme jeune encore en âge de procréer et désirant avoir un enfant. Concernant la posologie, il y a une phase d'induction avec deux injections de 200 mg (soit un total de 400 mg) à J1, J14 puis J28. Par la suite la dose d'entretien est de 200 mg toutes les 2 semaines. Le CIMZIA® se présente sous forme de seringue et en stylo(62).

4.2.1.5 SIMPONI® - golimumab

SIMPONI® est le dernier des anti-TNF à être arrivé sur le marché, commercialisé par Jansen. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1k. SIMPONI® est disponible en forme sous-cutanée seringue et stylo. L'injection sous-cutanée de 50 mg se fait toutes les 3 semaines(63).

Toutes ces molécules ont une efficacité très supérieure à un placebo dans la PR, mais elles ont très peu été comparées en « face à face ». Il est admis qu'elles ont une efficacité équivalente et récemment le premier essai face-face n'a pas permis de montrer une supériorité du certolizumab par rapport à l'adalimumab chez les patients atteints de PR, insuffisamment soulagés par le méthotrexate. Leur profil de tolérance est semblable, mais il y a moins de complications infectieuses, notamment tuberculeuses, avec l'étanercept, en raison d'un mécanisme d'action et d'une pharmacocinétique différente.

5 anti-TNF avec des structures différentes sont donc disponibles actuellement :

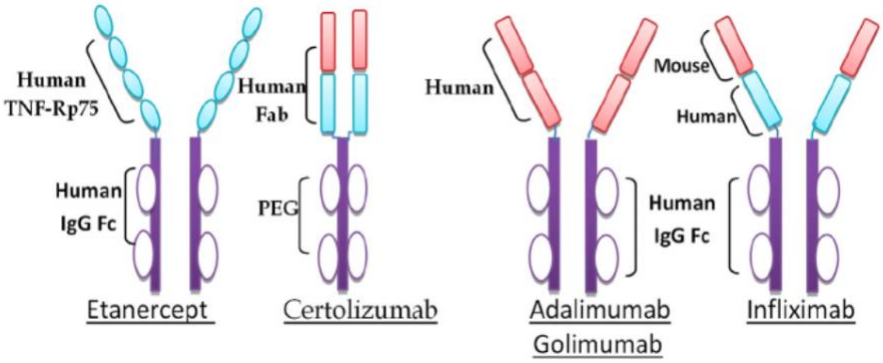


Figure 20 : Structures des 5 anti-TNF(64)

Tableau 9 : Récapitulatif des Anti-Tnf utilisés pour traiter la PR

	REMICADE® infliximab	**ENBREL® étanercept**	**HUMIRA® adalimumab**	**CIMZIA® certolizumab pégol**	**SIMPONI® golimumab**
Laboratoire	Janssen	Pfizer	AbbVie	UCB	Janssen
Structure	AC monoclonal chimérique	Protéine de fusion recombinante : récepteur soluble	AC monoclonal humain	Fragment Fab d'AC monoclonal recombinant humanisé, pégylé	AC monoclonal Humain
Voie d'administration	IV	SC	SC	SC	SC
Posologie	3 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	50 mg/semaine	40 mg/2 semaines	400 mg à S0, S2, S4 puis 200 mg/2 semaines	50 mg/mois
Indication dans la PR	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX En monothérapie	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX En monothérapie	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX En monothérapie	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX

Tableau 10 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des Anti-TNF

Strengths (Forces)	Weaknesses (Faiblesses)
-Recul important, grande expérience (quasi totalité) : utilisés depuis de nombreuses années ! -Efficacité prouvée et constatée (notamment grâce au recul) -Choix entre plusieurs BT (Voies IV et SC, fréquences variées Différents modes d'action, demi-vie Posologies différentes) -Confort pour le patient, et pour le médecin -Bonne tolérance -AMM large -Usage faisant partie des guidelines, bien codifié	-Réactions au point d'injection, eczema, allergies -Problèmes de tolérance à long terme -Immunogénicité (Entraînant une perte d'efficacité dans le temps et rendant nécessaire l'association au MTX) -Produits anciens (sans innovation)
Opportunities (Opportunités)	**Threats (Menaces)**
-Poids des habitudes (notamment dans les PR classiques en 1ère ligne)	-Biosimilaires disponibles -Si échec à un 1er anti-TNF : nécessité de changer de classe

4.2.2 Les Anti-IL6

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse.

4.2.2.1 ROACTEMRA® – tocilizumab

ROACTEMRA® est commercialisé par le laboratoire Chugai qui est en partenariat avec Roche depuis 2009. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé IgG1 fixant le récepteur à l'IL-6. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) et inhibe la transmission du signal médiée par ces récepteurs. Il se présente sous forme IV avec une posologie selon le poids du patient (8mg/kg) et s'injecte toutes les 4 semaines. Il est également disponible sous forme SC en seringue et en stylo à une posologie de 162 mg à injecter toutes les semaines(65).

4.2.2.2 KEVZARA® - sarilumab

KEVZARA® est commercialisé depuis 2017 par le laboratoire Sanofi Genzyme. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain IgG1 qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles (sIL-6R) et membranaires (mIL-6R) de l'IL-6. C'est une molécule qui possède un profil très similaire à ROACTEMRA®, mais qui a l'avantage de s'injecter en SC toutes les 2 semaines. De plus, il est disponible en 2 dosages : 200mg et 150 mg utilisable en cas d'effets indésirables (en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques)(66).

Tableau 11 : Récapitulaif des anti-IL6 utilisés pour traiter la PR

	RoActemra® tocilizumab	**KEVZARA® sarilumab**
Laboratoire	Roche Chugai	Sanofi Genzyme
Structure	AC monoclonal HUMANISÉ	Protéine de fusion recombinante : récepteur soluble
Voie d'administration	IV ou SC	SC
Posologie	IV : 8 mg/kg une fois toutes les 4 semaines SC : 162 mg/semaine	200mg/ 2 semaines
Indications dans la PR	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX En monothérapie	En association avec le MTX : -après DMARDs dont MTX -naïfs de MTX En monothérapie

Tableau 12 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des Anti-IL6

Strengths (Forces)	**Weaknesses (Faiblesses)**
-Efficacité notamment : • En monothérapie (prouvée par des études) • Sur l'inflammation • Sur la fatigue et l'anémie • A long terme -Mode d'action connu et reconnu : différent des anti-TNF et plus ciblé -Rapidité d'action -Choix de la forme IV ou SC -Bonne tolérance -Interchangeabilité des formes IV et SC -Recul, Expérience accumulée	-Problèmes de tolérance -Mode d'action annulant artificiellement la CRP (Impact sur le DAS et pas de fièvre si infection) -Moins de recul, d'expérience vs anti-TNF (quid de la tolérance à long terme ?)
Opportunities (Opportunités)	**Threats (Menaces)**
-Tendance au changement de classe thérapeutique -Virage ambulatoire favorisant les médicaments en dehors du budget de l'hôpital en cas d'échec à un premier anti-TNF	-Concurrence : étude de phase III du Levilimab par Biocad,l'Olokizumab par RPharm(anticorps humanisé meilleure tolérance ?)

4.2.3 Les autres biothérapies

4.2.3.1 KINERET® - Anakinra

L'anakinra (IL-1-RA) est un inhibiteur du récepteur de type 1 de l'IL-1, qui inhibe de façon compétitive la fixation de l'IL-1 sur son récepteur. IL-1-RA bloque donc à la fois l'IL-1α et l'IL-1β. Il s'administre à raison d'une injection SC de 100 mg tous les jours avec la possibilité pour les experts d'augmenter la dose à 200 mg par jour si besoin. L'anakinra possède une indication dans le traitement de la PR, mais son efficacité est limitée par rapport aux anti-TNF-α et aux autres biomédicaments, raison pour laquelle il n'est que très peu utilisé(67).

4.2.3.2 ORENCIA®- Abatacept

ORENCIA® commercialisé par le laboratoire BMS cible les lymphocytes T. Il inhibe la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T, en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Ainsi, il inhibe le signal de costimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28.
Il est disponible sous 2 formes : en IV à une posologie d'environ 10 mg/kg à S0, S2 et S4 puis toutes les 4 semaines, ou en SC à 125 mg toutes les semaines(68).

4.2.3.3 MABTHERA®- Rituximab

Le MABTHERA® commercialisé par le laboratoire Roche cible les lymphocytes B. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Il s'administre en 2 perfusions IV de 1000mg espacées de 2 semaines(69).

Tableau 13 : Récapitulatifs des autres biothérapies (anakinra, abatacept, rituximab) utilisées pour traiter la PR

	KINERET®anakinra	**ORENCIA® Abatacept**	**MABTHERA®Rituximab**
Laboratoire	SOBI	BMS	Roche
Structure	Antagoniste du récepteur de L'IL1 humaine	Protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée	Anticorps monoclonal chimérique murin/humain anti CD20
Voie d'administration	SC	IV ou SC	IV
Posologie	100 mg par jour	100 mg par jour	1 cycle = 2 perfusions intraveineuses de 1000mg espacées de 2 semaines
Indications dans la PR	En association avec le MTX : après MTX seul	En association avec le MTX : après DMARDs dont MTX après anti-TNF	En association avec le MTX après DMARDs dont ≥ 1 anti-TNF

VI - Les besoins des patients

Les patients passent par de nombreuses étapes de l'apparition des premiers symptômes à la mise en place d'un traitement efficace à prendre à vie. Même avec un traitement adapté, la PR continue à avoir de nombreux impacts sur le quotidien des patients, qui souffrent de symptômes dits « invisibles », comme la douleur, la fatigue, le stress, l'angoisse, qui nécessitent une prise en charge adaptée à chaque patient. Ces symptômes ont des répercussions sur leurs relations avec leur famille, amis, collègues.

Jacqueline, diagnostiquée depuis 1999 témoigne des différentes difficultés rencontrées dans son parcours(4)***:***

« Voici un témoignage sur ma polyarthrite. Je dis "ma" parce que je pense qu'elle est ressentie et vécue par chaque personne de façon différente, bien qu'avec des symptômes identiques pour tous.
Il est très difficile de faire comprendre à son entourage les douleurs, les difficultés de la vie quotidienne, surtout quand la maladie n'a pas de signes visibles extérieurs.
Au début, on ne comprend pas ce qui se passe : les doigts enflés et douloureux à une main, le

poignet, le pied, puis le lendemain c'est à l'autre main, l'autre épaule et puis tout redevient normal donc on oublie… Et puis ça recommence et la "bête" s'installe un peu plus chaque jour et surtout la nuit, bientôt les gestes quotidiens deviennent très, très difficiles. Le diagnostic est long à être posé, surtout si tous les facteurs d'inflammation sont négatifs.
Les étapes s'enchainent : l'éveil à cette maladie petit à petit en se documentant, les infos que l'on cherche en consultant diverses sources, et pour ma part l'adhésion à l'association après avoir vu une affiche à l'hôpital. On découvre que la PR est incurable pour le moment, avec cependant des rémissions possibles.
Et puis il y a le traitement de fond qu'il faut bien accepter et qui change la vie, malgré la liste longue des effets indésirables, et le suivi médical chez un nouveau spécialiste pour moi : "le rhumato". On retrouve l'espoir quand la fatigue, les douleurs disparaissent ou sont atténuées, la joie de pouvoir bouger plus facilement redonne goût à la vie.
En conclusion, il est important de ne pas rester isolée, de se documenter le plus possible, de s'informer sur les différents traitements, les cures, les soins pour améliorer son quotidien et sa santé, connaître le parcours des autres peut aider énormément aussi.
Il ne faut pas se décourager, la recherche va vers une amélioration pour nous tous. »

Il est possible d'aider les patients sur toutes ces étapes difficiles rencontrées.

Pour mieux comprendre ce que les patients vivent au quotidien, Lilly a réalisé une enquête(70) sur les réseaux sociaux et internet auprès 5 400 patients atteints de PR et 808 rhumatologues ou des professionnels de santé qui traitent la PR, dans 8 pays différents.
Cette enquête réalisée en 2017, nommée « La PR, ce qui compte pour vous » a abordé l'impact de la PR sur les relations sociale et l'état émotionnel, le travail, les activités du quotidien. Il en ressort que les patients sont à la recherche de reconnaissance de la maladie auprès de leur entourage, qu'ils souhaitent avoir plus d'informations et avoir une meilleure relation avec leur médecin.

1 - La reconnaissance de la maladie, de ses symptômes et impacts

Les patients souffrent de symptômes invisibles comme la douleur, la fatigue, l'anxiété. N'étant pas visibles par leurs proches et employeurs, une incompréhension générale se crée.

En effet, il semblerait que les effets négatifs ressentis par les patients souffrant de PR sur certains aspects de leur vie seraient liés à la compréhension de leur vécu par leur entourage. Plus de 55% des patients ayant le sentiment que leur PR est incomprise par leur entourage, déclarent que la maladie affecte négativement leurs relations. Ce pourcentage diminue à 32% pour les personnes qui ont le sentiment que leur PR est comprise par les autres.

Au travail, les principales difficultés rencontrées par les patients sont : la difficulté à se servir de leurs mains (52%) suivi de la fatigue (43 %) et la douleur (39 %). Ils estiment que plus de choses pourraient être faites pour améliorer leurs conditions. En effet, 59 % des patients en France estiment ne pas être suffisamment soutenues sur ce plan.

Les patients souhaitent éduquer/sensibiliser la population générale sur cette maladie et une aide résolvant les problèmes de dialogue avec leur entourage (famille, travail).

2 - Avoir plus d'information

2.1 Le type d'information recherché par les patients

A l'instauration d'un traitement, le patient se questionne par rapport aux potentiels effets indésirables rencontrés, à la conduite à tenir en cas de crise, ainsi qu'à la possibilité de voyager. Concernant un patient qui passe du MTX à une biothérapie, l'enjeux est de répondre au besoin de rassurer les patients précédemment sous voie orale, sur le geste de l'injection et les effets indésirables potentiels. De plus, les patients passent d'un médicament chimique à une biothérapie, ce qui soulève beaucoup de questions comme la différence entre ces deux types de médicaments, comment voyager, que faire en cas d'oubli.

Au-delà des informations générales sur la maladie et des traitements (causes, prévalence, évolution de la PR, site internet sur les effets indésirables et traitements), les patients sont à la recherche d'astuces concernant les activités physiques préconisées, les médecines alternatives, **la prise en charge de la douleur/fatigue**. En France, 58 % des patients atteints de PR estiment que les retentissements physiques de la PR (fatigue et articulations douloureuses) demeurent les principales entraves pour les activités. Ils sont donc à la recherche de moyens/méthodes pour les diminuer.

2.2 L'importance de l'accès à l'information et à l'éducation

La littératie en santé correspond à la capacité d'une personne **à trouver une information sur la santé, à la comprendre et à l'utiliser** pour optimiser sa propre santé. Elle implique la connaissance, les compétences, la motivation et la capacité d'un individu à repérer, comprendre, évaluer et utiliser des informations sur la santé lors de la prise de décisions dans les contextes des soins de santé, de la prévention des maladies et de la promotion de la santé pour maintenir ou améliorer la qualité de la vie au cours de la vie(71).

Aujourd'hui, même si l'accès à l'information a explosé avec l'arrivée d'internet : l**es patients ne sont pas tous égaux, ils ne vont pas tous réussir à accéder, comprendre, évaluer et appliquer les différentes informations qu'ils trouvent.** Pour améliorer leur niveau de littératie, il est possible de jouer sur différents facteurs liés à l'apprentissage comme par exemples : le **développement de compétences personnelles** et de **compétences expérientielles.** Pour les patients atteints de PR, mais également leurs proches, nous allons développer plusieurs actions mises en place afin de les aider à trouver et comprendre des informations. Les communautés de patients, ainsi que les associations apportent des savoirs qui représentent une opportunité d'améliorer la compréhension et l'analyse des informations et situations de santé. Nous verrons plus précisément dans la partie 4, que L'ANDAR a développé une formation en ligne interactive (un MOOC Massive Open Online Course) adaptée en « langage patient ». Pour les enfants, un format sous forme de jeu vidéo s'adapte à leur niveau de littératie.

3 - Une amélioration qualitative de la relation médecin/patient

3.1 Les attentes des patients envers leur médecin

Les répercussions de la PR variant selon les patients, il peut être difficile de comprendre ce que chacun vit. Dans le cadre des principales décisions thérapeutiques et de la prise en charge, il est important de définir des priorités selon le vécu de chacun. **30 % des patients souhaiteraient que leur médecin accorde plus d'intérêt à ce qui compte pour eux dans la gestion de leur traitement**. Plus d'un tiers des professionnels de santé reconnaissent qu'ils pourraient y prêter plus d'attention.

L'ANDAR a donné la parole aux patients en 2018, au sujet de leur implication dans la décision médicale partagée à travers un sondage(72) sur internet. **Presque la moitié (44,5 %) des personnes interrogées ne se sentaient pas impliqué** par leur rhumatologue dans la décision autour de leur traitement.

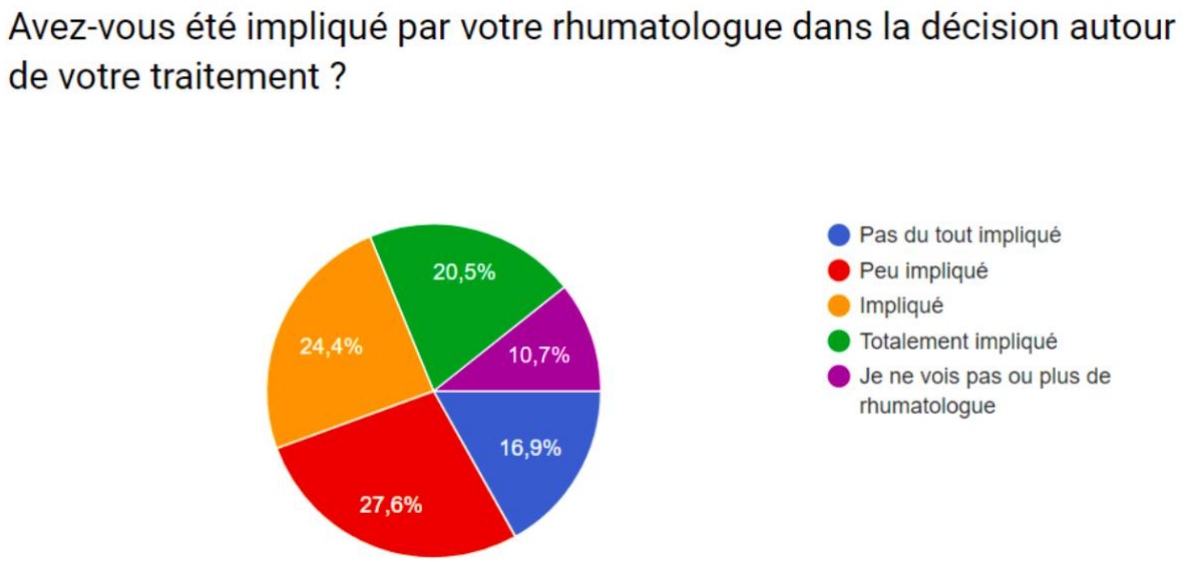


Figure 21 : Implication des patients dans la décision autour de leur traitement - Réponse questionnaire ANDAR(72)

Pour que cette décision médicale partagée se fasse, le partage doit se faire d'une part du rhumatologue vers le patient, d'autre part du patient, vers le rhumatologue. Or d'après un sondage effectué par l'ANDAR, seulement la moitié des personnes ont répondu « tout dire, ou presque dire » à leur médecin. Il est nécessaire qu'un véritable dialogue s'installe entre le patient et le professionnel de santé afin qu'une décision commune soit prise. La prise de décision en accord entre les deux parties prenantes est fondamentale afin que le patient adhère à sa prise en charge.

3.2 L'importance de la relation patients/médecin

Une bonne relation entre le médecin et son patient et l'implication des patients dans la décision médicale partagée permet que le patient adhère aux traitements et à sa prise en charge. Cette adhésion thérapeutique joue un rôle important dans **l'observance des patients**. Aujourd'hui, même si les nouveaux traitements permettent une amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients, l'observance des patients atteints de PR reste **incomplète** : **pour les traitements de fond, elle est d'environ 60 %**(73)**.**

L'**observance** correspond à l'action de prendre son médicament en respectant **la dose et l'horaire** de prise, conformément à la prescription. Un patient est dit « non-observant » lorsqu'il ne respecte pas ces conditions, moins de 80 % du temps.

Être observant peut-être difficile : la durée des traitements et leur complexité peuvent décourager. En effet, il est nécessaire d'être régulier, de bien connaitre et respecter les rythmes de prise de chaque médicament, apprendre de nouveaux gestes, comme l'auto-injection, qui peut être anxiogène. La non-observance peut être justifiée dans certain cas : si le patient présente des effets indésirables sévères ou si l'inefficacité du traitement est avérée. Néanmoins, il s'agit d'une réelle préoccupation : **la non-observance a des conséquences sur la santé des patients, mais aussi sur le système de soins.**
En effet, une observance insuffisante peut avoir un impact sur l'activité de la maladie : une méta-analyse a montré que, la qualité de vie était meilleure, et que le score d'activité de la maladie (DAS 28) était plus faible, chez les patients observants versus non-observants. De plus, la non-observance augmente le risque de poussées. Concernant les répercussions financières, devant un traitement inefficace, des investigations complémentaires inutiles, voire des hospitalisations, peuvent être réalisées.

Les défauts d'observance, intentionnels ou non intentionnels, peuvent être liés à de nombreux facteurs sur lesquelles une bonne relation entre le médecin et le patient peuvent agir. En effet, une bonne relation entre le médecin et son patient permet l'instaurer un dialogue : les patients peuvent aborder ses craintes, sa peur des effets indésirables, et le médecin peut en retour lui donner plus d'information pour le rassurer. Se sentir à l'écoute de son rhumatologue permet également aux patients de se sentir en confiance et de pouvoir aborder les causes potentielles d'une non-observance comme la lassitude, les difficultés liées à l'injection, le médecin peut alors en retour choisir un autre médicament s'adaptant mieux à la problématique rencontrée.

Tableau 14 : Causes de la non observance médicamenteuse

Intentionnelle	Non intentionnelle	Facteurs associés
-Effets indésirables -Complexité du traitement -Sensation d'inefficacité -Sensation de rémission -Peur des traitements -Mauvaise relation médecin-malade	-Troubles cognitifs -Mauvaise compréhension de la prescription -Coût -Dépression	-Jeune âge -Bas niveau socioéconomique -Isolement -Comorbidités -Méconnaissance de la maladie et des traitements

En 2018, l'ANDAR a fait un sondage(72) auprès des patients atteints de PR, afin de mieux comprendre pourquoi ils ne prenaient pas correctement leurs traitements. Pour presque une personne sur deux (44,9%), la principale raison de ne pas prendre son traitement était **l'oubli**. Pour presque 1 personne sur 3, il s'agissait de **lassitude et de la peur des effets indésirables** (27,6% et 26,6%).

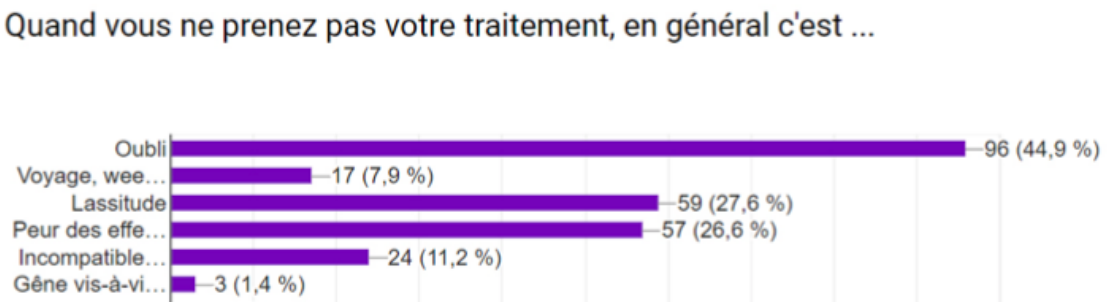


Figure 22 : Réponses du sondage sur les causes de la non prise de traitements par les patients atteints de PR(74)

Ce sondage cherchait également à savoir pourquoi les patients ne disaient pas à leur médecin qu'ils ne prenaient pas leur traitement. Pour presque une personne sur deux (44,1%), la raison était **d'éviter une leçon de morale** ! La peur des conséquences sur la relation avec le médecin, et le fait de ne pas avoir envie d'être jugé, étaient également les critères ressortant le plus (respectivement 18,6% et 16,9%). Enfin, la non-importance (10,2%) et l'envie de ne pas décevoir (6,8%) jouaient un rôle non négligeable dans leur prise de décision.

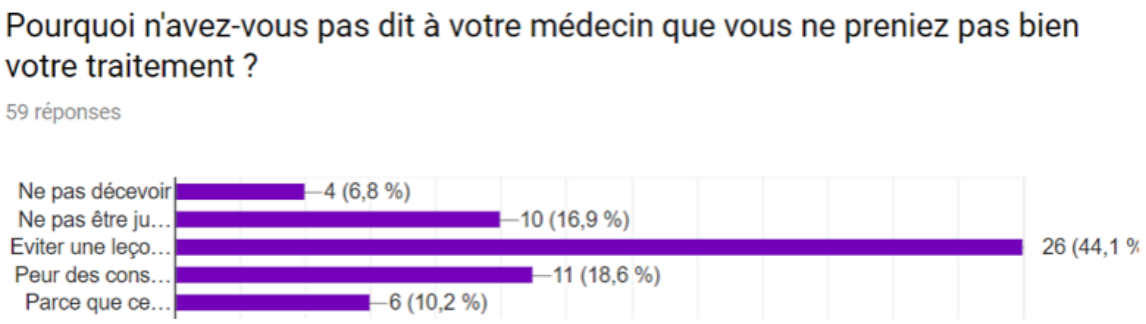


Figure 23 : Réponse des patients atteints de PR à la question : pourquoi n'avez-vous pas dit à votre médecin que vous ne preniez pas bien votre traitement ? (74)

PARTIE 2 : LES INNOVATIONS DIAGNOSTIQUES

L'instauration **précoce, dès que possible, d'un traitement de fond adapté** est capitale dans la prise en charge de la PR débutante qui est une **« urgence thérapeutique ».** En effet, un meilleur pronostic clinique (obtention de la rémission, réponse au traitement, retentissement fonctionnel) mais aussi radiographique (limitation de la progression structurale, prévention de l'apparition des érosions) est observé, lorsque le traitement est débuté dans les 3 mois suivant l'apparition des symptômes.
Le diagnostic doit donc être posé le plus rapidement possible, dès l'apparition des premiers symptômes. Cependant, comme nous l'avons vu, poser le diagnostic de la PR est difficile : il nécessite d'écarter d'autres pathologies ressemblantes, et de passer plusieurs examens à la fois cliniques, biologiques et radiologiques, ce qui peut prendre du temps. Par conséquent, la PR connait **un retard diagnostic**, qui engendre un **retard de mise sous traitement de fond adapté.**
Pour pallier ces problématiques, **des innovations organisationnelles**, permettant une prise en charge plus rapide et coordonnée des patients se mettent en place.
De plus, maintenant, grâce à l'essor de la bioinformatique d'une part et grâce à la miniaturisation des outils d'autre part, il est possible d'étudier l'ensemble des polymorphismes du génome, l'ensemble des **ARNm ou transcrits (transcriptome),** l'ensemble des **protéines (protéomes)** ou l'ensemble des métabolites (métabolomes) d'un fluide ou d'un tissu à un instant donné.

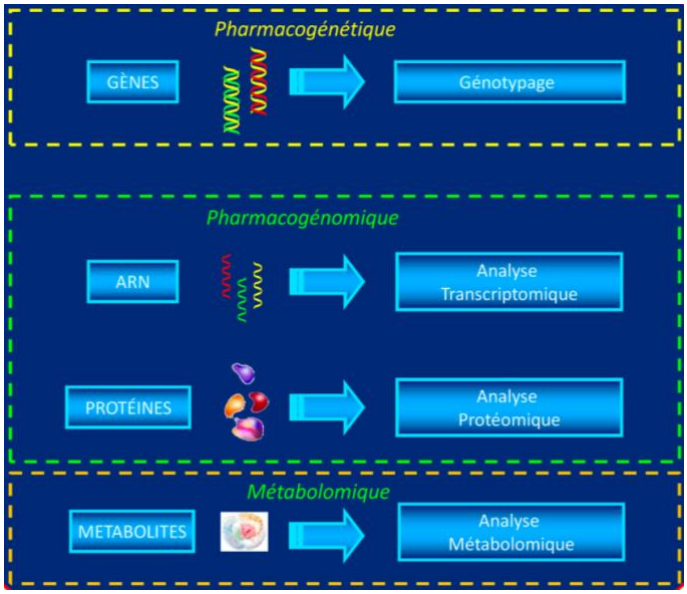


Figure 24 : Différents types d'analyses possibles permettant d'identifier des biomarqueurs[03]*/12/2020 14:44:00*

Ces techniques à grande échelle offrent l'opportunité d'identifier avec une grande sensibilité des **biomarqueurs pour chacune des classes thérapeutiques** et également des biomarqueurs spécifiques d'une pathologie (permettant d'effectuer un diagnostic différentiel). Nous allons voir qu'aujourd'hui, grâce à des avancées scientifiques et technologiques, de nouveaux biomarqueurs prédictifs ont été identifiés. Ainsi, des entreprises ont mis en place des systèmes permettant d'analyser le transcriptome ou le protéome des patients, qu'ils

comparent ensuite, grâce à des algorithmes, aux biomarqueurs identifiés comme étant prédictifs à la réponse d'un traitement(75).
Ainsi, **l'analyse transcriptomique**, et **protéomiques**, permettraient de prédire la réponse à un traitement pour un patient, préalablement à toute exposition. Ceci offre l'avantage de ne pas exposer inutilement le patient à une molécule qui s'avérera inefficace, d'où un gain de temps, des économies et une balance bénéfice-risque favorable.

I - Les avancées en matière de coordination : Plateforme Ange Gardien

L'un des principes reconnu par la SFR en 2018 est le rôle clé du **médecin généraliste** dans la détection de la PR débutante(35). En effet les médecins généralistes sont en première ligne, c'est à eux, en cas de suspicion de PR d'adresser les patients aux rhumatologues. De plus, ils ont également un rôle dans le suivi des traitements et prise en charge des comorbidités. Il est donc nécessaire de développer **des outils afin de mettre en relation ces médecins généralistes et les rhumatologues** à l'hôpital afin **d'assurer un parcours de soins cohérents** pour les patients. La prise en charge de la PR est multidisciplinaire et dépend des besoins propres à chaque patient, au-delà des médecins généralistes et rhumatologues, les infirmières à domicile, les IDE (Infirmier Diplômé d'État) hospitalières pharmaciens, kinésithérapeutes, psychomotriciens jouent également un rôle important. Il devient donc nécessaire d'assurer une **bonne coordination** entre tous ces acteurs.
C'est sur ce principe que repose le projet Ange Gardien développée par le CHU de Bordeaux avec le rhumatologue Thierry Schaeverbeke, l'ARS Nouvelle-Aquitaine, URPS médecins libéraux, Santé Landes et Capgemini depuis 2016.
Le projet Ange Gardien permet de dessiner un **parcours thérapeutique personnalisé** autour de chaque patient atteint de maladie chronique, dont la PR, en reliant son médecin libéral, en première ligne pour la détection de la maladie, aux médecins experts du CHU de Bordeaux, en y intégrant les spécialistes locaux. Ainsi, il émancipe le patient, augmente l'efficience du médecin généraliste et la fluidifie la relation avec spécialistes.
Par exemple lorsqu'un patient présente des symptômes relevant de la PR, son médecin généraliste le signale à la plate-forme territoriale d'appui de Mont-de-Marsan. La plate-forme contacte le patient et, avec son accord, ouvre un dossier développé sur l'application PAACO-Globule. Le médecin généraliste, le patient et la plate-forme mettent en place le réseau de soins adapté. Ainsi, le médecin généraliste redirige plus vite le patient vers un rhumatologue qui pourra également participer à la mise en place de ce réseau.

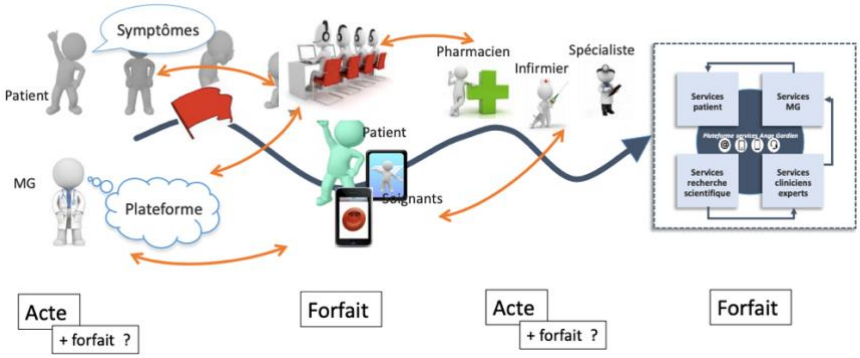


Figure 25 : Schéma représentant les différentes étapes de fonctionnement du projet Ange Gardien(76)

Ainsi, le projet Ange gardien repose sur différents éléments :

- Un outil numérique de coordination entre professionnels sanitaire, social, médico-social, nommé **PAACO globule**(77)

Paaco-Globule est l'outil régional de coordination et de communication en santé porté par l'ARS Nouvelle-Aquitaine depuis 2012 et déployé par le GIP ESEA Nouvelle-Aquitaine.Ce service numérique gratuit, sécurisée et agréé HDS (Hébergeur Données de Santé), permet un partage et un échange **d'informations sécurisés** avec les intervenants autour du patient tout en respectant la gestion des confidentialités. Ses principales fonctionnalités facilitent le lien ville-hôpital et fluidifient les échanges. Accessible en web, application téléphone, pour un patient donné, il est possible d'avoir accès à :

- **Des documents** nécessaires au suivi via la documenthèque qui contient les bilans médicamenteux complétés par le pharmacien et validés par le médecin, les comptes rendus de visite, les prescriptions, fiche de liaison hôpital-ville
- **Un plan personnalisé** de santé qui donne une vision complète des problèmes de santé et des actions de prise en charge
- Un **agenda partagé** avec le planning avec les rendez-vous médicaux, interventions à domicile. Un **système de notification** et d'alertes renseigne également tout nouvel évènement dans la prise en charge.
- Un **journal d'échanges** entre les professionnels de santé (médecin, infirmier, pharmacien, kinésithérapeute) mais également ceux qui participent et coordonnent dans le parcours (assistante sociale, psychologue, structure d'aide à domicile, équipe de la plateforme territoriale d'Appui).

Figure 26 : Schéma des outils proposés par PAACO Globule

Un niveau de confidentialité est attribué selon le profil du participant. Toutes les informations ne sont pas forcément partagées avec tous les professionnels de santé. Le critère de confidentialité Paaco-Globule est paramétré par défaut sur « médecins + soignants + intervenants sociaux ». Ce paramètre peut être modifié pour restreindre volontairement la confidentialité du contenu partagé.

Avant toute création d'un dossier de coordination Paaco-Globule, le professionnel doit informer clairement le bénéficiaire que ses données seront enregistrées et traitées au sein d'une application numérique par l'ensemble des professionnels intervenant dans son parcours, pour qu'il puisse exercer ses droits (droit d'opposition, d'accès, de rectification, droit à l'oubli).
Il est nécessaire d'avoir le **consentement** ou de s'assurer de la non-opposition du bénéficiaire. L'information donnée à la personne et sa non-opposition aux traitements réalisés sur ses données à caractère personnel sont formalisées dans Paaco-Globule par une case à cocher par le professionnel. Le dossier de coordination Paaco-Globule est archivé au bout de 20 ans.

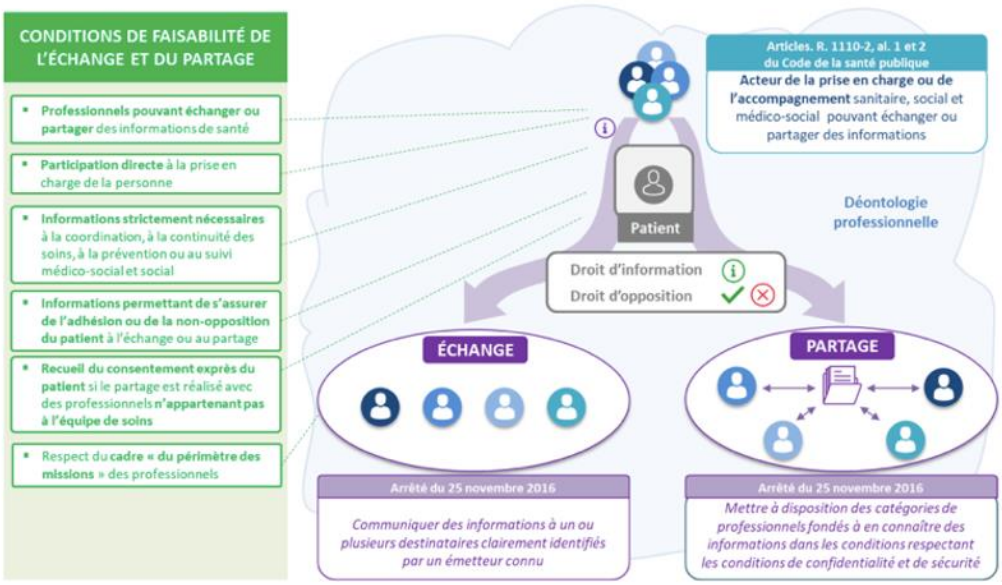


Figure 27 : Conditions de partage et d'échange d'informations de PAACO Globule(77)

- Une **application mobile avec une interface pour les patients et les médecins**

« De nombreuses applications patients existent déjà mais la grande innovation d'Ange Gardien, c'est son articulation avec une application médecin », explique l'un de ces créateur Pr Patrick Berger.
L'application Ange Gardien est installée par le patient, sur proposition du médecin traitant, après qu'il ait posé le diagnostic. L'application pour les patients a de nombreuses fonctionnalités :

- Rappel de prise de traitement
- Journal pour noter les événements
- Bouton de signalement de crise
- Questionnaires de contrôle
- Plan d'action personnalisé

L'interface médecin lui donne accès, en temps réel, à toutes les informations sur ses patients.

- **Une plateforme humaine et digitale de service** « disease management » ayant un rôle de facilitation, vigilance et d'accompagnement.

Il s'agit d'une plateforme d'appui, soutenue par l'ARS, où sont mutualisés les dossiers médicaux. Par un simple appel, le patient pourra y joindre une infirmière ou une assistante sociale, qui aideront à la coordination de sa prise en charge sur le territoire en l'aiguillant vers un spécialiste, un centre d'examen, et même en faisant intervenir des professionnels à son domicile. L'idée étant, in fine, d'éviter le passage aux urgences, déjà engorgées, quand la pathologie aurait pu être prise en charge plus efficacement en amont.
De plus les praticiens référents, les Pr Jean-Luc Pellegrin, le Pr Thierry Schaeverbeke, le Pr Patrick Berger, le Pr Patrick Blanco et le Pr Vincent Rigalleau et leurs équipes, assistent les médecins libéraux dans leur exercice d'identification des maladies chroniques et de suivi des patients, tout particulièrement dans des situations complexes.

- **Un collecteur de données patients multi-dimensionnels** associé à des technologies big data, data mining. Le but étant de centraliser les données afin de faire avancer la recherche.

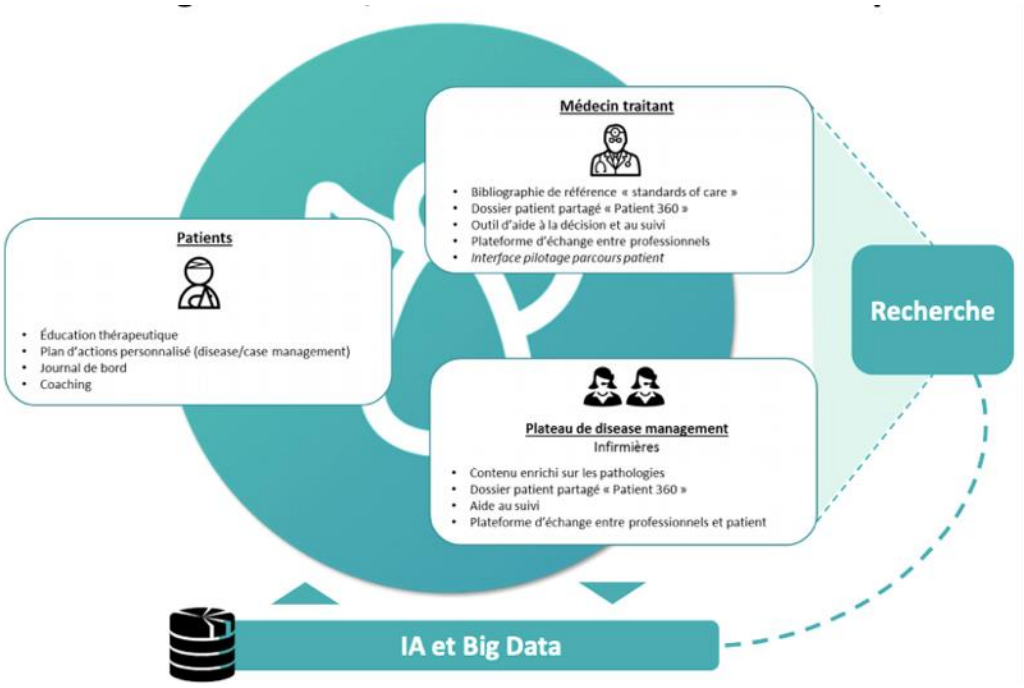


Figure 28 : Schéma résumée de PAACO Globule (76)

Testée depuis 2017 dans le département des Landes, sur une cohorte d'environ 250 patients pour 80 professionnels, l'application a reçu de très bons retours. L'application va être testée plus largement en 2020 dans les Landes, en Gironde et en Dordogne. Elle devrait se généraliser à toute la France d'ici 2022.

II - Les avancées aidant au diagnostic de la PR et à la prédiction de la réponse à un traitement

Avant de parler des aides au diagnostic différentiel et des aides à la prescription des thérapies, il est essentiel de revenir sur les avancées concernant **l'identification des biomarqueurs.**
Un biomarqueur (ou marqueur biologique) est « *une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réactions à une exposition ou une intervention, y compris les interventions thérapeutiques »*(78).
Un marqueur biologique peut être n'importe quel indicateur biologique mesurable. Par exemple, les biomarqueurs peuvent être cellulaires ou moléculaires (ADN, ARN, protéines, métabolites). Ils sont mesurés à partir d'une biopsie tissulaire ou d'une biopsie liquide (sang, urine, salive...). D'autres biomarqueurs (physiologiques, morphologiques…) peuvent également être utilisés ou mesurés par imagerie clinique ou médicale.
Dans le domaine de la médecine de précision, les marqueurs biologiques et les diagnostics sont le support pour prédire et surveiller la réponse des patients aux traitements, en d'autres termes pour identifier les différentes sous-populations de patients les plus susceptibles de bénéficier de traitements prédéterminés.
L'identification de bio marqueurs permettant de prédire la **réponse aux différents types de traitements** indiqué dans la PR, est en cours(79). Ces biomarqueurs sont identifiés :

- À priori, c'est-à-dire une fois que les patients sont mis sous traitements, les indicateurs susceptibles d'être prédictifs sont étudiés.

Par exemple, dans les biomarqueurs clinico-biologiques usuels, il a été démontré que le FR et/ou ACPA étaient fortement associés à la bonne réponse au rituximab ou à l'abatacept, mais ces biomarqueurs ne prédisent pas la réponse aux biomédicaments anti-TNF-α.

- Sans a priori, avec des approches à grande échelle pharmacogénétiques et pharmacogénomiques.

La pharmacogénétique permet l'analyse du gène suite au génotypage, les polymorphismes nucléotidiques (PN) (ou polymorphisme d'un seul nucléotide (PSN)), correspondant aux variations d'une seule paire de bases du génome sont étudiées par méthode de criblage. Par exemple, 317 000 SNPs (soit environ 87 % des polymorphismes de la population européenne) ont été génotypés, chez 89 patients atteints de PR traités par agents anti-TNF-α. 16 SNPs, dont 3 appartenaient au gène PON1, étaient associés à la réponse selon les critères EULAR à l'échelon individuel des patients.
L'analyse des transcriptomes, correspondant à l'ensemble des ARNm ou transcrits d'une cellule ou d'un tissu à un instant donné, permet de connaître l'abondance de chacun des transcrits et de les comparer chez différents individus. Il a été démontré qu'il était possible d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse à l'association MTX/infliximab avec une combinaison de 8 transcrits.
Beaucoup de biomarqueurs candidats ont été identifiés, et seraient capables de prédire la réponse à différents traitements. Cependant, ils ne sont pas globalement assez discriminants à l'exception des FR et des anti-CCP pour certaines molécules (rituximab et abatacept). Les biomarqueurs les plus robustes pour prédire la réponse aux traitements étaient :

- Pour les biomédicaments anti-TNF-α, Calprotectine MRP8/14 Signature interféron
- Pour le rituximab IL-33, FR, anti-CCP et taux d'IgG
- Pour l'abatacept, FR et/ou d'anti-CCP

Les **matrices**, utilisant ces paramètres, offrent néanmoins une voie de recherche innovante à l'échelon individuel des patients. Ce sont les approches sans a priori, qui semblent être les plus prometteuses pour identifier des biomarqueurs fiables. Cependant, la plupart des biomarqueurs identifiés n'ont pas été répliqués du fait de l'hétérogénéité méthodologique des études et de leurs faibles effectifs. De plus, ces études utilisant des outils de technologies de pointe ont un cout élevé.

Pour faire avancer la recherche, il faudrait réussir à analyser le génome entier de plusieurs patients atteints de PR, comparé à des individus sains, afin de détecter les anomalies génétiques et de trouver leurs causes plus exactes. C'est pour cela que l'AFP*ric* se mobilise et a lancé une pétition nationale à destination du premier ministre, M.Jean Castex, et au ministre des Solidarités et de la Santé, M. Olivier Véran afin que la PR soit l'une des prochaines maladies retenues pour bénéficier du séquençage du génome. Le plan « Médecine France génomique 2025 », piloté par l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) et soutenu par l'État, a déjà permis de sélectionner 2 plateformes de séquençage à très haut débit du génome humain. Pour l'instant, seul le projet a démarré en 2019, avec les premiers génomes pour les formes "monogéniques" des maladies rares et des cancers. Le diabète est la seule maladie multifactorielle retenue pour 2020.

Le Pr.François Cornélis, rhumatogénéticien fondateur de GenHotel (Laboratoire de recherche européen pour la PR), explique à travers un article(80) les grandes étapes du séquençage, l'intérêt et les avantages que pourraient porter ce séquençage des patients atteints de PR.
Actuellement, 134 facteurs génétiques sont impliqués dans la PR, 134 morceaux de chromosomes porteurs de "variants associés" à la PR. Pour chaque facteur, 1 gène contribue au déclenchement de la PR selon un mécanisme précis. Or pour l'instant, un gène n'a été identifié que pour 2 facteurs : HLA-DRB1 et PTPN22. Les 134 mécanismes élémentaires restent à découvrir. Séquencer le génome d'une personne atteinte permettra d'identifier sa combinaison de facteurs génétiques de la PR, présente dans son génome.
Chaque personne atteinte porte une combinaison favorisant la PR, contre 3 % de la population générale. L'analyse a pour but de rechercher des combinaisons répétées qui sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de PR que chez les individus sains. La découverte de **ces combinaisons "pro-PR"** donnera un indice majeur : les gènes d'une combinaison (qui restent à identifier) sont impliqués, avec des facteurs d'environnement, dans le grand mécanisme de la PR, fait de l'addition des mécanismes élémentaires. Cet indice facilitera l'identification des gènes impliqués (132 restent à découvrir) et des 134 mécanismes élémentaires. Le grand mécanisme, mettant en jeu environ 40 mécanismes élémentaires pour une personne atteinte, sera dévoilé. Ces découvertes permettraient :

- La mise au point d'un test génétique **« kit d'identification des combinaisons pro-PR»** pour aider au diagnostic précoce de la PR.

Face à un patient qui souffre de douleurs articulaires évocatrices de PR débutante, le test génétique pourra orienter le rhumatologue dans son diagnostic, de façon précoce. Il sera également une **aide au diagnostic différentiel** entre les différents rhumatismes inflammatoires chroniques.

- La mise au point **d'un outil théranostic**, c'est-à-dire d'un outil qui prédit l'efficacité d'un médicament sur une personne donnée.

En identifiant les différentes combinaisons génétiques, les différents mécanismes définit par une combinaison donnée correspondra à un mécanisme particulier, seront identifiés. Il sera

alors possible de choisir le traitement en fonction de la combinaison portée par la personne atteinte.

- La mise en place de **consultation génétique** pour les individus apparentée à un polyarthritique, mais ne souffrant d'aucun symptôme, afin de connaître son risque de développer une PR.

Le test pourra préciser le degrés de risque de développer la PR (risque majeur, très élevé, faible, similaire à celui de la population générale). Il sera alors possible de mettre en place une prévention génétiquement personnalisée (arrêt impératif du tabac s'il est déclencheur de PR pour la combinaison présente) et d'un suivi d'autant plus poussé que son risque est élevé.
L'objectif est d'intervenir avant les douleurs, dès les premiers signes objectifs, biologiques et/ou d'imagerie.

Les différentes étapes, du séquençage du génome aux retombées cliniques

→ Analyse de 100 génomes PR pour trouver des combinaisons répétées de facteurs génétiques de la PR.

→ Comparaison de fréquence de ces combinaisons entre PR et population générale (grâce à la base de données publique de 15 000 génomes) : identification des combinaisons "pro-PR".

→ Analyse de 100 génomes PR supplémentaires pour valider ces combinaisons "pro-PR" et proposer un **test pilote** des "combinaisons génétiques pro-PR".

→ Évaluation de la **performance diagnostique** et optimisation du test pilote (sur de nouveaux ADN de PR).

→ Évaluation du test optimisé pour ses **performances prédictives** chez des personnes qui souffraient depuis peu de douleurs articulaires évocatrices de PR, ayant évolué vers la disparition ou vers la PR.

→ Une fois le test validé pour les personnes malades, évaluation de la performance à distinguer les cas de "pré-PR" (personnes qui développent par la suite une PR), des cas des personnes qui restent indemnes de PR, chez des personnes qui avaient initialement des signes biologiques de la maladie isolés (anticorps anti-CCP, facteur rhumatoïde), puis chez des personnes apparentées PR sans aucun signe.

→ Suivi médical de personnes "pré-PR" potentielles (à très haut risque de développer un jour une PR, sans pouvoir prédire quand) pour tenter d'échapper à la PR en évitant les facteurs d'environnement déclencheurs pour leur propre combinaison génétique, tout en surveillant l'apparition de premiers signes de PR ultra-précoces (examen biologique sophistiqué, imagerie du poignet à haute résolution), avant les premières douleurs, afin de débuter précocement un traitement si nécessaire.

→ Une fois la détection de signes ultra-précoces de PR validée, proposition d'essai thérapeutique ultra-précoce, visant à bloquer la PR avant qu'elle ne devienne chronique pour guérir ces personnes de la PR.

Chaque étape devra être validée par la Société Française de Rhumatologie, qui décidera des indications des tests et des recommandations en fonction des résultats des évaluations successives.

L'étude du génome de 200 personnes atteintes de PR pour découvrir les combinaisons "pro-PR" est un travail immense. Utiliser le test génétique sera infiniment plus simple : après recueil du consentement, comme pour tout test génétique, il suffira de rechercher directement les combinaisons "pro-PR".

À noter : La fréquence des variants génétiques varie d'une population à l'autre, si bien que chaque pays aura besoin de valider son propre test pour sa population principale. Pour un étranger venu en France, le test devra tenir compte de sa population d'origine. Le test mis au point sur des génomes de patients avec 4 grands-parents français, ne sera applicable que pour des personnes avec 4 grands-parents français.

Figure 29 : Les différentes étapes, du séquençage du génome aux retombées cliniques (80)

Pour l'instant, un test basé sur l'analyse transcriptomique associé à des informations cliniques et biologiques permettrait d'effectuer le diagnostic différentiel. Des tests basés sur l'analyse transcriptomique ou protéomique associés également à ses paramètres, permettraient de prédire la réponse à un traitement donné.

1 - Test de diagnostic différentiel de la PR

L'outil diagnostic RheumaKit est né suite à un projet(81) : le projet Rheumagène (2010-2013) de BioWin, un « healthcluster » en Wallonie (région située au sud de Bruxelles, en Belgique). Ce projet avait pour objectif de trouver une solution fiable de diagnostic différentiel précoce permettant de détecter la PR et de la distinguer des autres arthrites indifférenciées. Au terme du projet des profils d'expression différenciés pour différents types d'arthrites indifférenciées (arthrite rhumatoïde et séronégative, et ostéoarthrite dégénérative), et un modèle mathématique permettant d'établir le diagnostic le plus probable étaient établis.
En 2014, DNAlytics, une spin-off créée au départ de l'Université Catholique de Louvain spécialisée dans l'analyse des données, la modélisation mathématique et l'apprentissage automatique, a mis en pratique le résultat de ces recherches en créant RheumaKit.
RheumaKit fournit des données moléculaires et scientifiques, pour guider les médecins et leurs patients vers le meilleur diagnostic et traitement en rhumatologie via 4 outils différents : **RheumaKit-Dx, RheumaKit-Tx, RheumaKit-Timeline et RheumaKit que nous verrons en partie 4.**

RheumaKit-Dx(82) est un **outil de diagnostic différentiel** pour les patients souffrant d'arthrite indifférenciée. L'arthrite indifférenciée correspond à une inflammation synoviale dans une ou plusieurs articulations, cependant un diagnostic définitif ne peut être établi via les critères disponibles de diagnostic. Comme nous l'avons vu précédemment, le diagnostic initial de la PR repose sur des éléments principalement cliniques, des examens biologiques et l'imagerie. Cependant, au début de la maladie, les signes cliniques les plus visibles tels que les déformations articulaires ne sont pas forcément visibles. De plus, « seulement » 70% des individus présentant une PR précoce ont des anticorps associés à la PR (FR et ACPA). Les signes radiographiques ne sont pas forcément présents non plus. Environ 50% des patients avec une arthrite indifférenciée développent en fait une PR(83).
RheumaKit-Dx permet de détecter les patients atteints de PR plus tôt, afin d'initier leur traitement le plus tôt possible, et d'autre part, d'éviter l'initiation d'un traitement non adéquat.
RheumaKit-Dx regroupe une **transcriptomique** du tissu synovial du patient, effectuée dans un laboratoire central, et des paramètres cliniques recueillis par le clinicien. Ces données sont introduites dans un modèle prédictif qui discrimine entre la PR, l'arthrose et les spondylarthropathies.

Ainsi RheumaKit-Dx fonctionne de la manière suivante :

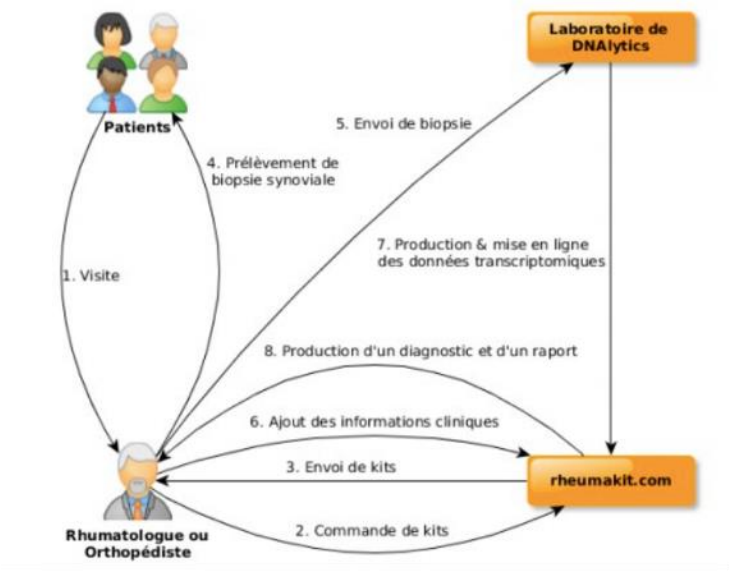


Figure 30 : Étapes de Rheumakit(83)

1- Établissement diagnostic d'arthrite indifférenciée
2- Commande-le(s) kit(s) de prélèvement d'échantillon et de transport via le site Rheumakit (médecin ou pharmacien hospitalier)
3- Réception du kit (le kit a le marquage CE)
4- Prélèvement de biopsie synoviale
5- Envoie de l'échantillon à un laboratoire certifié par Rheumakit
6- Encodage de 3 observations cliniques requises sur le site Rheumakit :
   - Présence de gonflements au niveau de la main (articulations métacarpophalangiennes ou inter-phalangiennes)
   - Présence de psoriasis cutané (actuel ou passé)
   - Présence de facteurs rhumatoïdes
7- Production de données sur l'expression des gènes par le laboratoire et réception de notification lorsque celles-ci sont disponibles
8- Production d'un diagnostic et d'un rapport

Une fois générés, les résultats sont disponibles dans le fichier « patient » sur la plate-forme www.rheumakit.com, sécurisée accessible aux médecins, en cliquant sur le bouton « Calculer le diagnostic ». Le diagnostic et l'analyse des voies métaboliques sont instantanément calculés en seulement quelques secondes et disponibles en ligne.

RheumaKit-Dx fournit une **analyse transcriptomique de la biopsie synoviale**, de **8 voies métaboliques responsables de fonctions biologiques spécifiques**, telles que l'inflammation, la déformation des os et le système immunitaire et une analyse des cibles thérapeutiques. Les voies métaboliques prises en compte sont : le remodelage de la chromatine, l'activation des cellules T et B, le TNF, l'interferon de Type 1, la matrice extracellulaire, l'activation RAS-GTPase, l'hypervascularisation et JAK-STAT.

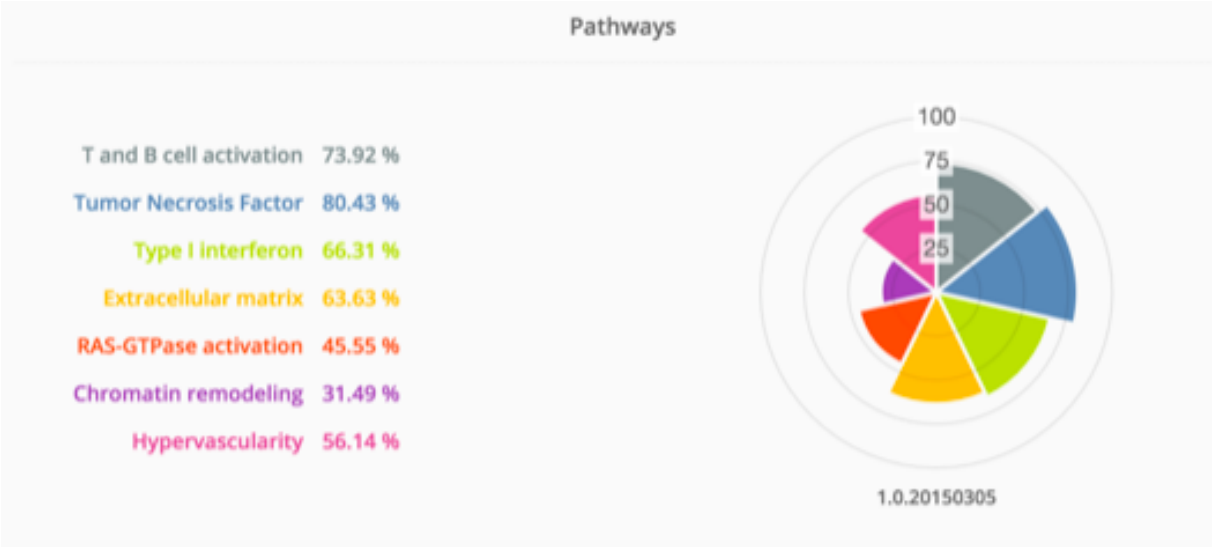


Figure 31: RheumaKit-Dx Résultats de l'analyse transcriptomique des 8 voies(82)

Un classement des voies correspondantes par ordre décroissant de l'activité et des cibles est disponible.

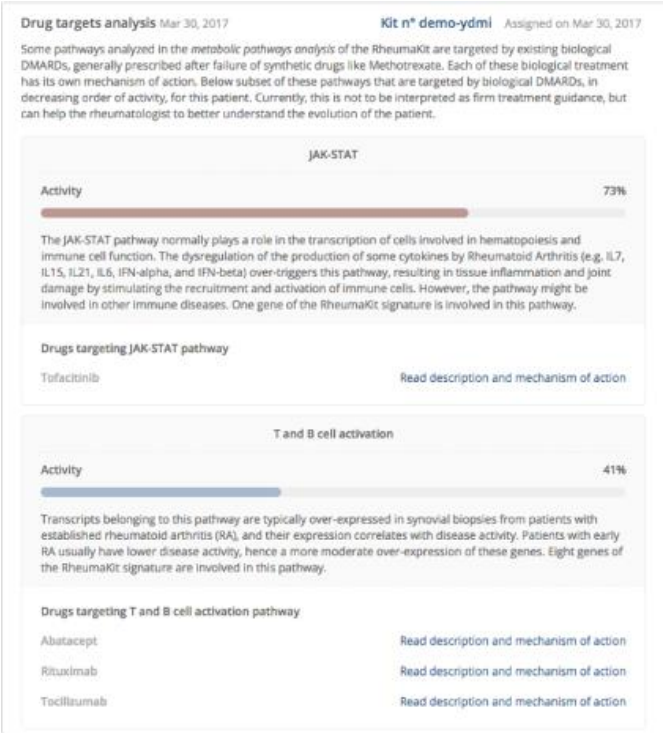


Figure 32 : RheumaKit-Dx exemple de classement des voies correspondantes par ordre décroissant de l'activité et des cibles(82)

Pour chaque voie, la valeur brute est la moyenne de l'expression des gènes appartenant à la voie, après une étape de prétraitement pour ignorer les variations de la concentration en ARN et traiter les valeurs périphériques et manquantes. Une mise à l'échelle non linéaire est ensuite appliquée à cette valeur de voie brute, à l'aide de sa fonction de distribution cumulative empirique (ECDF). Par exemple, une valeur de 70% pour la voie du TNF chez un patient signifie que 70% des patients de la cohorte de référence avaient une valeur brute de la voie du TNF inférieure à celle de ce patient.
La cohorte de référence pour le calcul de la voie comprend tous les échantillons de production de RheumaKit analysés avant une certaine date et est régulièrement mise à jour pour inclure les échantillons récemment analysés.

Au bas de ce bloc, un lien vers une analyse d'études cliniques et des descriptions plus détaillées des traitements disponibles par voie métabolique sont disponibles.
Un diagnostic différentiel entre l'arthrite rhumatoïde et les autres types d'arthrite tels que la spondylarthropathie ou l'arthrose séronégatives sont disponibles sur le site RheumaKit.
Les données ainsi collectées aident les médecins à prescrire un traitement approprié qui bloque l'évolution de la maladie. Les résultats de cet outil présentent une fiabilité supérieure à 90 %(83).

RheumaKit est disponible en Europe depuis l'automne 2014. RheumaKit est un test validé en accord avec les normes européennes (marquage CE en conformité), y compris sur base de données d'études cliniques.

2 - Les tests d'aide à la prescription

Les biothérapies sont une révolution en termes de prise en charge de la PR. Néanmoins, les patients ne répondent pas forcément bien à la biothérapie prescrite, ce qui ne permet pas d'atteindre l'objectif de rémission. En effet :

- Seulement 40% des patients traités sont en rémission durable
- 30% sont en échec primaire car non répondeurs à leur biothérapie
- 30% ont une amélioration notable mais un nombre conséquent de patients glissera vers une recrudescence des symptômes puis une perte totale d'efficacité thérapeutique appelée « échappement secondaire ».

Afin d'aider le rhumatologue à prescrire la bonne biothérapie, des laboratoires ont développés des tests d'orientation diagnostic personnalisés, également appelés théranostiques (contraction de « thérapie et diagnostic »).
Le but de ces tests est donc d'identifier « le bon traitement, au bon patient, au bon moment » permettant ainsi de :

- Minimiser les cas de non-répondeurs au traitement
- Optimiser le choix de la biothérapie proposée au patient
- Économiser des couts de santé :
  - Grâce à un traitement mieux ciblé, effectuer une rotation des biomédicaments en cas d'échec n'est pas nécessaire
  - Les soins médicaux et la qualité de vie d'un patient sont nettement améliorés, les coûts d'hospitalisations et les dépenses biomédicales sont considérablement diminuées.

2.1 RheumaKit-Tx

L'équipe RheumaKit est également en train de développer des **outils de prédiction explicite de la réponse au traitement** dans le domaine de la PR. Une étude clinique multicentrique et internationale *Predictive Analytics for Theranosis in RA (PAnTheRA) (RKTX01)* portant sur la prédiction de la réponse aux anti-TNF est en cours dans 5 établissements en Belgique et Espagne prédiction de la réponse aux anti-TNF. Les résultats devraient arriver courant 2020.

2.2 SinnoTest® par Sinnovial (84)

Sinnovial est une société de biotechnologie créée en septembre 2015 en partenariat avec le CHU et l'Université des sciences de Grenoble Alpes. Elle est spécialisée dans le développement de dispositifs innovants de médecine personnalisée afin d'améliorer la prise en charge des RIC. L'équipe est composée de 2 rhumatologues, Pr.Philippe Gaudin etPr.Athan Baillet, et de 5 ingénieurs.
Sinnovial a créé SinnoTest®, un dispositif médical de Diagnostic In Vitro (DMDIV) permettant de **classer l'efficacité des biothérapies** pour la PR. À partir d'un simple échantillon de sang, le logiciel de prédiction SinnoTest® est en mesure de déterminer la **probabilité d'une réponse au traitement de biothérapie**, sur la base d'une **analyse des biomarqueurs protéiques spécifiques** du patient. Pour l'instant, les algorithmes pour l'infliximab, étanercept, et l'adalimumab ont été développés.
Le SinnoTest® se déroule en 4 étapes :

1- Prescription par le rhumatologue des dosages des biomarqueurs du SinnoTest®
2- Le patient se rend au laboratoire d'analyse pour une prise de sang
3- Les résultats biologiques sont transmis au serveur sécurisé
4- Le médecin se connecte à l'application (accès réservé) afin de déterminer à priori la probabilité de réponse au traitement par biothérapie. Il rentre la pathologie et l'état d'avancé de la maladie. Les données sont analysées en temps réel. Il permet de trouver le bon médicament dans 9 cas sur 10.

Figure 33 : Étapes du Sinnotest (84)03/12/2020 14:44:0003/12/2020 14:44:00

Un essai clinique de phase III nommé PREDIRA(85) Prediction Medical Device for Rheumatoid Arthritis, est en cours en Espagne depuis le 16 décembre 2019, sur 180 patients, dans 5 hôpitaux. L'objectif principal de cet essai clinique est d'étudier l'impact clinique et pharmacoéconomique après 6 mois d'utilisation de l'outil prédictif SinnoTest® chez les patients atteints de PR qui ont échoué à un premier agent biologique anti-TNF par rapport aux soins habituels. Les objectifs secondaires sont médico-économique. Il s'agit d'analyser l'impact budgétaire à 6 et 12 mois et de décrire les performances du modèle prédictif du logiciel sur de nouvelles données cliniques à 6 mois. Une sous-étude protéomique est également réalisée avec pour objectifs de comparer la variation de la profil protéomique entre la date d'inclusion et la date de fin d'étude. La réalisation de cet objectif repose sur la constitution d'une bio-banque qui servira de base pour de futures études axées sur la gestion thérapeutique de ces patients.

Une étude de phase III, SINNO-RA(86) se met également en place en France avec pour objectif principal d'analyser l''impact budgétaire du point de vue de l'assurance maladie à 3 et 5 ans.
D'autres objectifs sont également à atteindre :

- Définir les avantages cliniques de l'utilisation du logiciel SinnoTest® à 1 an
- Comparer le délai de réponse à un bDMARD et du nombre de bDMARD prescrits pendant 12 mois dans les deux bras
- Comparer la variation du profil protéomique entre la date de début de biothérapie et 6 mois après
- Analyser le ratio coût-efficacité qui comparera le groupe avec SinnoTest® par rapport au groupe sans SinnoTest®, à 1 an du point de vue de la communauté
- Analyser le ratio coût-utilité qui comparera les 2 groupes à 1 an du point de vue de la communauté.

Ces études cliniques sont financées grâce aux 1.5 millions € récoltés, grâce à un généreux donateur : la BPI France. Néanmoins, Sinnovial cherche encore 600 000 euros sur une plateforme participative d'investissement Sowefund afin de continuer leurs études cliniques, de générer et valider différents algorithmes pour étendre les indications rhumatoïdes couvertes par sa plateforme et accélérer le processus réglementaire et l'accès au marché.
La mise sur le marché du SinnoTest® est prévue pour 2021. Afin de faire connaitre cet outil, les rhumatologues auront accès à une formation scientifique et technique via la SFR Rhumatologie, l'ACR, les associations de patients qui soutiennent cette innovation.

2.3 MYXpression rheumatoid (87)

Le laboratoire mYXpression, start up dijonnaise, a développé un test nommé **Test mYXpression rheumatoid** qui permet au médecin d'orienter le patient vers la biothérapie la plus adaptée à partir d'un rapport personnalisé nommé **RITI®** (rapport d'information thérapeutique individualisé).
Ce test est réalisé en 5 grandes étapes :

1- Prescription

Ce test est prescrit par le médecin, le patient commande le test directement en ligne sur le site internet mYXpression, pour la somme de 750 € non remboursable.

2- Auto-prélèvement sanguin

Le patient reçoit, sous 48h, un kit d'auto-prélèvement sanguin mYboX (marquée CE et déclarée à l'ANSM). Il se pique avec une lancette et dépose la goutte de sang sur un support de prélèvement sanguin et dépose son échantillon sanguin dans un point relais.

3- Séquençage ARN

La **plateforme transcriptomique** reçoit et séquence l'ARN de l'échantillon sanguin. Le séquençage ARN va permettre d'identifier les biomarqueurs responsables de la dérégulation chez le patient et d'établir sa signature transcriptomique.
Les biomarqueurs des cellules pro-inflammatoires sur-exprimées ou sous-exprimées chez le patient atteint sont recherchés.

4- Analyses et Calculs

Cette **signature biologique transcriptomique** est ensuite entrée dans des calculateurs afin de la confronter à une énorme base de profils. Cette base de données a été développée par mYXpression : il s'agit de données génomiques contenues dans des études cliniques internationales, jugées pertinentes, extraites puis stockées afin d'être transformées en informations à hautes valeurs ajoutées, grâce à l'intelligence artificielle. Cette base d'informations est donc composée d'éléments de dérégulation immunitaire propre à la PR. Elle est également complétée d'informations spécifiques à chacune des biothérapies existantes.
Ainsi grâce à la comparaison avec cette base de profils, il est possible d'établir un score d'efficacité pour chaque biothérapie.
Les biothérapies ciblées dans le rapport personnel RITI® couvrent 85% du marché des prescriptions (ENBREL®, HUMIRA®, REMICADE®, ROACTEMRA®, MABTHERA®). Ce score établit sur une échelle de -1 à +1 son degré d'efficience pour le patient. Plus ce score se rapproche de 1 et plus le patient répondra positivement.
La bio-informatique, l'intelligence artificielle et les calculs massifs prennent du temps, au bout de 6 semaines, le RITI® est prêt.

5- La biothérapie ciblée

Le patient est informé par email de la disponibilité de son rapport RITI® et le transmet à son médecin.

Figure 34 : 5 grandes étapes du test Myexpression rhuematoid (87)

Pour l'instant cette technologie ne remporte pas un grand succès auprès des patients français, due notamment au prix élevé, mais est utilisée en Suisse. Ce prix est dû au matériel de technologie de pointe : plateforme de séquençage génomique, calculateurs, data Center qui protège toutes les informations recueillies. Actuellement des démarches pour que mYXpression soit pris en charge par la Sécurité sociale sont en cours. Un partenariat avec la "Cagnotte Des Proches", une plateforme de financement participatif spécialisée dans la santé a été mis en place en attendant.
Une étude clinique sera également prochainement lancée. Aucune information n'est disponible quant à l'avis des médecins.

SinnoTest® semble être le plus pratique pour patient et le médecin : la prise de sang se fait en laboratoire, qui envoie directement l'échantillon médecin, qui peut avoir des résultats plus rapidement grâce à un calcul en temps réel, contrairement au MYXpression rheumatoid où il faut attendre 6 semaines avant d'avoir une réponse.
Néanmoins, MYXpression rheumatoid couvre un plus grand champ de biothérapies : en plus des anti-TNF, également pris en compte par le SinnoTest®, s'ajoutent le roactemra et le rituximab.

Même si ces tests, prometteurs permettraient de diminuer le coup de prise en charge des patients en visant le traitement répondeur dès le premier essai, certains biomarqueurs prédictifs n'ont pas encore étaient découverts, notamment pour la classe des jaki. De plus, il reste encore à définir leurs prix et modalités de remboursement.
Enfin, même si les études faites par les laboratoires sur ces technologies montraient un bon taux de prédiction, d'après les dernières études, il était bien précisé que la majorité des biomarqueurs découverts, n'étaient globalement pas assez discriminants.

En résumé, le projet Ange gardien, s'inscrit totalement dans l'ère du numérique et des parcours de soins centrés sur les patients, en accord avec le renouveau du système de soin. Ce projet permet une meilleure coordination, entre le médecin généraliste, impliqué en première ligne dans le diagnostic, et le rhumatologue, aboutissant à une prise en charge efficace plus rapide. Les applications développées permettent également d'améliorer la communication entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge globale du patient, et entre le patient et les professionnels de santé. De plus, l'application offre aux patients des services utiles pour mieux gérer leurs pathologies. Enfin, développer cette application à grande échelle est aussi une belle occasion de collecter de nombreuses données, réutilisées en recherche.
Concernant les tests diagnostiques, les premiers résultats apportés par Sinnovial sont encourageants. Même si les modalités de remboursement restent encore à définir, des résultats probants des études en cours seraient une avancée majeure, accélérant la prise en charge efficace des patients.
Ces innovations, organisationnelle et technologiques, se rapprochent de l'objectif de la médecine personnalisée : faire le bon diagnostic pour adresser le bon traitement, au bon moment, au bon patient.

PARTIE 3 : LES INNOVATIONS EN TERMES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

I - En quoi les inhibiteurs de JAK sont-ils une innovation ?

Les Targeted synthetic DMARD (tsDMARD) correspondent à une nouvelle classe de traitements de synthèse ciblée. En effet, ils ciblent plusieurs cytokines intervenant dans la PR, par la voie intra cellulaire.

Les inhibiteurs de janus kinase, également appelés « JAKi », sont disponibles en France, depuis 2017. L'OLUMIANT® baracitinib, commercialisé par le laboratoire Lilly, suivi de près par le XELJANZ® tofacitinib mis à disposition par Pfizer sont les deux premiers Jaki disponibles. Plus récemment le RINVOQ® upadacitinib, commercialisé par le laboratoire Abbvie, est disponible. Le JYSELECA® filgolitinib, conçu par Gilead/Galapagos a également eu son AMM en octobre 2020.
Le XELJANZ®(88)03/12/2020 14:44:00, l'OLUMIANT®(89), le RINVOQ®(90) et le JYSELECA®(91) ont obtenu leurs AMM en tant que traitement de 2ème intention après échec des traitements de fond classiques tel que le MTX ou en 3ème intention (échec d'un médicament biologique) ou plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques).

Ces médicaments ont un service médical rendu (SMR) important, mais une amélioration du service médical rendu (ASMR) absent dû à :

- Une absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3ème intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable
- Des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes

La CT émet donc une réserve concernant ces produits, due à l'absence de recul suffisant, et à des problèmes de tolérance. Il est pour l'instant conseillé, que ces molécules soient utilisées en 3 ème intention. De plus, d'après les recommandations de la SFR 2018, toutes les thérapeutiques ciblées doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX (recommandation 10)(35).
Ces médicaments synthétiques se différencient des autres médicaments utilisés dans la prise en charge de la PR, par leur nouveau mécanisme d'action ciblé. De plus, ils ont également l'avantage d'être pris par voie orale, ce qui peut pallier la difficulté de l'injection pour certains patients et à des problèmes d'inobservance.

1 - Une innovation en termes de mécanismes d'action

Les inhibiteurs de JAK sont des petites molécules de synthèse qui vont cibler des enzymes appelées janus kinases à l'intérieur de la cellule, contrairement aux biomédicaments qui sont des grosses molécules avec un mécanismes d'action extra cellulaires.

Ces enzymes JAK sont liées à des récepteurs transmembranaires, notamment aux récepteurs des cytokines impliquées dans la PR (IL6, IL7, IL10, IL12, IL23).

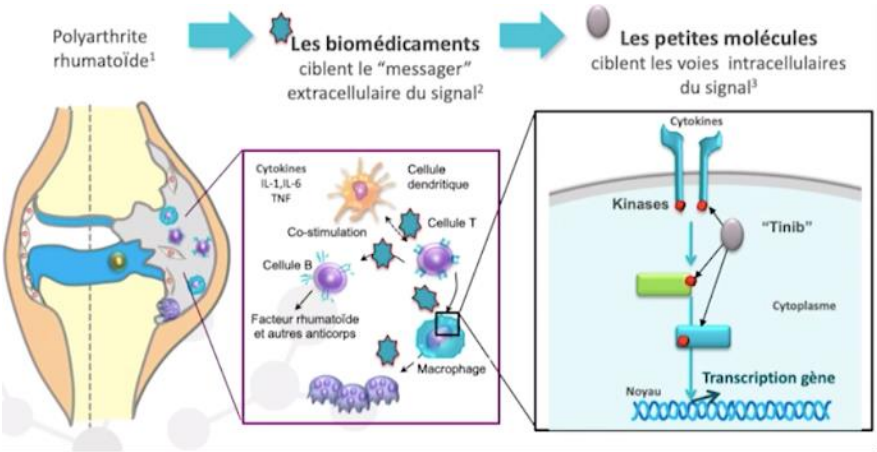


Figure 35 : Différence en termes de mécanismes d'action entre les biothérapies et le JAKi dans la PR(92)

Une fois une cytokine liée à son récepteur, l'enzyme JAK va être activée, engendrant l'activation d'un facteur de transcription STAT (signal transducers and transcription activators) qui, à son tour activera, dans le noyau de la cellule, des gènes spécifiques associés au rôle de la cytokine. La transcription de gènes va donc perpétuer le signal pro-inflammatoire.

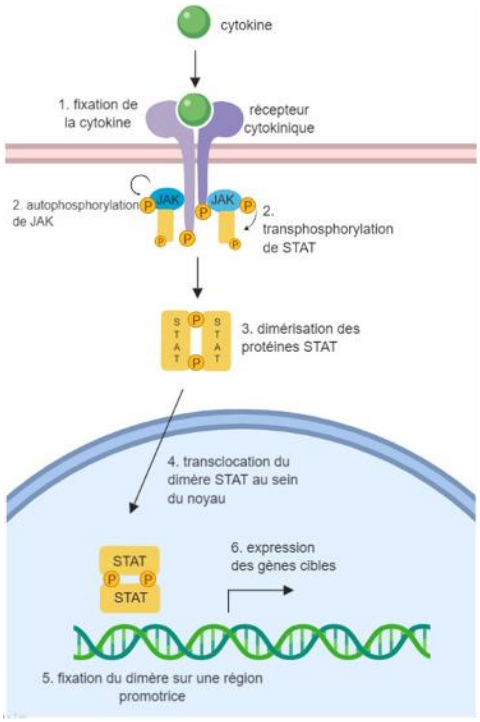


Figure 36 : Les étapes de la transduction du signal JAK STAT(93)

Les inhibiteurs des JAK pénètrent la membrane cellulaire et se lient à certaines JAK kinases empêchant ainsi la phosphorylation des récepteurs aux cytokines et donc la transduction du signal jusqu'au noyau. On observe donc une inhibition de la transcription de certains gènes et de la production de cytokines.
Il existe 4 différentes isoformes de JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, et 7 STATS différentes aboutissant à la transcription de nombreux gènes responsables impliqués dans différentes pathologies. Les JAK fonctionnent par paires spécifiques pour chaque récepteur. Selon les JAK ciblées, il pourrait donc y avoir différentes actions thérapeutiques.

Les voies de signalisation de l'IL-1, de l'IL-17 et du TNF-α sont indépendantes de la voie JAK/STAT mais d'autres cytokines impliquées dans la physiopathologie de la PR signalent au travers de cette voie, notamment l'IL-6 et les IL-12 et 23.

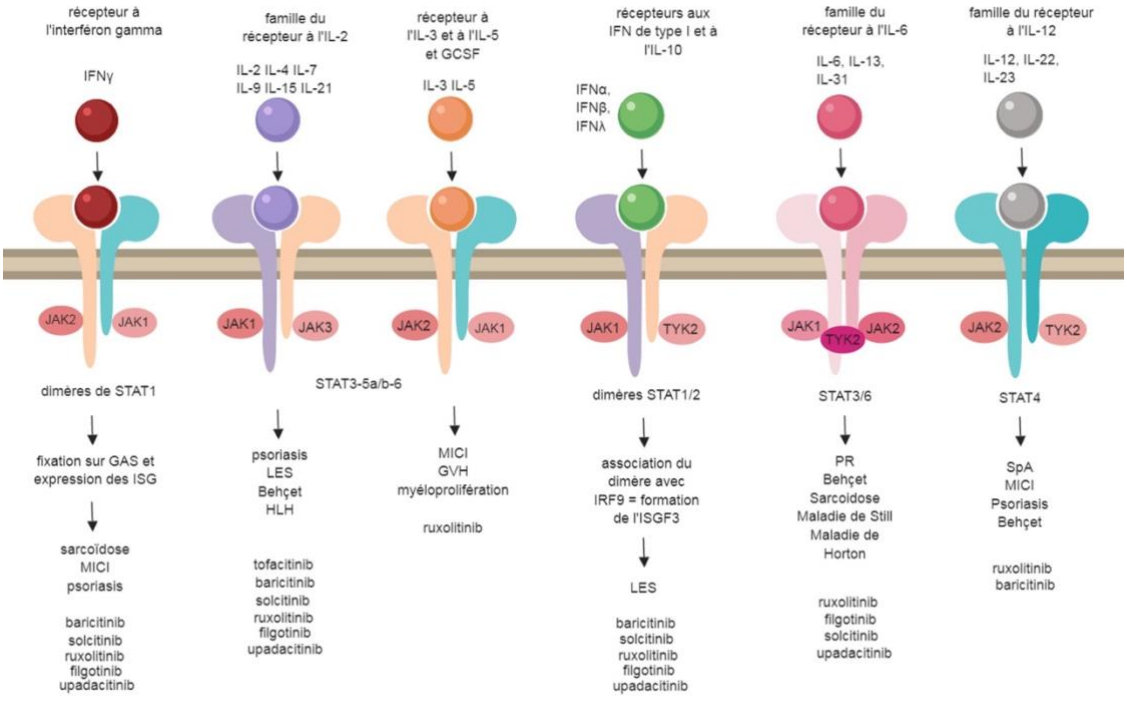


Figure 37 : Voies de signalisation JAK/STAT impliquant les cytokines de la PR (93)

L'OLUMIANT® est un inhibiteur sélectif et réversible de **JAK 1 et JAK2.** L'administration d'OLUMIANT® a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6. Il inhibe aussi GM-CSF, IL-12, IL-23 et interféron-γ.
Le XELJANZ® quant à lui, est un inhibiteur sélectif et réversible de **JAK1 et JAK3** (et dans la moindre mesure JAK 2) atténuant la signalisation des interleukines (IL-2, 4, 6, 7, 9, 15, 21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.
Le RINVOQ® inhibe sélectivement **JAK1**. JYSELECA® est également un inhibiteur de JAK 1.

De par leur mode d'action intracellulaire, les inhibiteurs des JAK bloquent donc toute une série de cytokines pro inflammatoires, mais seulement de façon partielle et uniquement pendant une partie de la journée (pharmacocinétique), ce qui les distingue des biothérapies, qui vont bloquer plus ou moins complètement une seule voie cytokinique et ce pendant toute leur relativement longue durée d'action.

2 - Une innovation en termes de simplicité d'utilisation

Les JAKi se prennent par **voie orale**, ce qui peut être, ou non, un avantage pour le patient si l'on considère un risque sur l'observance du traitement. Une étude(94) récente a montré que l'adhésion thérapeutique n'est pas parfaite avec une proportion des jours couvertes de 63% avec le XELJANZ®. Cependant, ces résultats étaient similaires à la prise d'adalimumab ou d'étanercept(94). L'éducation thérapeutique portant sur l'observance doit donc rester un point de vigilance important concernant cette classe. La voie orale a également un deuxième avantage : elle permet de réduire les effets indésirables relatifs à l'injection (SC) des produits comme c'est le cas pour la plupart des biothérapies. La voie orale n'est pas une innovation galénique : le MTX se prenait déjà par voie orale. Cependant, il est intéressant de pouvoir proposer en deuxième ligne une forme orale.

L'OLUMIANT®(89) et le RINVOQ®(90) se présentent sous forme de comprimés à avaler, une seule fois par jour, à des posologies respectives de 4 mg/cp et 15 mg/cp.
Concernant la prise de XELJANZ®(88), 2 comprimés de 5 mg, sont à prendre 1 le matin et 1 le soir. Il existe également une forme à libération prolongée à 11mg.
La dose recommandée de JYSELECA®(91) est de 200 mg une fois par jour.

La simplicité d'utilisation de ces molécules résulte également du fait qu'elles sont stockées à température ambiante et n'ont donc pas à respecter la chaine du froid comme les biothérapies. C'est un avantage non négligeable, notamment chez les patients qui doivent voyager régulièrement.

3 - Une innovation en termes d'efficacité ?

Comme précisé ci-dessus, il est regrettable qu'aucune étude de comparaison directe, en face/face, avec les biothérapies (hormis l'adalimumab) ait été effectuée.
Cependant, on peut souligner que les Jaki semblent être moins arrêtés que certaines biothérapies. Dans une étude récente sur la PR et les thérapies ciblées, nommée « JAK-POT »(95), 19 registres nationaux ont été réunis afin d'évaluer la survie thérapeutique des biomédicaments et JAK inhibiteurs dans la PR. Il en ressort que l'arrêt du traitement apparaît plus faible pour les JAKi (dans 15 registres) comparés aux anti-TNF. Les résultats sont très proches concernant la comparaison avec l'abatacept et les anti-IL6. La principale cause d'arrêt du traitement était l'inefficacité (49 %), puis la survenue d'effets secondaires (21 %).

Les Jaki semblent avoir un certain avantage **en monothérapie**, même si la SFR ne préconise pas leur utilisation en monothérapie, l'EULAR dit très clairement que les tsDMARDs semblent avoir un certain avantage en monothérapie.

- Dans l'étude ORAL-Start, effectuée chez les patients n'ayant pas reçu de MTX ou à dose infrathérapeutique, on constate la **supériorité significative à 6 mois du tofacitinib en monothérapie** (5 ou 10 mg deux fois par jour) par rapport au MTX (jusqu'à 20 mg) en ce qui concerne l'efficacité clinique (amélioration de l'ACR 70 observée chez 25 et 37 % sous tofacitinib 5 et 10 mg respectivement, contre 12 % sous méthotrexate) et la progression radiographique (96).

- Dans l'étude RA-BEGIN(96) , la **supériorité du baricitinib en monothérapie** versus MTX chez des patients souffrant de PR d'intensité modérée à sévère et naïfs de tout traitement de fond (réponse ACR 20 de 77 % pour le baricitinib versus 62 % pour le MTX) a été démontrée. Sur le plan structural, seule la bithérapie était significativement supérieure au MTX en monothérapie.

- Dans l'étude SELECT-MONOTHERAPY(90), il a été montré que les patients souffrant PR ayant une réponse insuffisante sous MTX pourraient avoir un intérêt à switcher vers une monothérapie d'upadacitinib 15 ou 30 mg une fois par jour. **Le passage à l'upadactitinib a montré une amélioration clinique des symptômes, de la fonctionnalité** et de la qualité de vie en comparaison des patients qui restaient sous MTX, avec un profil de sécurité cohérent par rapport aux précédentes études. Un DAS28(CRP) ≤3,2 a été atteint par 19%, 45% et 53% des sujets respectivement sous MTX en continu, upadacitinib 15 mg et 30 mg (pvs le MTX).

En résumé, les JAKi enrichissent l'arsenal thérapeutique, ce qui est intéressant pour les 20 à 25 % de patients sous biothérapies qui échappent à celles-ci chaque année, ainsi que pour les 10 % à 15 % de malades ne répondant pas initialement aux anti-TNF. Les inhibiteurs de JAK sont une innovation de par leur mécanisme d'action intra cellulaire. Leur simplicité d'utilisation grâce à la voie orale est également un avantage.

Toutefois, cette classe soulève quelques questionnements. En effet, leur prix semble élevé : il faut compter environ 700 € pour un mois de traitement (RINVOQ® 689,79 €, OLUMIANT® 735,89 €, XELJIANZ® 703,01 €) alors qu'il s'agit de médicaments synthétiques faciles et peu couteux à produire, contrairement aux biothérapies justifiant un prix élevé de par la complexité de la production, nécessitant le génie génétique et des cultures cellulaires.

Leurs profils de sécurité sont comparables aux antirhumatismaux biologiques, et on retrouve les mêmes problématiques face à des risques accrus d'infections notamment, de tuberculose, d'atteinte des lignes neutrophiles et lymphocytaires. Cependant une augmentation un peu plus marquée de zonas, que les biothérapies a été observée. En effet, une méta analyse (97)récente, montre que seules les infections par le virus de l'herpès seraient significativement augmentées par ces traitements *versus* un placebo ou un comparateur actif (risque d'infection augmenté de 57%).
Face à une action inhibitrice plus fine, agissant au niveau intracellulaire, on pouvait espérer l'apparition de moins d'effets indésirables. De plus, cela aurait pu faire une différence non négligeable dans la balance bénéfices/risques au moment du choix du prescripteur entre les inhibiteurs de la voie JAK et les biothérapies.

A l'avenir, on pourrait imaginer des switchs entre Jaki, pour les patients non répondeurs à un premier inhibiteur de JAK. La sélectivité sur les différentes isoformes n'étant pas la même, changer de molécule pourrait être bénéfique. C'est ce qu'une première petite étude observationnelle(98), effectuée récemment, a démontré. Chez 31 patients, non répondeurs aux traitements biologiques, la moitié des patients étaient traités d'abord par tofacitinib, et l'autre moitié par baricitinib. La médiane de survie pour le 1er JAKi n'était que de 5 mois et la principale raison d'arrêt prématuré était l'inefficacité (61,3 %), les arrêts pour effets secondaires représentant 12 patients (38,7 %). Le switch de jaki est ensuite effectué, et 23

patients vont répondre au 2ème inhibiteur de JAK (74 %). Cette étude illustre donc bien l'intérêt potentiel du switch entre JAKi notamment entre le tofacitinib et le Baricitinib.

Le domaine de la recherche est encore extrêmement ouvert et vaste, s'intéressant de plus en plus aux des voies de signalisation intracellulaires. Actuellement, le filgolitinib, un inhibiteur de JAK 1 développé par Galapagos et Gilead a montré une sécurité et une tolérance favorable, en monothérapie et en association avec MTX ou csDMARDs(99).

Tableau 15 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces de la classe des inhibiteurs de Jak

Strengths (Forces)	**Weaknesses (Faiblesses)**
-Voie orale -Conservation à T° ambiante -Nouveau mode d'action : perçu comme une innovation -Alternative au MTX ou palier entre MTX et BT -Efficacité -Rapidité d'action -Peut faire baisser le recours à la BT	-Prise quotidienne ou bi-quotidienne →Quid de l'observance -Pas assez de recul au niveau de l'efficacité et de la tolérance (diarrhée, zona++, herpès, troubles digestifs, risque infectieux) -Prix
Opportunities (Opportunités)	**Threats (Menaces)**
-Marché en expansion -Bénéfiques chez les patients n'arrivant pas à s'auto injecter le traitement -Développement dans d'autres pathologies. → en cas de succès cela aurait pour conséquence un effet positif sur l'image d'efficacité de la molécule. -Fort intérêt des rhumatologues -Virage ambulatoire favorisant les médicaments en dehors du budget de l'hôpital. -Positionnement du produit comme étant le produit « attendus » des patients (prise orale, réduction douleur, fatigue).	-Arrivée de nouveaux inhibiteurs de JAK sur le marché -Difficultés des prescripteurs : Passage des habitudes anti-TNF aux inhibiteurs de JAK

II - En quoi les biosimilaires sont-ils une innovation ?

Les premiers biosimilaires utilisés dans la prise en charge de la PR sont arrivés en 2016. Coutant moins 20 à 30 % moins chère, et stimulant la concurrence entre les laboratoires qui baissent le prix du biomédicament référent, nous allons voir qu'ils sont une innovation en termes de couts et qu'ils permettraient d'arriver à une efficience des soins.

1 - Généralités sur les biosimilaires

Un biosimilaire se définit comme *« tout médicament biologique de **même composition qualitative** et **quantitative** en substance active et de **même forme pharmaceutique** qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la **variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication** et nécessitant que soient produites des **données précliniques et cliniques supplémentaires** dans des conditions déterminées »*(100).
Les biosimilaires sont « similaires » et non « identiques » au biomédicament de référence ayant perdu leur brevet. Il ne s'agit pas d'une copie exacte du biomédicament référent car ils sont fabriqués avec des cellules qui ne sont pas celles du fabricant. En effet il s'agit d'un biomédicament produit à partir du vivant qui a une structure complexe et difficilement reproductible. Néanmoins, celui-ci a la **même qualité, efficacité et sécurité** que le biomédiament de référence.
Ainsi la **biosimilarité** doit être démontrée par de nouveaux essais précliniques et cliniques pour chaque biosimilaire demandant une AMM. La demande d'AMM doit se faire par **procédure centralisée**, conformément au règlement *CE n°726/2004* du parlement européen et du conseil du 31 /03/2004(101). Cette procédure centralisée au niveau européen consiste en la soumission d'une seule demande d'AMM qui donne accès à l'ensemble du marché communautaire européen du médicament et les 28 pays qui le compose. L'AMM étant unique le nom commercial, le RCP, la notice et l'étiquetage seront identiques pour 28 états membres de la communauté Européenne.
Le dossier de demande d'AMM comprend des données informant principalement sur les 3 domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique. L'ensemble du dossier permet de comparer ces 3 domaines avec un médicament de référence :

- La **qualité pharmaceutique** (module 3 du dossier d'AMM) : comparaison au biomédicament de référence
- Le **profil de sécurité et toxicologiqu**e : comparaison à l'aide d'études in vitro et in vivo (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques)
- Un **dossier clinique** : preuve de l'efficacité clinique de la tolérance, et de l'équivalence thérapeutique

Le biosimilaire est commercialisable une fois le brevet du biomédicament tombé. Le prix du médicament biosimilaire est **environ de 20 à 30 % moins cher** que son biomédicament référent. Exerçant une certaine pression, les prix des médicaments de références sont également revus à la baisse allant parfois jusqu'au même prix que le biosimilaire.

Les biosimilaires ont pour but de diminuer les couts de prise en charge des patients, tant à l'hôpital qu'en ville, sans mettre en danger le budget de la sécurité sociale tout en donnant un accès à l'innovation à un plus grand nombre de patients.
Ainsi, il est maintenant possible :

- D'introduire un **biosimilaire à n'importe quel moment du traitement** (102)
- De « **switcher** » d'un médicament biologique à un biosimilaire, c'est-à-dire de changer de traitement à l'initiative du prescripteur, c'est ce qu'on appelle également **l'interchangeabilité**. Trois conditions sont requises afin de permettre une éventuelle interchangeabilité :
    - **Informer le patient** de la possible interchangeabilité d'un médicament biologique par son biosimilaire
    - **Surveiller cliniquement** le patient sous traitement biologique
    - **Assurer la traçabilité** des médicaments utilisés chez ce patient.

La substitution par le pharmacien n'est, à ce jour, pas possible.

Les biosimilaires font désormais partie intégrante de la politique de réduction des dépenses de santé ainsi la directive de 2017 prévoit des objectifs à atteindre pour leur utilisation la plus large possible *: « Pour les médicaments délivrés aux patients ambulatoires, il convient d'encourager la prescription systématique d'un médicament biosimilaire. Trois objectifs sont à rechercher :*

- *Les initiations de traitement, au sein d'un groupe biologique similaire, sont réalisées dans plus de 70% des cas avec un médicament biosimilaire, plutôt qu'avec le médicament biologique de référence*
- *Le changement de prescription d'un médicament biologique de référence par l'un de ses biosimilaires en continuité de traitement, doit être encouragé*
- *Lorsque deux stratégies thérapeutiques équivalentes sont disponibles, une préférence pour la plus efficiente d'un point de vue médico-économique, notamment lorsque l'une des stratégies dispose d'un médicament biosimilaire* (103)*».*

Le décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017(104) portant sur la définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018 à 2022 fixe pour les Prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV), un objectif d'atteinte de **80 % de pénétration des médicaments biosimilaires en 2022**. Un dispositif d'intéressement spécifique aux médicaments biosimilaires a été proposé en février 2018 afin d'inciter à la prescription des médicaments biosimilaires sur le versant des prescriptions médicamenteuses exécutées en ville.

A l'heure actuelle (dernière maj 06/06/2019), 18 biosimilaires correspondant à 4 médicaments biologiques de référence indiqués dans la PR, sont inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires(105).

Tableau 16 : Biosimilaires disponibles utilisés pour traiter la PR

Substance active	Médicament de référence	Médicaments biosimilaire laboratoire date AMM
Adalimumab	HUMIRA® Abbvie	AMGEVITA® Amgen 22/03/2017 HALIMATOZ® Sandoz 26/07/18 HULIO® Mylan 18/07/18 HYRIMOZ® Sandoz 26/07/18 HEFIYA® Sandoz 26/07/18 IMRALDI® Biogen 24/08/2017 SOLYMBIC® Amgen 22/03/2017 IDACIO® Fresenius Kabi 02/04/2019
Etanercept	ENBREL® Pfizer	BENAPALI® Biogen 14/01/2016 ERELZI® Sandoz 23/06/2017 LIFMIOR® Pfizer 23/02/2017
Infliximab	REMICADE® MSD	FLIXABI® appelé aussi SB2 Biogen 26/05/2017 INFLECTRA® Pfizer 10/09/2013 REMSIMA® Biogaran 10/09/13 ZESSLY® Sandoz 18/05/17
Rituximab	MABTHERA® Roche	RIXATHON® Sandoz 15/06/17 TRUXIMA® Celtrion 17/02/18 BLITZIMA® Celtrion 13/07/17 RITUZENA® Celtrion 13/07/17 RixiMYO® Sandoz 15/07/17 TRUXIMA® Celtrion 17/02/17 ABP 798 Amgen Phase III

L'impact de l'arrivée des biosimilaires se joue à 2 échelons :

- Au niveau intra hospitalier, concernant les biosimiliaires initiés/prescrits et dispensés directement à l'hôpital. C'est l'exemple que nous verrons avec le REMICADE®
- Au niveau extra hospitalier, concernant les biosimilaires initiés à l'hôpital ou en ville, dispensés en ville.

Afin de mieux appréhender leur impact, il est nécessaire d'avoir une vision sur le coût de la prise en charge de la PR et le marché actuel des biothérapies prescrites.

2 - Le coût de la prise en charge de la PR

La prise en charge des patients PR par l'assurance maladie ne cesse d'augmenter : en 2009 elle s'élevait à 930 millions d'euros soit 1,42 % de la dépense totale pour les personnes en ALD(106). En 2017, sur les 164 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus, 962 millions d'euros (soit 0,6%) étaient attribués à la prise en charge de la PR répartis de la manière suivante(107) :

- 68 % pour les soins de ville (652 millions €)
- 19 % pour les dépenses hospitalières (182 millions €)
- 13 % pour indemnités journalières maladie, AT/MP, maternité et invalidité (128 millions €).

La majorité des dépenses en soins de ville peut s'expliquer par la prescription croissante de biomédicaments. En effet, comme vu précédemment, les biothérapies les plus utilisées sont les anti-TNF et les anti-IL6. Or, un patient traité par biothérapie coute 3 fois plus chère qu'un patient sous traitement synthétique (15 527 € versus 4 640 €)(108).
Concernant les dépenses hospitalières, le REMICADE® inscrit sur la liste en sus représentait le premier poste de dépense médicamenteuse des hôpitaux publics avec un chiffre d'affaires de 281 millions d'euros environ en 2014 selon les chiffres de la Fédération Hospitalière de France (FHF), avant l'arrivée des biosimilaires(109).

La décision thérapeutique doit se baser d'abord sur les données d'efficacité et de tolérance tout en prenant en compte le coût global de la prise en charge lié aux traitements. Dans leurs dernières recommandations, l'EULAR et la SFR rappellent qu'à tolérance et efficacité comparables, il faut choisir la stratégie thérapeutique la moins coûteuse(35).
A l'avenir, afin de réaliser des économies et d'atteindre l'efficience des soins, les biosimilaires seront certainement de plus en plus prescrits. Il existe déjà des dispositifs d'intéressements pour les hôpitaux concernant la prescription des biosimilaires de l'adalimumab et étanercept.

3 - Le marché actuel des biothérapies prescrites pour les patients atteints de PR

Il est important de savoir qu'aujourd'hui, en France, entre 25 % et 30 % des patients atteints de PR ont besoin d'être traité par biomédicament, tandis que 2 sur 3 sont globalement bien contrôlées sous MTX. De plus, 10 % à 15 % de malades ne répondent pas initialement aux anti-TNF et 20 à 25 % de patients sous biothérapies échappent à celles-ci chaque année, aboutissant donc à des changements de traitements (switchs)(110).
D'après les données de mars 2020 (enquête interne d'un laboratoire pharmaceutique), la classe des anti-TNF était la plus prescrite, avec en tête l'HUMIRA® (adalimumab), qui occupait 22% des parts de marché, malgré l'arrivée récente de ses biosimilaires (AMGEVITA®, HALIMATOZ®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®) qui réunis, atteignaient 5% des parts de marché. La quasi-totalité des rhumatologues opte préférentiellement pour un anti-TNF en 1ère ligne pour les PR classiques, principalement par habitude ou du au recul qui leur confère un bon maniement.
L'ENBREL® (étanercept) occupait 13% des parts de marché et restait également devant ses biosimilaires (BENAPALI® et ERELZI®) qui obtiennent 7% des parts de marché. Sa demi-vie courte et sa structure d'anticorps humanisé sont des avantages non négligeables, jouant beaucoup sur la prescription.

Les traitements synthétiques ciblés, récemment arrivés sur le marché, atteignaient respectivement pour l'OLUMIANT® (baracitinib) et le XELJIANZ® (tofacitinib) 6% et 5% des parts de marché. Ces traitements se différencient par leur nouveau mode d'action intracellulaire (ce sont des inhibiteurs de JAK, une enzyme impliquée dans la transduction du signal inflammatoire). Ils ont également démontré une bonne efficacité. Leur originalité résulte surtout de leur mode d'administration plus simple : ils sont disponibles par voie orale. Les anti-IL6 occupaient 12% de parts de marché : 11% des parts de marché étaient occupées par le ROACTEMRA®(tocilizumab), implanté sur le marché depuis 2009, tandis que KEVZARA® occupait 1% des parts de marché.

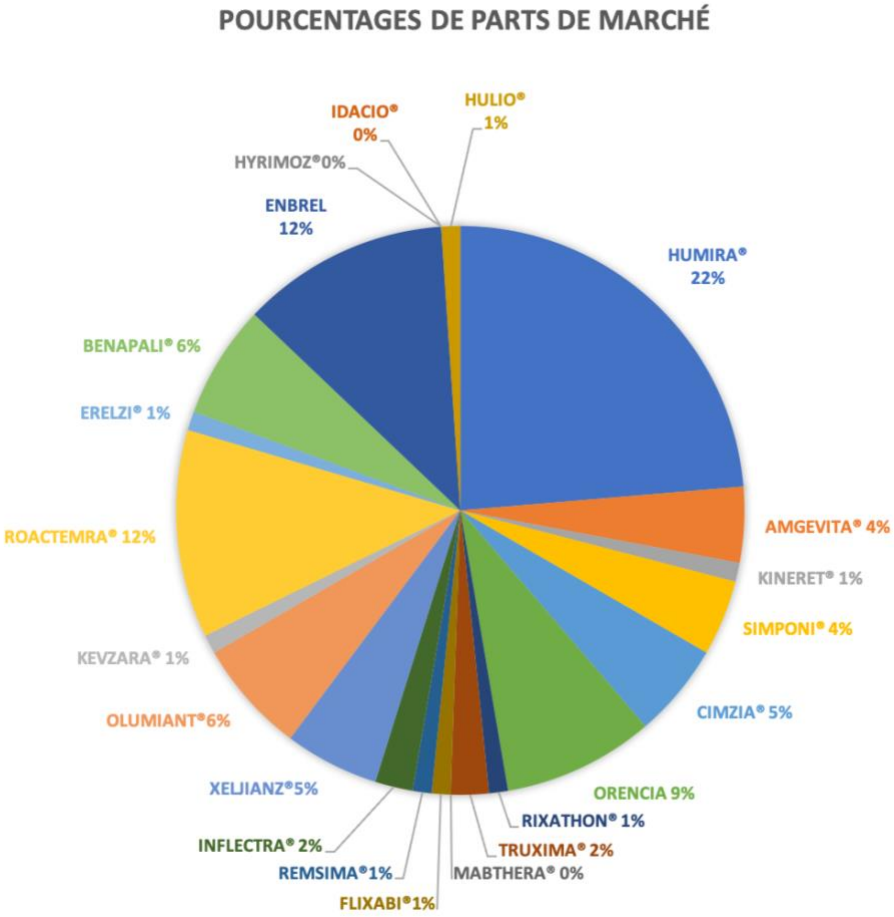


Figure 38 : Répartition des parts de marché occupées par les biothérapies utilisées pour traiter la PR

4 - L'impact de l'arrivée des biosimilaires

4.1 Des Économies réalisées à l'hôpital, par l'arrivée des biosimilaires du REMICADE®, INFLECTRA® et REMSIMA®

Concernant les dépenses hospitalières, le REMICADE® inscrit sur la liste en sus représentait le premier poste de dépense médicamenteuse des hôpitaux publics avec un chiffre d'affaires de 281 millions d'euros environ en 2014 selon les chiffres de la Fédération Hospitalière de France, avant l'arrivée des biosimilaires.

L'arrivée de deux biosimilaires de REMICADE® en 2015, INFLECTRA® et REMSIMA® a induit un phénomène de concurrence allégeant les dépenses liées à ce médicament.
Au total, la concurrence induite par l'arrivée des biosimilaires a permis une économie totale de 65 M € en année pleine.
Deux sources d'économies ont été identifiées : "l'effet remise", et "l'effet tarif".
"L'effet remise", résulte des remises et rabais consentis par les entreprises par rapport au tarif de responsabilité fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour cette molécule, soit 434,40 €. Ce tarif de responsabilité ayant été abaissé par le CEPS 3 mois avant l'arrivée des biosimilaires en prévision de l'arrivée de ceux-ci, il s'ajoute une économie supplémentaire liée à cette baisse, "l'effet tarif". La baisse du tarif officiel est en effet une conséquence directe de l'ouverture à la concurrence.

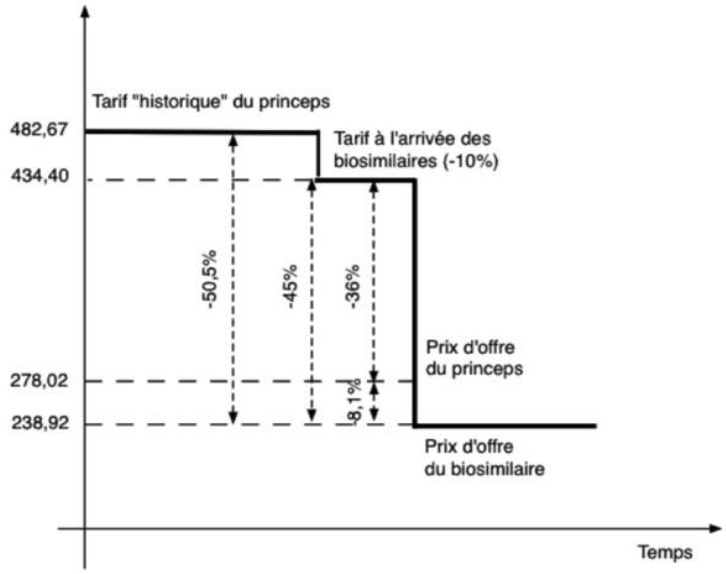


Figure 39 : Graphique représentant l'« effet remise », et l'« effet tarif » (109)

Au total, la concurrence induite par l'arrivée des biosimilaires a permis une économie totale de 65 M€ en année pleine. L'"effet remise" par rapport au tarif officiel seul compte pour plus de 38 M€ et l'"effet tarif", souvent négligé, pour plus de 27 M€.
En termes de produits, les baisses de prix consentis par le laboratoire MSD sur REMICADE®, a contribué à 56% environ de l'économie globale, soit 36,7 M€, et à 45 % de celle imputable à l'"effet remise".

Aujourd'hui, le taux de recours aux biosimilaires ne cesse d'augmenter pour l'infliximab en France : en 2017, la part des biosimilaires dans les hôpitaux était de 39 %, allant jusqu'à 62 % en 2018. En Ile de France ce recours s'élevait à 76,9%(111). Les rhumatologues représentaient la 2ème spécialité médicale consommatrice avec un taux de recours aux biosimilaires en augmentation (32,2% en 2016 et 45,4% en 2017).

4.2 Des économies réalisables en ville : Vers une efficience de la prise en charge ?

Le rapport datant de 2019 de la HAS sur « l'évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la PR »(112) avait pour objectif de fournir au décideur public, aux professionnels de santé et aux prescripteurs des informations sur les séquences de traitements efficientes dans la prise en charge de la PR, tant le poids financier actuel et futur de ces thérapies est important pour l'assurance maladie.
Cette évaluation a permis de confirmer la place économique des biosimilaires dans le début du parcours médicamenteux des patients atteints de PR et présentant une réponse inadéquate au MTX. Au total, 180 stratégies médicamenteuses définies par des séquences de traitements de fond biologiques et synthétiques ciblés ont été analysé afin de trouver les stratégies les plus efficientes.
Les séquences débutant par le biosimilaire de **l'étanercept (BENEPALI®)** étaient moins coûteuses que les séquences correspondantes débutant par d'autres anti-TNF. 2 séquences commençant par le biosimialire de l'adalimumab étaient également situées à la frontière de l'efficience.

Il a également été montré qu'il ne semble pas « efficient » d'utiliser successivement deux anti-TNFα dans une perspective médico-économique.
Hélas, ce rapport ne prend pas en compte la nouvelle classe des Jaki. Une actualisation du rapport est nécessaire dès de plus de données seront disponibles.

5 - Les freins et leviers à la pénétration des biosimilaires

Les médicaments biosimilaires sont encore trop peu prescrits en France alors que l'augmentation du taux de pénétration de ces médicaments sur le marché doit atteindre 80%.

5.1 Les actions menées à l'hôpital : formation des professionnels de santé et contrats

Un frein important persiste concernant la pénétration des biosimilaires en ville. En effet, 25% des médicaments délivrés en ville sont des prescriptions effectuées par des médecins hospitaliers à l'issue de séjours hospitaliers, dans le cadre des consultations externes et des passages sans hospitalisation dans les services d'urgence. Cependant parfois pour l'hôpital, la consommation en UCD d'un biomédicament est assez faible, les enjeux économiques sont donc limités et les médecins ne prescrivent pas de biosimilaires(111).C'est le cas pour l'étanercept d'après le rapport de l'Omedit en Ile de de France.(113)

Afin d'augmenter cette prescription de biosimilaire à l'hôpital de l'étanercept et ainsi accélérer leurs taux de pénétration en ville, des dispositifs d'intéressement ont été mis en

place. L'instruction n°DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018(114) relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville, met en place un intéressement sur les prescriptions de biosimilaires bénéficiant à l'établissement qui a déjà signé un contrat CAQES (contrats simplifiés d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins). Les établissements de santé vont percevoir une dotation en fonction de l'efficience et la pertinence de leur prescription des biosimilaires de l'étanercept. En février 2019, ce dispositif est étendu à l'adalimumab. Le calcul du montant de ces dotations pour les groupes de l'étanercept (et de l'adalimumab) est fixé dans l'arrêté du 29 mai 2019 relatif à l'efficience et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville(115). La dotation versée à l'établissement de santé dépend :

- Du taux de recours aux biosimilaires t19
- Du volume de prescription V2019 (nombre de boites de de biosimilaires et médicaments de référence) de l'établissement.
- De la rémunération marginale R qui correspond à 20 % de l'écart de prix existant entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence, pour la part de ce prix prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (pour le groupe de l'étanercept : 30 €, adalimumab 31,30 €)

Le montant de l'intéressement versé à l'établissement est le résultat du calcul V2019 X R X t2019. La dotation par l'Agence régionale de santé dont dépend l'établissement de santé éligible est versée avant le 1er juin 2020.
L'accompagnement des prescripteurs hospitaliers est également nécessaire, grâce à des actions de sensibilisation et communication sur les biosimilaires via par exemples des brochures d'information relatives aux médicaments biosimilaires élaborées par la HAS et CNAMTS, mémo coût...) mais également organiser des formations validantes « développement professionnel continu ».

5.2 Les actions menées auprès des patients : de l'information et une meilleure communication

L'initiation de traitement biosimilaire et le changement d'un médicament référent vers un biosimilaire (interchangeabilité) doit toujours se faire toujours en accord avec le patient. C'est au rhumatologue de lui donner un accès à des information afin que le patient prenne une décision éclairée.

Les associations de patients (ANDAR, l'AFS et France Psoriasis) ont proposé 10 positions pour une utilisation respectueuse des biosimilaires en rhumatologie. Il est intéressant de comparer **certaines de ces positions**(116) avec une étude(117) menée en vie réelle en 2017, sur 629 patients Français atteints de RIC.

1- **Les biosimilaires représentent une opportunité pour réduire les dépenses dans un système de santé contraint. Les patients sont sensibles à l'argument économique.**

→ Presque tous les répondants se considéraient sensibles aux coûts des médicaments. La moitié d'entre eux approuvait le principe des politiques de réduction des coûts de santé. Cependant seulement 21% n'hésitait pas concernant l'utilisation de biosimilaires en raison des économies potentielles pour le système de santé. Cette ambivalence entre les patients ayant des préoccupations concernant les problèmes médico-économiques et leur réticence à être

traité avec des biosimilaires peut être partiellement expliqué par un pré-conception en supposant que moins cher est de qualité inférieure (30%).

2- **La proposition d'un biosimilaire en initiation de traitement relève de la décision de prescription, avec les mêmes obligations que toute autre prescription.**

3- **Le statut de biosimilaire n'est pas honteux et ne doit pas être dissimulé au patient pour éviter les questions qu'il est en droit de se poser.**

4- **Le biosimilaire ne doit pas faire l'objet d'une information supplémentaire à celle donnée sur les biomédicaments référents tout comme il ne fait pas l'objet d'une traçabilité différente, cependant sa nature similaire doit être précisée pour permettre au patient d'exercer son choix libre et éclairé.**

→ Une relation de confiance forte avec le rhumatologue et le sentiment d'information sur les biosimilaires étaient associés à moins de craintes d'être traité avec un biosimilaire.
A l'inverse, une mauvaise compréhension de la définition biosimilaire était significativement associée à une plus grande peur d'être traité avec biosimilaires.

5- **Être informé et donner son accord** représente pour les malades un facteur d'adhésion au traitement.

→L'information était considérée comme nécessaire (97%), utile pour accepter le traitement (91%). Les arguments scientifiques étaient considérés comme étant la meilleure incitation à convertir les patients aux biosimilaire, pas étonnant sachant que plupart avaient des peurs : que le biosimilaire soit moins efficace (60%), moins sûr (57%) et de moins bonne qualité (53%).

6- **Le changement de médicament en cours de traitement doit se faire en accord avec le patient, avec une information préalable claire et loyale.**

Cependant, sur 44 patients traités avec des biosimilaires, seuls 33% s'était senti suffisamment informés sur ceux-ci.
Parmi les 21 patients passés sous biosimilaire :

- 4 n'avaient pas été informés qu'ils allaient à traiter avec un biosimilaire
- Parmi les 17 patients informés, 4 les patients n'avaient pas été invités à donner leur consentement.

Aucune des 21 les patients convertis avaient été informés que la structure moléculaire n'était pas strictement le même. Seuls 35% d'entre eux étaient au courant l'existence d'études cliniques démontrant une efficacité équivalente, sécurité et immunogénicité.

7- Les incitations mises en place en France ne doivent pas empêcher les médecins prescripteurs de mettre en place le processus de décision partagée qui comprend le choix de la molécule et son coût mais aussi la maniabilité/adaptation du dispositif médical et des accompagnements du patients proposes.

8- Les prescripteurs doivent avoir une attitude cohérente entre l'Intraveineuse et la sous-cutanée pour transmettre un message clair sur la place du BS dans l'actuelle stratégie thérapeutique des RIC.

9- Si les malades sont majoritairement ouverts à l'utilisation des BS pour des raisons sociétales sans retour individuel, les prescripteurs doivent également adopter une attitude équivalente sans nécessairement attendre un retour financier au niveau local.

10- Les BS ont fait l'objet de travaux sur un potentiel effet nocebo. Les PS devront malgré tout systématiquement tenir compte des PRO pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement sans jugement et sans les disqualifier à cause de leur subjectivité.

Une meilleure communication entre le patient et le rhumatologue est donc nécessaire. Des plaquettes destinées aux patients sur les médicaments biologiques et biosimilaires et sur l'interchangeabilité ont été faites et son disponibles sur les différents sites des OMEDITS pour les patients.

En résumé, l'arrivée des biosimilaires, est une grande opportunité concernant :

- **La sécurité sociale : générant des économies pour la sécurité sociale**

Les biosimilaires devraient être de plus en plus prescrits dans les prochaines années, notamment grâce à l'intervention des pouvoirs publics français, qui ont mis en place des mesures visant à promouvoir leur utilisation :

  - Atteindre l'objectif de 70 % des prescriptions à l'initiation de traitement tout en encourageant l'interchangeabilité
  - Obtenir un taux de pénétration de 80 % en 2022 pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville
  - Développer l'information et la promotion des biosimilaires en lien avec les agences régionales de santé (ARS) et l'assurance maladie
  - Déployer des systèmes d'incitations financières ciblés à l'intention des prescripteurs de biosimilaires (étanercept et insuline adalimumab)

Cependant, il est important de relever que le prix des biosimilaires reste élevé car il est nécessaire de réaliser de nombreuses évaluations afin d'obtenir l'AMM, et nécessitent des procédés de fabrication complexes, engendrant des couts de développement considérables. L'économie totale réalisée sera donc moindre qu'avec les médicaments génériques.

- **Les patients : permettant l'efficience des soins**

Les biosimilaires permettent de donner accès à des traitements de pointes à plus de patients. Néanmoins, comme le rappellent la HAS, la SFR, les associations de patients, le choix du traitement relève de la décision médicale partagée. L'information et l'adhésion des patients à la prescription des médicaments biosimilaires est un déterminant majeur de l'expansion du marché des biosimilaires. Il est donc nécessaire que les rhumatologues transmettent, de manière transparente, toutes les informations nécessaires à la prise de décision.

- **Les entreprises : moteur de l'innovation**

Les médicaments biosimilaires ont également de nombreuses conséquences concernant la stratégie des laboratoire pharmaceutiques. Véritable moteur d'innovations, ils les incitent à développer de nouvelles molécules pour conserver leur place de leaders, en atténuant les pertes financières liées à la mise sur le marché d'une copie de leur biomédicament de référence. On peut citer par exemple Abbvie qui s'était préparé à la biosimililarisation de son blockbuster l'HUMIRA®, en développant une nouvelle molécule de la classe des JAKi le RINVOQ®, indiqué également dans de nombreuses pathologies.

Tableau 17 : Forces, faiblesses, opportunités, menaces des biosimilaires

Strengths (Forces)	**Weaknesses (Faiblesses)**
-Similaires au biomédicament de référence -Prix	-Reste difficile à produire -Similarité et non copie conforme du biomédicament de référence -Manque de données d'efficacité
Opportunities (Opportunités)	**Threats (Menaces)**
Soutien de l'Etat : -politique de réduction des dépenses de santé, directive de 2017 objectifs de prescription : • Initiation de TTT 70% avec des BS • Changement par un BS encouragé • Si 2 stratégies équivalentes existent → choix de la plus efficiente du point de vu médico économique -décret no 2017-1866 du 29 décembre 2017 sur la stratégie nationale 2018 à 2022 ⍰ objectif pour les Prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) : 80 % de pénétration des médicaments biosimilaires en 2022 • Dispositif d'intéressement pour les hôpitaux sur les l'adalimumab et étanercept -marché en expansion	-rivalité face aux laboratoires princeps → Les princeps abaissent leurs prix au même niveau -manque de confiance (patients et professionnels de santé)

III - Les thérapies synthétiques ciblées en développement

1 - Les inhibiteurs de BTK

Les thérapies synthétiques ciblées ont un potentiel innovant de par leurs mécanismes d'action intracellulaires, visant des enzymes impliquées dans la transduction du signal. Plusieurs enzymes agissants sur les voies de signalisation intracellulaire sont donc étudiées par les laboratoires. Il existe 3 familles de tyrosine kinase : SRC, SYK/ZAP70 et TEC impliquées dans des voies de transduction des LT, et LB. Le rôle de la famille TEC reste peu connu à ce jour. La famille TEC comprend 5 membres : BTK, ITK, TEC, RLK et BMX. Les kinases TEC, ITK et RLK se trouvent dans les cellules T, alors que la BTK est largement exprimée dans diverses cellules hématopoïétiques, telles que les cellules B mais pas les cellules T(118).
L'enzyme **BTK tyrosine kinase de Bruton**, joue un rôle crucial dans la maturation des cellules B : il est essentiel pour la signalisation médiée par le récepteur des cellules B (BCR). Elle joue également un rôle important dans les voies de signalisation en aval pour le récepteur Fcγ dans les monocytes, le récepteur Fcε dans les granulocytes et le récepteur RANK dans les ostéoclastes.

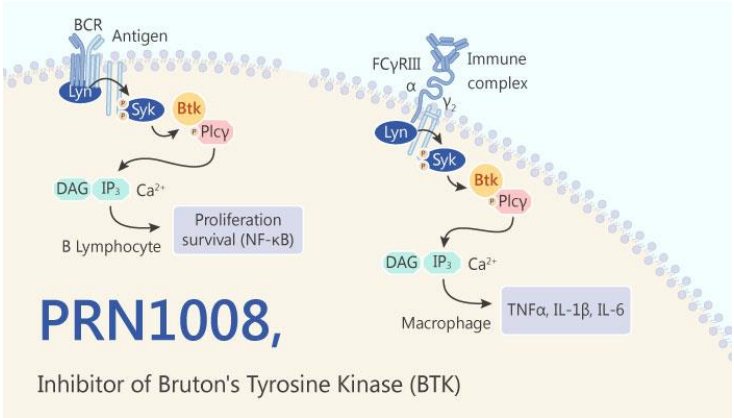


Figure 40 : Rôle de BTK dans les voies de signalisation médiée par le récepteur des cellules B, et en aval pour le récepteur Fcγ dans les monocytes (119)

L'inhibition pharmacologique de la BTK devrait fournir une stratégie efficace pour le traitement de la PR, c'est pourquoi de nombreuses études sont en cours. Ainsi, Merck et Genentech/Roche développent des anti-BTK respectivement l'evobrutinib(120), et le fenebrutinib(121), actuellement en phase II.

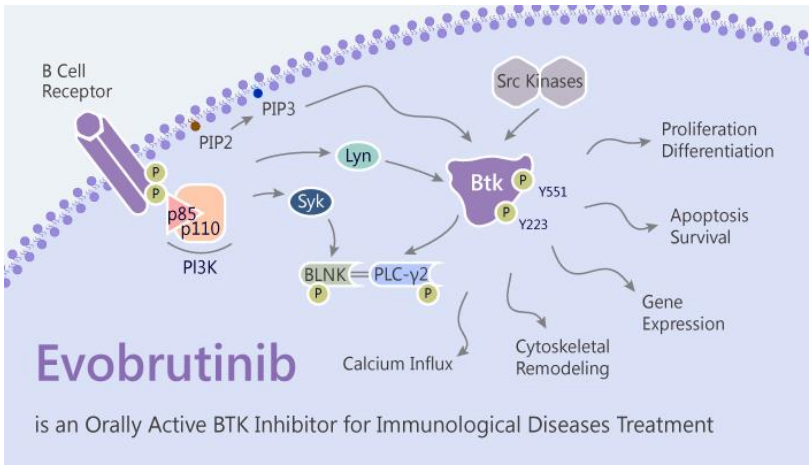


Figure 41 : Rôle de l'enzyme Bruton Kinase (122)

D'autres laboratoires ciblent à la fois les enzymes **BTK et JAK** : Abbvie développe une thérapie nommée ABV-105 ciblant à la fois JAK 1 et BTK, en cours de phase II(123)a, BMS développe également sur le même concept, le branebrutinib(124), également en phase II.
Pfizer étudie en phase II(125), le ritlecitinib, inhibiteur de JAK 3 et de l'enzyme TEC.

2 - Les inhibiteurs de SYK

La **Spleen tyrosine Kinase (SYK)**, est une protéine tyrosine kinase cytoplasmique intracellulaire qui sert de médiateur clé de la signalisation des récepteurs Fc et des cellules B dans les cellules inflammatoires, y compris les macrophages, les neutrophiles, les mastocytes, les cellules NK et les cellules B. Les immunorécepteurs, tels que les récepteurs Fc et les récepteurs des cellules B, sont importants pour les maladies immunitaires à la fois allergiques et médiées par des anticorps. Par conséquent, l'inhibition de SYK qui est positionnée en amont dans la voie de signalisation peut être plus avantageuse en tant que cible thérapeutique. Un inhibiteur de SYK est susceptible d'affaiblir à la fois l'initiation de la maladie en bloquant la signalisation des récepteurs des lymphocytes B et la phase effectrice en bloquant la signalisation FcyR à travers les neutrophiles présents dans la membrane synoviale. En plus de cela, l'inhibition de SYK a un avantage supplémentaire d'inhiber la maturation des ostéoclastes, d'atténuer l'érosion osseuse, la destruction des articulations et l'ostéopénie associées à la PR.

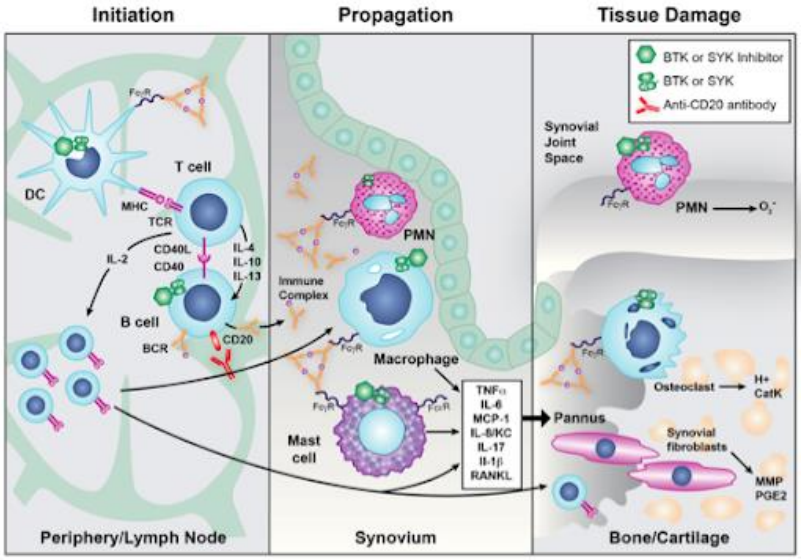


Figure 42 : Rôle de inhibiteurs de BTK et SYK dans la PR (126)

Genosco développe le SKI-O-703, un inhibiteur de la SYK kinase, actuellement en phase II. Lors de l'étude de phase I, il a été comparé à un inhibiteur de SYK développé précédemment par le laboratoire Astrazeneca en 2013, qui suite à des résultats de phase III en dessous de ces attentes n'a pas été commercialisé. Les résultats du SKI-O-703, montrant une efficacité supérieure à celle du fostamatinib, est comparable avec le tofacitinib, sont très encourageants.

3 - Les inhibiteurs de IRAK 4

La **kinase 4** associée au récepteur de l'interleukine IL-1 (IRAK4) aurait également un fort potentiel. Il s'agit d'un transducteur de signal essentiel en aval des récepteurs de la famille IL-1 et des récepteurs de type Toll (TLR). Les TLR détectent les agents pathogènes bactériens et viraux et peuvent être activés par des complexes immuns, tels que les auto-anticorps anti-protéines / peptides citrullinés dans la PR.
PF-06650833(127)est un inhibiteur réversible sélectif, très puissant, de petite molécule, de IRAK4, étudié en étude de phase II par Pfizer. L'inhibition de IRAK4 bloque la production de cytokines inflammatoires dans les monocytes, y compris les interférons de type I, IL-1, IL-6, IL-12 et le TNF.
Bayer développe actuellement un inhibiteur ciblant IRAK4, actuellement en phase I.

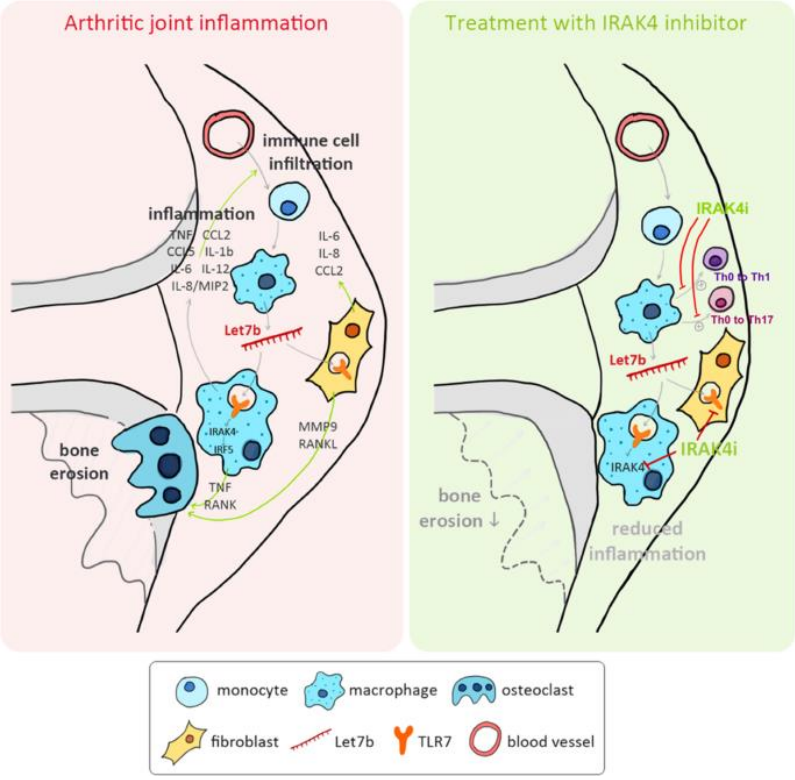


Figure 43 : mécanisme d'action d'un anti IRAK 4(128)

Ces médicaments synthétiques ciblant des nouvelles enzymes : BTK, SYK et IRAK 4 pourraient devenir de nouvelles options thérapeutiques dans la PR.

IV - Les biomédicaments en développement

1 - Les anti-GM-CSF

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages **GM-CSF** agit sur les cellules, y compris les macrophages (un type de cellule immunitaire qui joue un rôle clé dans le processus inflammatoire), entraînant une inflammation, des lésions articulaires et des douleurs.
Chez les patients atteints de PR, le GM-CSF est exprimé dans la membrane synoviale et le taux de GM-CSF est augmenté dans le liquide synovial, l'expression des récepteurs au GM-CSF est augmentée sur les monocytes circulants, ce qui favorise la maturation et l'activation ultérieures des macrophages dans la synoviale. Le GM-CSF peut stimuler le développement de cellules dendritiques (CD) inflammatoires. Ces CD peuvent alors produire des cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα ou l'IL12 ou de l'IL6. Ces CD inflammatoires activées peuvent aussi jouer le rôle de CPA. Cette cytokine joue donc un rôle important dans la physiopathologie de la PR et est une cible médicament intéressant(129).

L'**Otilimab**, un **anticorps monoclonal humain**, développé par le laboratoire GSK, **neutralise la fonction biologique du GM-CSF** en bloquant l'interaction du GM-CSF avec son récepteur de surface cellulaire.
Le programme clinique de phase III(130)(dénommé «ContRAst») est le premier dans la PR à inclure des comparaisons directes de l'otilimab avec les traitements actuels dans toutes les études pivots. Il compare l'otilimab à deux traitements aux modes d'action différents : le tofacitinib et le sarilumab. Le programme inscrit également un large éventail de patients difficiles à traiter qui ont eu une réponse inadéquate aux traitements actuellement disponibles ou qui n'ont pas été en mesure de les tolérer.

Takeda développe le **namilumab** (AMG203), qui se lie avec une forte affinité au GM-CSF. Evalué en phase II, en comparaison avec un placebo, il a démontré une bonne efficacité et sécurité chez les patients atteints de PR avec une réponse inadéquate au MTX ou aux anti-TNF(131). Il n'y a pas plus d'informations concernant une phase III.

2 - Les anti-IL6 en développement

La recherche sur les IL6 continue. Le levilimab est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'IL6 développé par Biocad, une industrie Russe, spécialisée en biotechnologie. La mise en place d'une étude de phase 3 est en cours avec une administration hebdomadaire en voie SC(132).

L'olokizumab (OKZ) développé par UCB qui a cédé les droits d'exploitation à RPharm, un laboratoire Russe, est un nouvel anticorps monoclonal humanisé directement dirigé contre l'IL 6. L'étude CREDO-1 (133) de phase III conduite dans la PR chez des sujets insuffisamment répondeurs au MTX, a montré le même profil de tolérance que celui des biomédicaments dirigés contre l'IL6. L'OKZ est administré à la posologie de 64 mg toutes les 2 ou 4 semaines en sous cutané.

En résumé, les innovations thérapeutiques sont :

- **Les inhibiteurs de JAK de par leurs mécanismes d'action intracellulaire**
- **Les biosimilaires, de par la réduction des couts qu'ils entrainent, par rapport à un biomédicament d'efficacité similaire**
- **Les traitements en cours d'étude visant de nouvelles cibles : les molécules synthétiques ciblant des nouvelles enzymes BTK, SYK et IRAK 4 et les anticorps neutralisant la fonction biologique du GM-CSF.**

PARTIE 4 : LES INNOVATIONS EN TERMES DE PRISE EN CHARGE NON THERAPEUTIQUE

Nous avons vu jusqu'à présent les différents médicaments utilisés pour traiter la PR qui permettent aujourd'hui d'arriver à une rémission clinique et d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, les patients ont encore des besoins auxquels il est possible de répondre, permettant d'améliorer davantage leur qualité de vie. Les patients sont à la recherche de reconnaissance de la maladie, de plus d'information et d'une amélioration qualitative de leur relation avec leur médecin.

L'ère du numérique a eu un impact très positif permettant de développer de nouveaux moyens pour mieux informer, former et suivre la PR pour les patients. Le développement de sites internet spécialisés, d'applications permettant l'évaluation et le suivi des traitements, de formation en ligne sont des innovations à la fois technologiques, et organisationnelles. Elles permettent de donner accès à des informations plus facilement, de rendre plus autonome le patient, d'améliorer la relation entre le patient et le rhumatologue, et de mieux organiser la prise en charge.

Développer des solutions adéquates et qui auront un réel impact nécessite d'avoir le point de vu des patients, de l'idée de conception aux tests en vie réelle des solutions. De plus, développer de telles solutions, peut nécessiter de recourir à des experts dans un domaine particulier, comme par exemple en digital. Ces solutions émergent de plus en plus d'un travail collaboratif entre associations de patients, laboratoires pharmaceutiques, professionnels de santé et start up.

I - La patient centricity dans les laboratoires pharmaceutiques : une approche innovante

Les laboratoires pharmaceutiques sont soumis à de nombreux facteurs fluctuants, les obligeants à adapter leur stratégie. Ces dernières années, ces entreprises proposent une approche complémentaire au modèle axé sur le produit : un **modèle basé sur des services**. Ces services allant au-delà du médicament, sont souvent connus sous le nom de **« beyond the pill »** et associés **au numérique**. Il s'agit d'une approche plus globale qui prend en compte et propose des services répondant aux **problématiques de parcours de soin et de qualité de vie**. Il est possible de les classer en 4 catégories(134):

- **Les services pour les professionnels de santé exclusivement** (veille documentaire médico-scientifique, sites et portails d'information sur une pathologie, formations à distance ou en présentiel, outils et services d'échange et de coordination entre médecins).
- **Les services proposés aux patients** pour les aider à mieux gérer leur traitement et appréhender leur maladie.

Il peut s'agir de services :

- Pour améliorer sa qualité de vie (coaching autour de l'activité physique et l'hygiène alimentaire, outils de gestion du sommeil, ressources médico-sociales…).
- D'information et de conseil sur la prise en charge d'une pathologie et son impact sur la vie quotidienne (brochures, hotlines d'information, applications mobiles, sites et portails Internet, serious game, webséries…).

- Les démarches destinées à favoriser les interactions entre patients et professionnels de santé (supports de communication pour expliquer une pathologie ou une intervention médicale, gestion des rappels par SMS, formations dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique, suivi à distance d'un traitement grâce à un dispositif médical).

- **Les actions s'inscrivant dans le cadre des priorités de santé publique et/ou des parcours de soins** (financement de campagnes de prévention, de sensibilisation et de dépistage, organisation de conférences, diffusion d'enquêtes et de livres blancs…).

Au travers de ces services, nous pouvons voir que les laboratoires pharmaceutiques développent de plus en plus une **approche centrée sur le patient**. Cette approche centrée sur le patient, aussi connue sous le nom de « patient centric » ou « patient centricity » est innovante dans une stratégie de laboratoire. Elle nécessite **une vision organisationnelle commune du changement culturel, stratégique et de leadership afin.**

En effet, le changement de culture d'entreprise est impulsé par le CEO, qui a pour mission de promulguer l'esprit d'innovation et de transformer l'organisation managériale. Il détermine les acteurs de l'entreprise, souvent intégrés au marketing, qui seront chargés de proposer des idées et des changements dans les processus internes à l'entreprise. De nouveaux métiers (responsable patient, chief patient officer) ou nouvelles équipes sont mises en place pour ancrer cette stratégie centrée sur le patient qui cible le patient directement et permet d'améliorer le parcours de soins. L'esprit d'innovation peut être promulgué grâce à la mise en place de lab d'innovation, en interne. Par exemple, Sanofi France a inauguré en 2017 le « 39 bis », lab d'innovation dédié à la e-santé. Ce lab réunit de grands groupes (Altran, Cegedim, Verily, la filiale santé de Google en recherche médicale, ou encore Orange Healthcare), associations de patients, et start-up. Au-delà de développer des innovations en collaboration avec ces différents acteurs, ce lab a également pour but de promouvoir et inspirer les professionnels de santé en leur donnant l'opportunité de rencontrer des experts du digital lors de conférences en 39 min organisées chaque mardi sur un thème précis. Chaque jeudi, des ateliers sont proposés afin de mettre en application de nouveaux outils/ méthodes de management, comme par exemple le design thinking qui se base sur l'expérience de l'utilisateur final qui peut être utilisé pour intégrer la vision du patient.

L'approche patient centric refonde la manière de travailler en se basant sur une analyse externe des besoins et des expériences des patients. Les collaborations externes multipartites sont la clé de la réussite : que ce soient les patients, professionnels de santé, start up/entreprises spécialisées e-santé et analyse de données, chacun d'entre eux apporte son expertise aboutissant à une solution en adéquation avec les besoins identifiés. Une

enquête(135) réalisée par Accenture, a montré que la majorité des patients (84%) souhaitaient une collaboration entre les associations de patients et les laboratoires, permettant une meilleure compréhension de leurs besoins, de l'impact émotionnel et financier qu'a la maladie.

Ces approches innovantes se mettent de plus en plus en place. En 2016, Accenture a mené une enquête(136) auprès de plus de 200 responsables de services aux patients (100 basés aux États-Unis et 103 en Europe) sur 7 aires thérapeutiques, afin d'établir un point de référence sur la situation des entreprises pharmaceutiques en matière de services destinés aux patients et sur leurs intentions pour les deux prochaines années. Ainsi, il en ressort que :

- Seulement la moitié (51%) des personnes interrogées ont des capacités solides en termes de solutions centrées sur les patients.
- 85 % des entreprises prévoyait une augmentation significative des investissements dans les services d'aide aux patients, servant à proposer une offre de 6 services ou plus.
- Une augmentation de plus de 50 % du nombre moyen de services destinés aux patients était prévue avec de fortes augmentations concernant : la couverture des prestations et le soutien à l'accès (+100 %), les conseillers en santé (+77 %) et la gestion des programmes d'adhésion (+73 %).
- La grande majorité des entreprises (95 %) voulait investir dans les technologies, dont celles : qui sont en interface avec les patients et les professionnels de la santé, d'analyse et de mesure des rapports, de gestion des données des patients et les dispositifs connectés intelligents.

II - De nouveaux canaux permettant l'accès à l'information

Trouver une information est facile de nos jours, il suffit de « googler » et une réponse s'affiche. Les réponses affichées ne sont pas toujours exactes selon les sources. Les patients peuvent trouver des informations officielles sur le site de HAS ou la base de données publiques des médicaments. Cependant, les informations trouvées sur ses sites peuvent parfois être difficiles à comprendre, ou ne pas correspondre à ce que les patients recherchent (témoignage patients, tips…).

1 - Les sites internet des associations de patients

Les sites des associations de patients sont innovants car ils proposent un contenu riche, diversifié, d'actualité, adapté en « langage patient ». L'AFP*ric* met à disposition des vidéos où la physiopathologie de la PR est expliquée par des dessins, ce qui facilite grandement la compréhension. L'ANDAR propose **des cours de yoga en ligne, adaptées aux patients**, toutes les semaines à 5 € la séance(137). Elle met également à disposition des patients des vidéos(138) présentant des **techniques d'auto-hypnose**. Des séances spécifiques à effectuer lors du changement de traitement, utiles pour palier au stress et à la peur générée lors du passage d'un traitement par voie orale à un traitement injectable, sont présentées.

Pendant la période liée à la COVID, les associations de patients organisaient des web conférences avec des spécialistes qui répondaient aux questions des patients.
A l'écoute des patients, elles mettent à disposition également le blog entr'aide(139), des pages facebook et instagram où on retrouve notamment des témoignages de patients.

De plus, pour faciliter l'accès aux programmes d'ETP, parfois difficiles à trouver, le groupe internet de la section ETP de la SFR, l'AFLAR et l'ANDAR se sont alliés pour **créer un site internet(140)** qui donne des informations sur l'ensemble des programmes d'ETP proposés dans les différents centres ou services hospitaliers. Il s'agit ici d'une innovation organisationnelle permettant de donner accès à plus de patients aux programmes d'ETP.

2 - Les sites internet des laboratoires pharmaceutiques

La majorité des sites institutionnels des laboratoires, offrent des informations générales sur la maladie. Certains laboratoires vont encore plus loin, en mettant à disposition des informations complémentaires. Le contenu de ces sites est innovant car il apporte aux patients de nouvelles informations sous des formats simplifiant la compréhension, avec par exemple des vidéos, des schémas… Il est également souvent possible pour le patient de télécharger et imprimer les outils qui l'intéresse afin qu'il puisse le garder avec lui.
Ces sites peuvent aussi mettre à disposition des patients, des informations inédites, comme le site de Lilly (70), dédié aux principaux résultats de l'étude « La PR, ce qui compte pour vous ». Les principaux résultats sont également repris en vidéo. Cette étude est synthétisée, les éléments les plus importants sont mis en valeur pour faciliter la compréhension.
BMS, propose un site(141) spécifique, nommé « sortir de mon lit » dédié au dérouillage matinal des articulations. Ce site permet de visionner une série de petites vidéos sur des « conseils à appliquer dans votre quotidien pour vous aider à vivre le mieux possible » et des exercices de dérouillage des membres supérieurs, membres inférieurs, rachis cervical.
Sanofi Genzyme met à disposition des patients et du grand public le site(32) (144). Ce site propose des vidéos témoignage patients positives, sous forme de draw my life afin de redonner espoir aux patients.

3 - Les communautés de patients sur internet

Les communautés de patients en ligne sont une innovation technologique, inspirée des réseaux sociaux, permettant aux patients atteints d'une même pathologie, de se rencontrer, discuter, partager, et rester en contact. Elles leur permettent de se sentir moins seul et incompris, en leur apportant un véritable soutien moral. Ces communautés en ligne sont aussi une innovation en termes de recueil de données : les patients peuvent participer à la recherche en remplissant des études en ligne. De plus, maintenant grâce à des outils de « social media listening », il est possible d'analyser ce que les patients disent sur un traitement, leur prise en charge, sur les réseaux sociaux et ainsi s'adapter à leurs besoins.

3.1 Carenity

Créé en 2011, Carenity(142) est le premier réseau social destiné aux personnes ou aux proches concernés par une maladie chronique. Ce réseau est présent dans 5 pays : en France, aux États-Unis, au Royaume Uni, en Allemagne et en Italie.
Il permet aux patients :

- **D'échanger**

Différents sujets de discussions sont proposés par les patients eux-mêmes et animés par un community manager. En France, 199 000 patients sont inscrits sur ce forum, et on compte 707 000 messages postés.
La « communauté PR » regroupe 4 160 membres, majoritairement des patients (82%), mais également des proches (8,17%). La répartition selon l'âge des patients est en concordance avec l'épidémiologie de la maladie : les patients inscrits ont entre 18 et 74 ans, et la majorité des patients ont entre 35 et 64 ans.

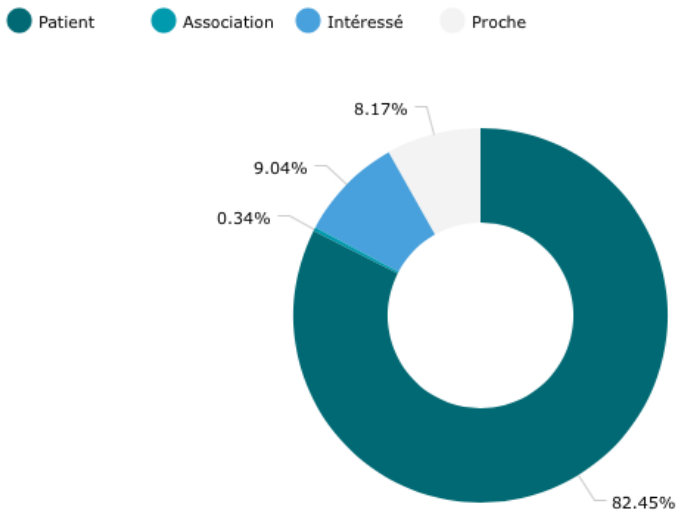


Figure 44 : Répartition des membres inscrits à la communauté PR sur Carenity(143)

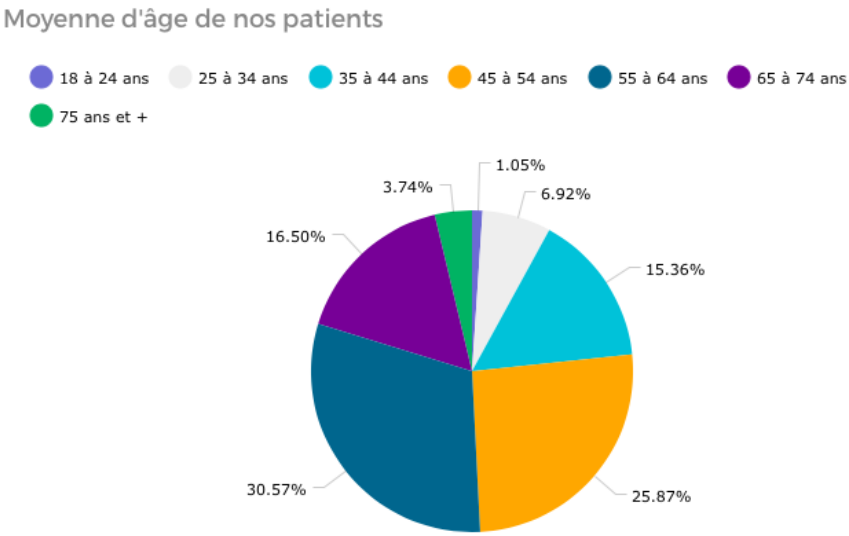


Figure 45 : Moyenne d'âge des membres inscrits à la communauté PR sur Carenity(143)

- **De s'informer**

Carenity est également une source d'informations sûre et vérifiée ou écrite par des professionnels. Les patients peuvent y retrouver des fiches maladies, ou des magazines santé sur l'alimentation par exemple.

- **De donner leur avis et suivre ou participer à la recherche médicale**

Carenity se finance par la réalisation d'études pour des acteurs de santé privés et publics : industriels, médecins, chercheurs, associations de patients.
Son modèle économique consiste à traduire les expériences individuelles des patients en connaissances scientifiques.
La société revendique un modèle **participatif** :

  - Les patients sont sollicités pour participer à des enquêtes en ligne.
  - Ces études sont commandées par l'industrie de la santé, les autorités et les instituts de recherche publics.
  - Les patients ne sont pas payés, mais reçoivent en échange un rapport détaillé sur l'enquête à laquelle ils ont participé.

A ce jour, environ 300 000 patients ont participé aux enquêtes, majoritairement des femmes car celles-ci sont plus présentes sur les réseaux et notamment sur le domaine de la santé. Au total 57 300 traitements ont été évalués.
Sanofi Genzyme a par exemple réalisé une enquête auprès de 300 patients appartenant à la communauté PR de Carenity, afin d'en savoir plus sur les pratiques, habitudes et perceptions de l'activité physique.

3.2 We are patient

We Are Patients(144) (WAP) est un média français, qui donne la parole aux patients, ainsi qu'à leurs proches. Ce média met en lumière des histoires fortes, touchantes et positives, tout en abordant des sujets liés à la maladie. Il s'agit de vidéos courtes et percutantes, ou de podcast permettant d'informer et sensibiliser le grand public et, d'aider les patients à parler/accepter leur maladie.
Ainsi, les patients atteints de PR peuvent découvrir des histoires dans la communauté WAP ARTHRO.
WAP, s'engage auprès de la Communauté de Patients pour la Recherche de l'AP-HP (ComPaRe), qui contribue à faire avancer la recherche sur les maladies chroniques, en répondant simplement, via internet, aux questionnaires des chercheurs.
WAP apporte son expertise en matière de réalisation de contenus et invite les patients de ses communautés à participer à la recherche médicale via la plateforme compare.aphp.fr(145).

4 - Des outils de formation innovants pour éduquer les patients

4.1 MOOC de formation

Les actions d'ETP, sont très utiles, mais limitées à un faible nombre de patients. En effet, d'après une enquête(146) effectuée en 2014, sur 159 patients, seulement 16% suivait un programme d'éducation thérapeutique.
Depuis 2017, l'ANDAR met à disposition une formation en ligne(147). Ce MOOC (Massive Open Online Course) gratuit, **est une véritable innovation car il permet à tous les patients et proches d'avoir accès facilement à une formation validée, sur la maladie**. Ce MOOC existe aussi en format e-learning, qui est **consultable à tout moment** (permet également de revoir des passages, d'aller directement à une information particulière).

Cette formation a été construite, à partir des besoins d'apprentissage recueillis lors d'une enquête auprès des patients. Puis un comité de pilotage composé de patients et de professionnels de santé a monté le projet.
Les sessions du MOOC sont organisées sur une durée de 5 semaines, auxquelles les patients, mais aussi leurs proches, sont invités à vivre une expérience pédagogique unique. Cette formation leur permet de développer leurs compétences pour mieux vivre avec la maladie au quotidien et de renforcer leurs liens. **L'innovation de cette formation résulte en partie de son interactivité** : elle est constituée de courtes vidéos, de témoignages de patients, d'entretiens avec des professionnels de santé et d'analyses menées à partir de situations réelles. Elle comporte 4 chapitres :

- Mieux comprendre la polyarthrite rhumatoïde.
- Se repérer dans le parcours de soins et identifier les traitements disponibles
- Mieux vivre au quotidien avec une polyarthrite rhumatoïde.
- Gérer la douleur et la fatigue.

Une petite évaluation immédiate permet de valider les compétences acquises.

Au total, les deux premières sessions ont réuni environ 400 participants et ont semblé utile aux patients d'après leurs retours : *« Très clair et vidéos instructives ! Ça va m'aider à expliquer la PR à mes proches et collègues », « Tous les aspects ont été expliqué et discutés ».*
De plus, ce MOOC a également conquis les professionnels de santé, qui ont souligné les bénéfices apportés par cette formation : *« Ça m'a permis de reprendre toutes mes connaissances dans un langage adapté aux patients », « Ce MOOC approche des problèmes et revient à la pratique professionnelle plus humaine et moins technique ».*

Cette formation pourrait à l'avenir être utilisée comme une étape pré-ETP afin de libérer les programmes d'une partie cognitive et de permettre de consacrer le temps des éducateurs à une approche plus personnalisée, centrée sur la qualité de vie et les compétences psychosociales(148).

4.2 Serious game EDUBIOT

EDUBIOT(149) est un outil d'éducation thérapeutique unique et novateur, sous forme de serious game (jeux sérieux), accessible à tous. Il suffit de se rendre sur le site de l'AFLAR et de

le télécharger. Il s'agit du premier jeu vidéo sérieux traitant de la gestion d'une biothérapie en Rhumatologie adulte, avec un design étudié pour une utilisation individuelle ou collective. Le format de jeu permet aux patients de mieux assimiler des notions qui peuvent être difficiles. De plus, ils peuvent recommencer autant de fois le jeu qu'ils veulent.
Le joueur est le patient ou l'aidant, qui a pour mission de faire évoluer un avatar ayant un rhumatisme inflammatoire sous biothérapie. Différents évènements viennent perturber la gestion quotidienne de sa biothérapie.
Le joueur doit prendre la ou les bonnes décisions, ce qui lui permet de gagner ou de perdre des points, influant sur son niveau de qualité de vie. Ce jeu est composé de 4 scénarios indépendants, correspondant chacun à une situation et un personnage différent. Les 4 thématiques suivantes sont abordées : la gestion de la fièvre et d'une infection, le désir de parentalité, la chirurgie et les soins dentaires, la logistique et technique d'injection.
Il permet de faire progresser le niveau de compétence de sécurité sous biothérapie grâce à la création de séquences de plus en plus compliquées au cours de l'avancement du jeu.
Ce serious game a été créé et réalisé en partenariat avec plusieurs associations de patients dont l'AFLAR, l'ANDAR. Il le fruit d'un travail collaboratif, effectué sur 2 ans, entre 7 rhumatologues, 1 pharmacien, 2 patients et 2 directeurs d'association de patients.

Figure 46 : Serious game EDUBIOT(149)

4.3 Serious game AJIKO

AJIKO(150) est un **serious game (jeux sérieux)** destiné aux enfants atteints d'Arthrite Juvénile Idiopathique, réalisé par l'ANDAR et le Dr Jean-David COHEN, avec le soutien institutionnel du laboratoire Abbvie. Les enfants accompagnent un petit personnage qu'ils suivent dans l'aventure : le parcours de soin. Il s'agit d'une véritable innovation en termes de pédagogie car passer par un jeux vidéo permet aux enfants de **s'amuser tout en apprenant**, mais également de mieux retenir les informations, qui peuvent parfois être difficiles à appréhender. De plus, cela permet de « dédramatiser » la situation. Au travers de quizz, jeux, vidéos interactives, les enfants rencontrent tous les professionnels de santé avec lesquels ils discutent des examens, des résultats d'examens, mais également des traitements, des activités quotidiennes.

Figure 47 : Serious game « AJIKO » pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique(151)

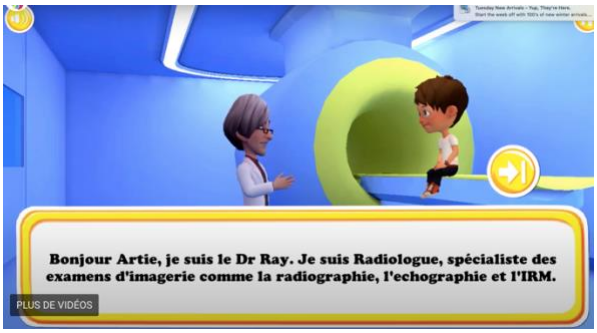


Figure 48 : Serious game « AJIKO » pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique(151)

5 - Des outils innovants améliorant la relation patient/médecin

5.1 Des applications de suivi

Les applications de suivi peuvent être définies à la fois comme des innovations technologiques et organisationnelles qui permettent aux patients de mieux suivre leurs traitements, d'avoir des informations sur ceux-ci, de mieux s'organiser. Elles participent à **l'autonomisation et à la responsabilisation** des patients. Elles permettent également, si le patient accepte de partager ses informations avec son médecin, **d'instaurer un dialogue** sur l'évolution de la maladie et d'aborder des thématiques dont ils n'osent pas forcément parler comme par exemple la fatigue. Enfin, il s'agit d'une innovation car elles permettent de récolter des données qui pourront être utiles en recherche.

5.1.1 Sanoïa

Sanoïa PR(152) est un outil d'auto-suivi personnalisable, développé avec le conseil des médecins experts de la SFR et de l'ANDAR. Il s'agit d'une plateforme sécurisée, accessible sur ordinateur, tablette et smartphone. Le patient peut choisir avec leur rhumatologue, les scores les plus adaptés à sa situation. Il s'agit de scores dont nous avons déjà parlé dans la première partie : HAQ, RAPID D3, RAID… D'autres informations peuvent également être saisies afin de renforcer le suivi : impact sur le travail, consommation d'AINS, ressenti global, traitements prescrits, dosage CRP, vaccins.
Une fois réalisés, le patient peut éditer une synthèse à partager en consultation.
Cette plateforme permet également aux patients de s'informer sur la pathologie en mettant à disposition des documents officiels.

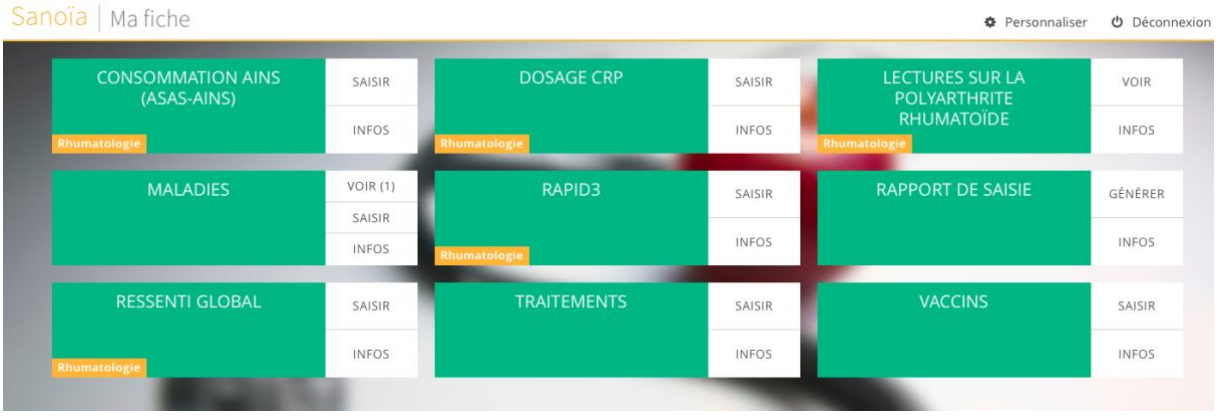


Figure 49 : Fiche Sanoïa

Une étude(153) randomisée a été faite en France sur cette plateforme, dans le but de démontrer son bénéfice pour le patient. Cette étude a montré une faible amélioration, mais significative, de la confiance du patient dans son dialogue avec son médecin et de sa capacité à faire face à la maladie, chez les patients ayant eu accès à Sanoïa, sur 12 mois.

5.1.2 Hiboot+

Hiboot+(154) est une application proposée par la SFR, réalisée en partenariat avec l'ANDAR, l'AFLAR et l'AFS. Il s'agit d'un accompagnement pour les patients sous MTX, biomédicaments et récemment 2 inhibiteurs de JAK (OLUMIANT® et XELJIANZ®), leur permettant de mieux vivre leur maladie au quotidien.
Cette application met à disposition :

- **Un agenda** permettant de remplir, visualiser et commenter l'état de santé au fil des mois, ainsi que tous les rendez-vous médicaux.

Une évaluation de l'état de santé est proposée par un chatbot, qui demande tout simplement « comment allez-vous aujourd'hui ? », une checklist est également à remplir pour vérifier qu'il n'y a pas de signes d'infections, et que le patient peut prendre son traitement.

- **Des rappels** le jour de la prise des traitements.
- **Des fiches conseil ou information sur des sujets pratiques :**
  - Que faire en cas de fièvre ou infection ?
  - Conservation et administration du traitement (transport, partir en voyage interactions médicamenteuses)
  - Sexualité / Avoir un enfant
  - Vivre avec mon traitement
  - Que faire en cas de blessure ou chirurgie ?
  - Partir en voyage
  - Allez chez le dentiste

Hiboot+ offre des services à forte valeur ajoutée pour le patient. Néanmoins, il est regrettable qu'il ne propose un suivi et des fiches informations, uniquement sur les médicaments utilisés pour la PR. Les patients sont en effet souvent polymédiqués, proposer des rappels et explications concernant tous les médicaments aurait été judicieux.

5.1.3 MapPR

L'application **MaPR**(155), créé par le laboratoire Roche avec le soutien de l'ANDAR, permet aux patients de mieux s'organiser et s'informer. Elle met à disposition des patients :

- Des rappels de traitements
- Un suivi : le patient peut évaluer son nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses ainsi que la fatigue/douleur en les notant de 0 à 10. Il est ensuite possible de visualiser l'évolution et de partager les courbes de suivi avec la rhumatologie lors des consultations.
- Un répertoire et un agenda
- Un dossier numérique permettant de prendre en photo les ordonnances et bilans sanguins
- Des liens vers les communautés de patients sur facebook, twitter, youtube
- Une rubrique infos regroupant les dernières actualités de l'ANDAR

5.1.4 RheumaKit for patients et RheumaKit-Timeline

RheumaKit for patients et RheumaKit-Timeline sont des applications complémentaires au outils diagnostics RheumaKit.
RheumaKit for Patients(156) est un outil d'auto-évaluation par le patient de l'activité de sa maladie. Il s'agit d'une application santé mobile qui permet aux patients souffrant de maladies rhumatismales de surveiller leur état de santé au fil du temps en remplissant 3 questionnaires dont 2 spécifiques à la PR : le HAQ-DI et le RAPID3.
Les patients peuvent décider de partager ou non leurs informations enregistrées avec leur médecin. À la suite du partage, les informations sont disponibles sur la plateforme RheumaKit-Timeline du médecin qui peut constater l'efficacité du traitement à distance, ce qui permet une plus grande pertinence dans la gestion des patients (par exemple en ajustant la fréquence des visites des patients de manière adaptée, en fonction de l'efficacité perçue du traitement telle que rapportée par les patients eux-mêmes).
Le concept de RheumaKit-Timeline est de pouvoir enregistrer, suivre et partager les événements cliniques et les observations importantes sur un patient donné, suivi en rhumatologie. Pour ce faire, un utilisateur (médecin) doit créer un fichier par patient puis compléter l'historique du patient avec des informations de différents types :

- Résultats spécifiques à RheumaKit-Dx
- Informations cliniques : scores d'activité de la maladie, les scores de diagnostic. Les scores DAS28 (avec ou sans CRP), CDAI, SDAI, HAQ-DI, RAPID3 or ACR/EULAR 2010 sont gratuits
- Traitements
- Lier l'historique du patient aux données provenant de l'application RheumaKit pour patients.

Ces paramètres sont disposés sur une ligne du temps.

RheumaKit-Timeline est en version « Beta », qui est en amélioration mais qui est disponible actuellement à tout utilisateur ayant ou non acheté des produits RheumaKit.

5.1.5 Vesale

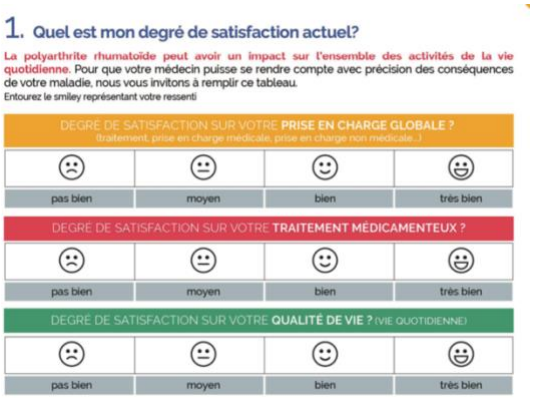
Même si toutes les applications précédentes proposent des rappels, elles sont souvent supprimées des téléphones car leurs utilisateurs se sentent parfois traqués. Ceci peut notamment s'expliquer par le manque de volet informatif et pédagogique. De plus les patients en début de traitement, passent souvent par des phases d'anxiété et de dénis, et ne sont pas du tout réceptifs à des rappels de traitements.
Polygie, jeune start up créée par Arnaud Schaeverbeke va encore plus loin dans la réflexion et cherche à comprendre pourquoi les patients ne prennent pas leurs traitements. Elle cherche plus précisément à connaitre les processus cognitifs qui poussent les patients à prendre ou non leurs médicaments.
Polygie, travaille sur une application nommée Vesale(157), avec des chercheurs en sciences cognitives et marketing social afin d'élaborer de nouvelles techniques permettant aux patients d'adopter le bon comportement. Ces techniques, « d'incitations douces » reposent sur la proposition d'information ciblée et des communications incitatives pour imprimer le réflexe du soin et l'expliquer. Par exemple, de très courtes vidéos abordant un concept, des articles

autour de la pathologie, ou des questionnaires évaluant les progrès et leur hygiène de vie, peuvent être envoyés aux patients.
Pour aider Polygie à développer son application, 77 patients atteints de PR ont répondu à un questionnaire proposé par l'ANDAR, afin d'aider à mieux connaître le ressenti et les attentes des patients. Cette enquête(158) a montré que même si la majorité (71%) des patients pensaient que les bienfaits du traitement contrebalançaient ses contraintes, presque la moitié (48%) d'entre eux déclaraient avoir déjà décalé une prise de traitement, soit pour cause de rendez-vous familiaux, ou de voyage, soit pour espacer les prises quand ils se sentaient aller mieux, ou au contraire quand ils se sentaient moins en forme.
Le fait de prendre le traitement à heure fixe était l'élément le plus important leur permettant de se souvenir de prendre leur traitement. Seulement 20% des patients utilisaient un outil numérique. 94% des patients étaient intéressés par plus d'information sur leurs maladie et traitements et 92% aimerait pouvoir échanger facilement avec d'autres patients. Polygie pourrait donc proposer ce type d'information ciblée.

5.2 Guide de discussion

Le laboratoire Lilly France, en partenariat avec l'ANDAR, a développé un **« Guide de discussion »**(159)**, nommé « Ma PR, j'en parle »** afin de favoriser les échanges entre les rhumatologues et les patients. Cet outil est une innovation en termes de contenu car il permet d'aborder des sujets dont les patients n'osent généralement pas parler. **Le fait d'apporter un outil physique, devant le rhumatologue, qu'on a pris le temps de remplir, permet aux patients de se mettre en condition de partage en amont de la visite.**
Ce guide, issu d'une réflexion pluridisciplinaire (rhumatologue, patient et psychologue), a pour but de créer des opportunités de discuter de sujets qui sortent du champ restreint de la surveillance de l'activité de la maladie et du traitement stricto sensu.
Il permet d'évaluer et suivre le degré de satisfaction, l'état général, le ressenti des patients.

De plus, ce guide est une innovation car il a été rédigé de manière à s'adapter à tous les niveaux de littératie des patients : la mise en page du document a été réalisée de manière à ce qu'il soit visuel, et simple d'utilisation, en utilisant notamment des smileys et des couleurs.


1. Quel est mon degré de satisfaction actuel?

La polyarthrite rhumatoïde peut avoir un impact sur l'ensemble des activités de la vie quotidienne. Pour que votre médecin puisse se rendre compte avec précision des conséquences de votre maladie, nous vous invitons à remplir ce tableau.
Entourez le smiley représentant votre ressenti

DEGRÉ DE SATISFACTION SUR VOTRE PRISE EN CHARGE GLOBALE ? (traitement, prise en charge médicale, prise en charge non médicale...)			
pas bien	moyen	bien	très bien

DEGRÉ DE SATISFACTION SUR VOTRE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ?			
pas bien	moyen	bien	très bien

DEGRÉ DE SATISFACTION SUR VOTRE QUALITÉ DE VIE ? (VIE QUOTIDIENNE)			
pas bien	moyen	bien	très bien

Figure 50 : Guide de discussion « Ma PR j'en parle » - degrés de satisfaction actuel (160)

Un schéma sous la forme d'une toile d'araignée permet également d'aborder des aspects, tels que la fatigue, les relations sociales, la douleur et la vie intime.

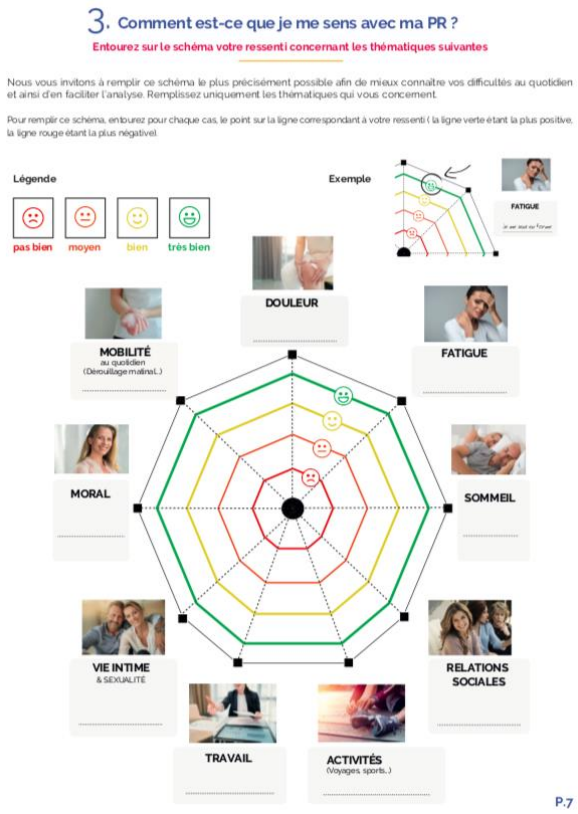


Figure 51 : Guide de discussion « Ma PR j'en parle » - Comment je me sens avec la PR ?(159)

Ce guide propose également au patient de se projeter avec des objectifs à se fixer à plus ou moins long terme. Il semble apprécié par les patients qui n'osent pas toujours aborder certaines préoccupations : le fait qu'elles soient mentionnées dans le guide devrait libérer la parole. Les professionnels de santé apparaissent également conquis par cette initiative comme le souligne la rhumatologue, Sabrina Dadoun, « Souvent, en tant que médecin, nous sommes trop centrés sur les aspects médicaux de la maladie. Cet outil va nous aider à avoir une approche plus globale du patient, et à l'orienter si besoin vers d'autres professionnels de santé, comme un psychologue ou un sexologue »(161).

Le choix de l'outil de suivi doit se faire avec son rhumatologue et en fonction du degré de littératie du patient. Le guide de discussion, en format papier est très accessible par tous (pas besoin de passer par internet) et simple d'utilisation grâce aux couleurs, mais également à la mise en page avec des smileys qui permet une compréhension instantanée de la question.
La grande force de Sanoïa est qu'il propose l'évaluation de tous les scores officiels et prend en compte l'impact sur le travail, le ressenti global. Néanmoins, pour certains patients, répondre à plein d'items de questionnaire ne sera pas bénéfique. Quant à Hiboot+, les fiches conseil sur des sujets pratiques et information sur les médicaments, validées par le rhumatologue sont de véritables atouts en termes d'informations. Enfin l'application MaPR se démarque en proposant les liens vers les communautés de patients et la rubrique sur les actualités.

Même si l'observance peut être améliorée par des **applications et outils de suivi**, il existe peu d'études pour évaluer l'impact réel de ces outils que ce soit au niveau des bénéfices pour les patients mais également des bénéfices économiques pour la société.

6 - Une nouvelle manière de communiquer améliorant la reconnaissance de la maladie

L'apparition des symptômes tels que douleurs, raideurs, brulures, est souvent à l'origine de confusion. En effet, les RIC, notamment la PR, sont des maladies mal connues du grand public. La PR est souvent confondue avec l'arthrose et vue comme étant une maladie de la personne âgées, alors qu'elle peut apparaitre à tout âge. Il est possible de palier à cette confusion en mettant en place des **campagnes de sensibilisation** grand public afin de faire connaitre les principaux symptômes de cette pathologie. Ces campagnes servent également à faire connaitre cette pathologie au grand public, aux proches, et aux employeurs, afin qu'ils comprennent mieux ce que vivent les patients au quotidien, notamment les symptômes invisibles. Cependant, faire passer un message peut être difficile. Cette année, une campagne et une exposition se sont déroulées et ont chacune à leur manière trouver un moyen innovant de sensibiliser à la maladie.

6.1 Sensibiliser en utilisant un symbole porteur de sens

Sanofi Genzyme, en collaboration avec l'AFP*ric* et l'ANDAR, a lancé en Octobre dernier la campagne **« Bouton Orange, Ensemble on avance »(162)**. Cette campagne a pour objectif, au-delà de faire connaitre cette maladie au plus grand nombre, d'inciter les patients à parler des symptômes visibles et invisibles pour améliorer leur qualité de vie et des soins. L'innovation de cette campagne résulte en **l'instauration du symbole de la PR**. On connait tous le fameux ruban rose, symbole mondial du mois de sensibilisation à la lutte contre le cancer du sein. Maintenant, la PR a son propre symbole, porteur de sens : le **bouton orange** qui illustre les difficultés rencontrées au quotidien par les patients, comme par exemple boutonner un vêtement.

Figure 52 : Le Bouton orange, symbole de la PR(163)

Nathalie Deparis, une patiente atteinte de PR témoigne de cette initiative : *« L'intérêt de cette campagne, c'est de faire connaître cette maladie au grand public. Comme le handicap peut être parfois invisible, les gens ne se rendent pas compte de la difficulté que l'on peut avoir dans la vie quotidienne. Pour ma part, j'ai de réelles difficultés à manipuler des clefs par exemple. Porter le bouton orange, c'est montrer que l'on soutient les patients dans leur combat contre la maladie au quotidien*(164)*.»*

6.2 Sensibiliser en utilisant des illustrations

Il est parfois difficile, voire impossible, pour les patients d'exprimer à leur entourage, ou même aux soignants l'impact que la maladie a sur eux. Pour expliquer leur ressenti l'AFP[ric] en partenariat avec Lilly, ont choisi de développer une approche innovante à travers l'exposition Bulles de PR(165) : **mettre en image** les histoires et le vécu des patients avec leur maladie. Ils ont ainsi recueilli des images, citations, chansons ou films représentatifs auprès des patients. Une jeune illustratrice nommée Bulles de Lili, atteinte de PR a ensuite retranscrit en images le vécu des patients. Ces illustrations permettent de faire comprendre le ressenti des patients. De plus, elles s'adaptant très bien aux formats des réseaux sociaux, qui assurent une plus large diffusion.

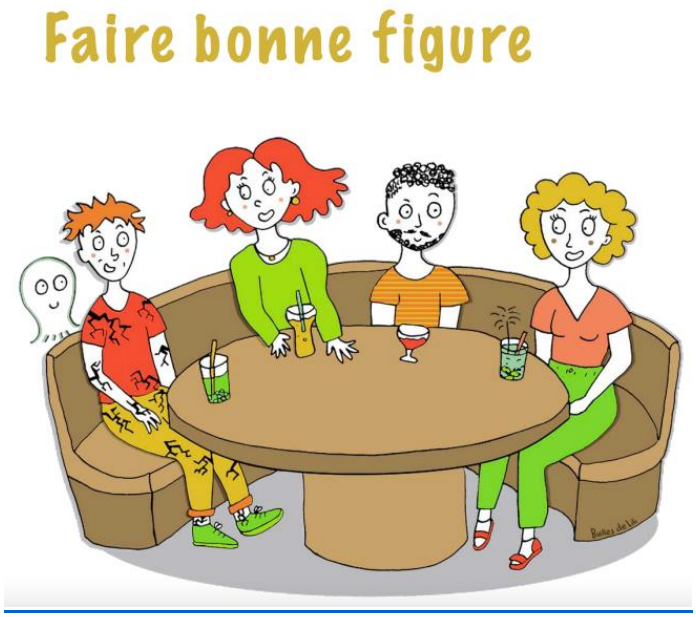


Figure 53 : Bulle de Lilly "faire bonne impression"(165)

Figure 54 : Bulle de Lilly "des Hauts et des bas"(165)

CONCLUSION

La PR est une maladie connue depuis bien longtemps, pourtant il s'agit d'un domaine dans lequel on innove encore. En effet, ce domaine en pleine effervescence, évolue vers la médecine innovante de demain : la médecine 6P. Les innovations en termes de diagnostic, prise en charge thérapeutique et non thérapeutique s'intègrent à cette médecine à la fois Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative avec des patient inclus dans des Parcours Pluridisciplinaires. Ces innovations permettent également d'améliorer la Pertinence de la prise en charge.

En effet, les avancées technologiques et sur la connaissance de la maladie ont permis de mettre au point une **première version de tests théranostics et de test de diagnostic différentiel**. Même si à ce jour, ils ne sont pas encore utilisés à grande échelle et validés, ils sont tout de même porteur d'espoir. Les recherches -omiques (génomiques, transcriptomiques, protéomiques) se poursuivent, ce qui laisse penser que demain, il sera possible de généraliser des tests génétiques prédictifs, tels que des « kits d'identification des combinaisons pro-PR» qui permettront de diagnostiquer plus précocement et d'effectuer un diagnostic différentiel. Des consultations génétiques pourront être mises en place, elles permettront de connaître le risque de développer une PR pour une personne apparenté à un polyarthritique. Il sera alors possible de mettre en place une prévention génétiquement personnalisée (arrêt impératif du tabac s'il est déclencheur de PR pour la combinaison présente) et d'un suivi d'autant plus poussé que son risque est élevé. Il sera également possible de prédire avec plus de certitude, la réponse à un traitement pour un patient donné. Actuellement, nous sommes encore au stade de la recherche de ces stratégies car la PR est une maladie très hétérogène, avec probablement des sous-groupes liés à des mécanismes différents que l'on n'a pas encore réellement identifiés. De plus, il est nécessaire de recueillir suffisamment de données des malades ("big data") pour pouvoir les analyser à grande échelle et créer des algorithmes plus performants.

La médecine **Préventive** a beaucoup évolué ces dernières années dans la **prévention secondaire des comorbidités**. La prise en charge globale est dite plus intégrative. Le patient est pris pour un "tout" au-delà des articulations : le rhumatologue surveille aussi le cœur et la tension artérielle, le cholestérol, les poumons, les reins, les vaccinations dans une démarche préventive, prédictive et personnalisée.

La PR bénéficie également d'une médecine plus **Participative**. Les patients sont en possession de **plus d'informations et sont de plus en plus connectés**. Ils ont accès à des applications de suivi, innovations technologiques et organisationnelles, qui leur permettent de mieux comprendre leurs traitements, être plus observant et de mieux s'organiser. Elle est également plus participative car les patients participent à la fameuse **décision médicale partagée** dans le cadre du traitement mais également de la prise en charge globale.

La prise en charge des patients est également de plus en plus **intégrée dans des Parcours de soins, pluridisciplinaires**. Les innovations organisationnelles permettant une meilleure coordination des professionnels autour du patient. La création de réseau est en cours, en Aquitaine, le projet Ange Gardien est un premier modèle, permettant de dessiner un **parcours thérapeutique personnalisé** autour de chaque patient atteint PR.

Tous ces éléments participent à la mise en place de la médecine **Personnalisée** qui a pour but de donner au bon patient, au bon moment, le bon traitement. Les innovations en termes de

traitements, visant de nouvelles cibles comme les inhibiteurs de Jak, permettent d'enrichir l'arsenal thérapeutique, pour les patients non répondeurs aux thérapies déjà sur le marché.

La pris en charge de la PR est également de plus en plus **Pertinente.** L'arrivée des biosimilaires est une opportunité qui permettrait d'atteindre la pertinence à la fois à l'échelle individuelle (donner le traitement le plus efficace et le moins risqué) et à l'échelle collective (faire dépenser le moins possible à notre institution solidaire pour un traitement le plus efficace possible). La mise au point des tests théranostics fiables sera également un bon moyen de donner accès directement aux patients au bon traitement, ce qui diminuerait les couts.

Cette approche précoce et personnalisée est couteuse à mettre en place mais c'est un investissement à long terme qui permettra de faire des économies sur la prise en charge de chaque patient, tout en améliorant leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition - Innovation | Insee [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1182
2. Innovation en santé: de quoi parle-ton ? [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: http://www.bretagne.ars.sante.fr/innovation-en-sante-de-quoi-parle-ton
3. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante
4. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=38d5d1bc374859f4a908b4bbcac2683d
5. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Loi de modernisation de notre système de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/loi-de-modernisation-de-notre-systeme-de-sante/
6. strategie_e-sante_2020.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_e-sante_2020.pdf
7. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/
8. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Présentation de la feuille de route « Accélerer le virage du numérique » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/presentation-de-la-feuille-de-route-accelerer-le-virage-du-numerique
9. dgos_hopen_plan_action_181219_v2.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_hopen_plan_action_181219_v2.pdf
10. trajectoire_medico_social_300620.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/trajectoire_medico_social_300620.pdf
11. Lancement de G_NIUS, facilitateur de l'innovation en santé numérique [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://esante.gouv.fr/actualites/lancement-de-gnius-facilitateur-de-linnovation-en-sante-numerique
12. Teston R. Numérique en santé : perceptions et attentes des Français [Internet]. Buzz-esanté. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://buzz-esante.fr/numerique-en-sante-perceptions-et-attentes-des-francais/
13. Pourquoi innover [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.forumducommerce.org/Pourquoi-innover/
14. La stratégie beyond-the-pill : un nouveau business model [Internet]. CRIP. 2018 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://lecrip.org/2018/02/19/la-strategie-beyond-pill-un-nouveau-business-model/
15. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. Pathophysiology. 1 oct 2005;12(3):153-65.
16. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev. 1 déc 2011;11(2):123-31.
17. Dghaies A, Bouden S, Saidane O, Ben Aissa R, Tekaya A, Tekaya R, et al. Impact de la dépression, l'anxiété et la fatigue sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. 1 déc 2020;87:A125-6.
18. gp_ald_polyarthrite_.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp_ald_polyarthrite_.pdf
19. argumentaire_pr_non_med_071018.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
20. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 19 mai 2009;11(3):229.
21. Rheumatoid Arthritis (RA) | Arthritis | CDC [Internet]. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid-arthritis.html
22. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXIe siècle. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2017;84(4):303-10.
23. La polyarthrite rhumatoïde | Ensemble on avance [Internet]. Bouton Orange | Ensemble on avance. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.bouton-orange.fr/l-invisible/qu-est-ce-que-la-polyarthrite-rhumatoide
24. Cofer CF des E en R. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. :30.
25. Morel J, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde - Pathogeny of rheumatoid arthritis. M ISE AU POINT. 2004;6.
26. Chap_14.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_14.PDF
27. Mehta B, MacKenzie CR, Paget S. The Rheumatic Diseases: A Primer. In: MacKenzie CR, Cornell CN, Memtsoudis SG, éditeurs. Perioperative Care of the Orthopedic Patient [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 25 nov 2020]. p. 45-61. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-35570-8_4
28. Silverman GJ, Carson DA. [No title found]. Arthritis Res Ther. 2003;5(Suppl 4):S1.
29. Rheumatoid arthritis - The Lancet [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30173-8/fulltext
30. Peltomaa R. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. Ann Rheum Dis. 1 oct 2002;61(10):889-94.
31. Bertin P, Fagnani F, Duburcq A, Woronoff A-S, Chauvin P, Cukierman G, et al. Impact of rheumatoid arthritis on career progression, productivity, and employability: The PRET Study. Joint Bone Spine. 1 janv 2016;83(1):47-52.
32. Patients & Polyarthrite Rhumatoïde | Ensemble on avance [Internet]. Bouton Orange | Ensemble on avance. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.bouton-orange.fr/l-invisible/impact-de-la-polyarthrite-rhumatoide
33. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=38d5d1bc374859f4a908b4bbcac2683d
34. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. janv 2019;86(1):8-24.
35. Masson E. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1269059/article/actualisation-des-recommandations-de-la-societe-fr
36. Pham T. Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde ? J Radiol. 1 janv 2010;91(1, Part 2):120-5.
37. Vollenhoven RF van. Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Internet]. ADIS; 2016 [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.springer.com/gp/book/9783319131078
38. prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-

sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf
39. Les nouveaux critères de diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante ACR/EULAR [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1645-nouvcritprles-nouveaux-criteres-de-diagnostic-dune-polyarthrite-rhumatoide-debutante-acreular
40. Objectifs de l'ANDAR [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/Objectifs-de-l-ANDAR
41. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=61f8051ff2e74fe4a852921d69877948&from=accueil
42. Communications orales. Rev Rhum. 1 nov 2018;85:A87-171.
43. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. mai 2016;83(3):265-70.
44. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. 2016-1990 déc 30, 2016.
45. Aperçu de l'amendement [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.senat.fr/amendements/2018-2019/525/Amdt_769.html
46. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide
47. ESPOIR 79.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: http://lacohorteespoir.fr/pages/articles/ESPOIR%2079.pdf
48. Lee HJ, Pok LSL, Ng CM, Yahya F, Sockalingam S, Tee YC, et al. Fatigue and associated factors in a multi-ethnic cohort of rheumatoid arthritis patients. Int J Rheum Dis. août 2020;23(8):1088-93.
49. lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf
50. Fraenkel L, Bogardus S, Concato J, Felson D. Unwillingness of rheumatoid arthritis patients to risk adverse effects. Rheumatology. 1 mars 2002;41(3):253-61.
51. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260812.htm
52. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230495.htm
53. Meddispar - Critères [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: http://www.meddispar.fr/Medicaments-biologiques-et-biosimilaires/Criteres
54. Bele-Philippe DP. Bio Médicaments en Rhumatologie. :76.
55. Ce médicament est actuellement le plus vendu au monde (et il va voir des concurrents moins chers) [Internet]. BFM BUSINESS. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/economie/consommation/ce-medicament-est-actuellement-le-plus-vendu-au-monde-et-il-va-voir-des-concurrents-moins-chers_AV-201810190022.html
56. Les 10 médicaments qui coûtent le plus cher à la Sécurité Sociale [Internet]. ladepeche.fr. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ladepeche.fr/article/2017/12/02/2696765-10-medicaments-coutent-plus-cher-securite-sociale.html
57. Senbel E, Durand F, Roux B, Badaoui FZ, Fautrel B. Fri0091 a Study of Therapeutic Preferences in Rheumatoid Arthritis After Failure of a First-Line Strategy Including Methotrexate, Using the Discrete Choice Experiments Methodology. Ann Rheum Dis. 1 juin

2020;79(Suppl 1):623-4.
58. humira-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf
59. Novel Antibody Drug Conjugate ABBV-3373 Shows Improvement in Disease Activity in Phase 2a Study of Patients with Rheumatoid Arthritis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://news.abbvie.com/news/press-releases/novel-antibody-drug-conjugate-abbv-3373-shows-improvement-in-disease-activity-in-phase-2a-study-patients-with-rheumatoid-arthritis.htm
60. remicade-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_fr.pdf
61. enbrel-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_fr.pdf
62. cimzia-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_fr.pdf
63. simponi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_fr.pdf
64. Fig. 1. Structure of anti- TNF- α agents. [Internet]. ResearchGate. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-anti-TNF-a-agents_fig1_221929544
65. roactemra-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
66. kevzara-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_fr.pdf
67. kineret-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf
68. orencia-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_fr.pdf
69. mabthera-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
70. Résultats de l'enquête sur la polyarthrite rhumatoïde en France | RAMatters [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ramatters.eu//fr-fr
71. SPF. La littératie en santé : un concept critique pour la santé publique. [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: /notices/la-litteratie-en-sante-un-concept-critique-pour-la-sante-publique
72. Campagne Médecin - Patient [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/Campagne-Medecin-Patient
73. Kedra et Gossec - L'observance des traitements dans les rhumatismes .pdf [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24415.pdf
74. medmalrep2.jpg (1406×1962) [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/jpg/medmalrep2.jpg

75. Lequerré T, Rottenberg P, Derambure C, Cosette P, Vittecoq O. Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. 1 janv 2019;86(1):25-32.
76. presentation_shaeverbeke_ange_gardien_jnih_atelier.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://recherche.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/77/files/2019/07/presentation_shaeverbeke_ange_gardien_jnih_atelier.pdf
77. 2020_01_28_Charte_Bonnes_Pratiques_v1_0.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2020-02/2020_01_28_Charte_Bonnes_Pratiques_v1_0.pdf
78. Biomarqueurs & Diagnostics: essentiels pour la médecine de précision [Internet]. Acobiom. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.acobiom.com/fr/biomarqueurs-et-diagnostics/
79. Lequerré T, Loët XL, Vittecoq O. Facteurs prédictifs de réponse aux traitements des rhumatismes inflammatoires : _la pharmacogénomique va-t-elle modifier la donne ? :8.
80. Supplément_PLn°61_ok.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: https://polyarthrite-recherche.org/wp-content/uploads/2020/01/S%C3%A9quencer-le-g%C3%A9nome-pour-mieux-comprendre-la-PR.pdf
81. Article DNAlytics - Rheumakit | BioWin [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.biowin.org/fr/article/article-dnalytics-rheumakit
82. RheumaKit | Une solution de diagnostic précoce pour les patients atteints d'arthrite indifférenciée. [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.rheumakit.com/fr
83. OICD015 DNA-RK-Platform-IFU-3.2-FR.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.rheumakit.com/documents/OICD015%20DNA-RK-Platform-IFU-3.2-FR.pdf
84. Le SinnoTest [Internet]. Sinnovial. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: http://www.sinnovial.com/fr/technosinnotest/
85. Nuñez DF, Baillet A, Rodriguez-Rodriguez L, Nguyen MVC, Gonzalez I, Pablos JL, et al. PREDIRA (PRediction mEdical DevIce for Rheumatoid Arthritis): Scale-up of unique predictive online platform highly improving the quality of life of Rheumatoid Arthritis' patient by personalized and efficient biotherapies prescription [Internet]. In Review; 2020 févr [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://www.researchsquare.com/article/rs-15249/v1
86. University Hospital, Grenoble. Assessment of the Clinical and Medico-economic Impact of SinnoTest®, a Software That Predicts the Effectiveness of Biotherapy Treatments, in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [cité 24 nov 2020]. Report No.: NCT04117165. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04117165
87. mYXpression, ciblez la biothérapie adaptée à votre Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. mYXpression Rheumatoid. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: https://www.myxpression.com/fr/
88. XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3
89. OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1et 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2
90. rinvoq-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf
91. jyseleca-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_fr.pdf

92. Filière de Santé FAI2R. Actualités sur les JAK inhibiteurs dans la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2019 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=Thq7KqrI6h0
93. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. Rev Médecine Interne. 1 déc 2019;40(12):816-25.
94. Real-World Experience with Tofacitinib Versus Adalimumab and Etanercept in Biologic-Naive Patients with RA Previously Treated with Methotrexate: Data from a US Administrative Healthcare Insurance Claims Database [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://acrabstracts.org/abstract/real-world-experience-with-tofacitinib-versus-adalimumab-and-etanercept-in-biologic-naive-patients-with-ra-previously-treated-with-methotrexate-data-from-a-us-administrative-healthcare-insurance-clai/
95. JAKPOT study takes a real-world look at JAK inhibitor retention vs TNF inhibitor in RA [Internet]. rheumatology.medicinematters.com. 2020 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://rheumatology.medicinematters.com/eular-2020/rheumatoid-arthritis-/jan-inhibitor-vs-tnf-inhibitor-retention-jakpot-study/18053432
96. Netgen. Place des inhibiteurs des JAK dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-641/Place-des-inhibiteurs-des-JAK-dans-la-prise-en-charge-therapeutique-de-la-polyarthrite-rhumatoide
97. Première méta-analyse sur la sécurité d'utilisation des inhibiteurs de JAK [Internet]. Première méta-analyse sur la sécurité d'utilisation des inhibiteurs de JAK | Univadis. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.univadis.fr/viewarticle/premiere-meta-analyse-sur-la-securite-d-utilisation-des-inhibiteurs-de-jak-711167
98. Edition S. Traitement de la PR : que penser du switch entre JAK inhibiteurs ? - RhumatoNet [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.mediscoop.net/rhumatologie/?pageID=d006d0938c79a3b006a68b8f1802ec89
99. New Data on Filgotinib in Rheumatoid Arthritis (RA) Demonstrate Durable Efficacy and Safety Profile [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/11/new-data-on-filgotinib-in-rheumatoid-arthritis-ra-demonstrate-durable-efficacy-and-safety-profile
100. Article 4 - LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1) - Légifrance [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001857638
101. reg_2004_726_fr.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
102. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements - Légifrance [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/42638
103. ste_20170010_0000_0032.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-10/ste_20170010_0000_0032.pdf
104. Décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022. 2017-1866 déc 29, 2017.
105. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0
106. ameli.fr - Archives [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur:

https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/archives/cout-des-ald-en-2009.php
107. Polyarthrite_rhumatoide_et_maladies_apparentees_fiche_2018.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Polyarthrite_rhumatoide_et_maladies_apparentees_fiche_2018.pdf
108. Fautrel B, Cukierman G, Joubert J-M, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Healthcare service utilisation costs attributable to rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative national claims database. Joint Bone Spine. janv 2016;83(1):53-6.
109. 201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf
110. Rhumatismes inflammatoires : l'arsenal des biothérapies s'élargit [Internet]. egora.fr. 2019 [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: https://www.egora.fr/actus-medicales/rhumatologie/45775-rhumatismes-inflammatoires-l-arsenal-des-biotherapies-s-elargit
111. Médicaments biosimilaires : l'hôpital, premier vecteur de leur diffusion - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/medicaments-biosimilaires-l-hopital-premier-vecteur-de-leur-diffusion
112. Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2580906/fr/evaluation-medico-economique-des-traitements-de-fond-biologiques-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide
113. 4a_Donnees-regionales-relatives-aux-consommations-des-medicaments-biosimilaires-VD-diapos.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/4a_Donnees-regionales-relatives-aux-consommations-des-medicaments-biosimilaires-VD-diapos.pdf
114. ste_20180003_0000_0090.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-03/ste_20180003_0000_0090.pdf
115. Arrêté du 29 mai 2019 relatif à l'efficience et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.
116. cp_position_interasso_biosim_rhumato.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/cp_position_interasso_biosim_rhumato.pdf
117. Frantzen L, Cohen J-D, Tropé S, Beck M, Munos A, Sittler M, et al. Information et perception des patients au sujet des biosimilaires en rhumatologie. Rev Rhum. nov 2019;86(6):591-6.
118. TEC Kinase-enzyme [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sinobiological.com/research/enzymes/tec-kinase
119. PRN1008 is a Reversible Covalent and Oral Active Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) [Internet]. Network of Cancer Research. 2019 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.Cancer-Research-Network.com/lymphoma/mantle-cell-lymphoma/prn1008-is-a-reversible-covalent-and-oral-active-inhibitor-of-brutons-tyrosine-kinase-btk/2019-04-18/
120. Phase IIb Study of Evobrutinib in Subjects With Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233230
121. Cohen S, Tuckwell K, Katsumoto TR, Zhao R, Galanter J, Lee C, et al. Fenebrutinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial (ANDES Study). Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 9 avr 2020;
122. Jenner E. Evobrutinib is an Orally Active BTK Inhibitor for Immunological Diseases

Treatment [Internet]. Immune System Research. 2019 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.Immune-System-Research.com/autoimmune-disorders/evobrutinib-is-an-orally-active-btk-inhibitor-for-immunological-diseases-treatment/2019-08-15/
123. AbbVie. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Long Term Extension Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 26 nov 2020]. Report No.: NCT03823378. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823378
124. Branebrutinib - Bristol Myers Squibb - AdisInsight [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://adisinsight.springer.com/drugs/800044925
125. Robinson MF, Damjanov N, Stamenkovic B, Radunovic G, Kivitz A, Cox L, et al. Efficacy and Safety of PF-06651600 (Ritlecitinib), a Novel JAK3/TEC Inhibitor, in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis Rheumatol. 2020;72(10):1621-31.
126. Chu A, Chang B. B-cell kinase inhibitors in rheumatoid arthritis. OA Arthritis [Internet]. oct 2013 [cité 27 nov 2020];1(2). Disponible sur: http://www.oapublishinglondon.com/article/1120
127. NCT02996500 | Rheumatoid Arthritis Clinical Trial | Pfizer [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/nct02996500
128. Umar S, Palasiewicz K, Van Raemdonck K, Volin MV, Romay B, Amin MA, et al. IRAK4 inhibition: a promising strategy for treating RA joint inflammation and bone erosion. Cell Mol Immunol. 15 mai 2020;1-12.
129. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 1 juin 2017;39(4):487-500.
130. GSK announces phase III start for its anti GM-CSF antibody, otilimab, in patients with rheumatoid arthritis (RA) | GSK [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-phase-iii-start-for-its-anti-gm-csf-antibody-otilimab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-ra/
131. Taylor PC, Saurigny D, Vencovsky J, Takeuchi T, Nakamura T, Matsievskaia G, et al. Efficacy and safety of namilumab, a human monoclonal antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ligand in patients with rheumatoid arthritis (RA) with either an inadequate response to background methotrexate therapy or an inadequate response or intolerance to an anti-TNF (tumour necrosis factor) biologic therapy: a randomized, controlled trial. Arthritis Res Ther. 18 2019;21(1):101.
132. Edition S. Traitement de la PR par levilimab : résultats à 1 an de l'étude AURORA - RhumatoNet [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.mediscoop.net/rhumatologie/?pageID=4a0cc92201b3e2ddda8452132bc27b97&id_categorie=1257&from=sommaire_pathologies&go_to_tab=1
133. Edition S. Traitement de la PR par olokizumab : résultats de l'étude de phase III CREDO-1 - RhumatoNet [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://www.mediscoop.net/rhumatologie/?pageID=c6645dc566463843b565c1d7f60607b5&id_categorie=1257&from=sommaire_pathologies&go_to_tab=1
134. Stratégies «beyond-the-pill» des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model ? [Internet]. Les Echos. 2017 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/strategies-beyond-the-pill-des-laboratoires-pharmaceutiques-marketing-de-service-ou-nouveau-business-model-1009790
135. Accenture-Life-Sciences-Better-Together-2019-Patient-Services-Survey.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.accenture.com/_acnmedia/PDF-106/Accenture-Life-Sciences-Better-Together-2019-Patient-Services-Survey.pdf
136. The Patient Is IN. Pharma's Growing Opportunity in Patient Services. :14.

137. Des cours de yoga en ligne chaque lundi ! [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/Des-cours-de-yoga-en-ligne-chaque-lundi
138. L'autohypnose [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/lautohypnose
139. Ma vie quotidienne [Internet]. Blog Entr'Aide. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://afpentraide.org/ma-vie-quotidienne/
140. Etp-rhumatologie.org – Education Thérapeutique en Rhumatologie [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: http://www.etp-rhumatologie.org/
141. Sortir de mon Lit [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sortirdemonlit.com/Defreezing_HomePage
142. Maladies, symptômes et traitements sur Carenity [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.carenity.com/
143. Polyarthrite rhumatoïde : Définition, Symptômes, Traitements | Carenity [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.carenity.com/infos-maladie/polyarthrite-rhumatoide-733
144. We are Patients [Internet]. We Are Patients | Histoires de patients et malades. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://wearepatients.com/
145. Partenariat ComPaRe – We Are Patients : ensemble pour faire avancer la recherche médicale [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://compare.aphp.fr/actualites/156-partenariat-compare-we-are-patients-ensemble-pour-faire-avancer-la-recherche-medicale.html
146. Enquête sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde Résultats de l'étude. 2015;26.
147. MOOC sur la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.polyarthrite-andar.com/moocpr
148. EDITIONS S/ J. Congrès Toulouse 2019 : Retrouvez les présentations ! [Internet]. Site officiel de la Société d'Éducation Thérapeutique Européenne ou SETE. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.socsete.org/congres-toulouse-2019-retrouvez-les-presentations
149. EDUBIOT- Sérious game sur l'ETP des biothérapies - Site officiel de l'AFLAR - Association anti-rhumastismale [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.aflar.org/edubiot-serious-game-biotherapies
150. AJIKO [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/AJIKO
151. Polyarthrite Andar. AJIKO Nouveau Trailer ! Pour mettre KO l'AJI ! [Internet]. 2016 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=05RjESUP67w
152. ACCUEIL [Internet]. Fiche Sante Sanoia. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sanoia-fiche-sante.com/
153. Sanoïa ® , plateforme e-santé interactive d'auto-évaluation dans la polyarthrite rhumatoïde. Essai comparatif randomisé de 12 mois sur 320 patients - EM consulte [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1269054/article/sanoia-plateforme-e-sante-interactive-d-auto-evalu
154. Application Hiboot+ : Mieux vivre avec votre traitement [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.hiboot.fr/
155. MaPR : l'application des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde | Roche [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.roche.fr/fr/pharma/rhumatologie-polyarthrite-rhumatoide/application-mapr.html
156. Rheumakit eHealth & mHealth solutions [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.dnalytics.com/showcase-2/rheumatology-rheumakit/rheumakit-ehealth-mhealth/
157. Vesale, de l'appli de e-santé à la recherche [Internet]. La Tribune. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://marseille.latribune.fr/innovation/2019-09-04/vesale-de-l-appli-de-e-

sante-a-la-recherche-827154.html
158. Enquête Polygie : retour sur vos avis [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/Enquete-Polygie-retour-sur-vos-avis
159. Daphné M. Ce document a été réalisé par le laboratoire Lilly & l'association de patients ANDAR en collaboration avec : :48.
160. Daphné - Ce document a été réalisé par le laboratoire Lilly.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/guide_de_discussion_-_version_electronique.pdf
161. Polyarthrite rhumatoïde : un guide pour favoriser le dialogue entre patient et rhumatologue [Internet]. Le Quotidien du médecin. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/polyarthrite-rhumatoide-un-guide-pour-favoriser-le-dialogue-entre-patient-et-rhumatologue
162. La polyarthrite rhumatoïde | Ensemble on avance [Internet]. Bouton Orange | Ensemble on avance. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.bouton-orange.fr/l-invisible/qu-est-ce-que-la-polyarthrite-rhumatoide
163. Participer à la campagne Bouton Orange | Ensemble on avance [Internet]. Bouton Orange | Ensemble on avance. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.bouton-orange.fr/le-symbole/comment-soutenir-la-campagne
164. Polyarthrite rhumatoïde : avancer ensemble ! [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sudouest.fr/2020/10/27/polyarthrite-rhumatoide-avancer-ensemble-8010448-4696.php
165. Bulles de Lili.pdf.

Serment de Galien

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.

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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TITRE DE LA THÈSE : Les innovations, en termes de diagnostic, traitements et prise en charge non médicamenteuse, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.
RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS
La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique qui touche les articulations, et peut s'attaquer à d'autres organes. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent touchant environ 300 000 patients en France. Aujourd'hui, malgré l'évolution des connaissances l'origine précise de cette maladie multifactorielle reste inconnue. Ces 20 dernières années, la prise en charge de la PR a beaucoup évolué, notamment grâce à l'arrivée des biothérapie qui ont permis une amélioration de la qualité de vie des patient, et une rémission clinique. Néanmoins, des problématiques liées au diagnostic, aux traitements et à la prise en charge non-médicamenteuse persistent, nécessitants des solutions innovantes. En effet, le diagnostic à la fois clinique/biologique/radiologique, reste difficile à poser et est à l'origine d'un retard de prise en charge efficace. Concernant les traitements : chaque année, 20 à 25 % de patients sous biothérapies échappent à celles-ci, aboutissant à un changement de thérapie. Le développement d'un vaste arsenal thérapeutique est donc nécessaire afin de soigner un maximum de patients. Même si ces progrès thérapeutiques ont permis de réduire certains coûts directs et indirects associés à la PR, le coût des biothérapies est non négligeable : un patient traité par biothérapie coute 3 fois plus chère qu'un patient sous traitement synthétique. L'arrivée des biosimilaires et de nouveaux médicaments synthétiques (anti-JAK) pourrait permettre une efficience des soins et une diminution des coûts. La PR bouleverse le quotidien des patients qui sont encore à la recherche de reconnaissance de leur maladie, d'informations et d'une amélioration de leur relation avec leur médecin. Afin de les aider à supporter le fardeau de la maladie, de nouvelles initiatives sont développées par les pouvoirs publics, associations et patients et laboratoires pharmaceutiques.
RESUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS
Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory autoimmune disease that affects the joints and can affect other organs. It is the most common chronic inflammatory rheumatism affecting around 300,000 patients in France. Today, despite advances in knowledge, the precise origin of this multifactorial disease remains unknown. Over the past 20 years, the management of RA has evolved a lot, in particular thanks to the arrival of biotherapy which has improved the quality of life of patients, and clinical remission. However, problems related to diagnosis, treatment and non-drug management persist, requiring innovative solutions. Indeed, the diagnosis, which is clinical / biological / radiological, remains difficult to make and is the cause of a delay in effective management. Regarding treatments: each year, 20 to 25% of patients on biotherapies escape these, resulting in a change in therapy. The development of a vast therapeutic arsenal is necessary in order to treat as many patients as possible. Even if these therapeutic advances have made it possible to reduce certain direct and indirect costs associated with RA, the cost of biotherapies is not negligible: a patient treated with biotherapy costs 3 times more expensive than a patient under synthetic treatment. The arrival of biosimilars and new synthetic drugs (anti-JAK) could allow efficient care and lower costs. RA disrupts the daily lives of patients who are still seeking recognition of their disease, information and an improvement in their relationship with their doctor. To help them new initiatives are being developed by the public authorities, associations and patients and pharmaceutical laboratories.