



HAL
open science

Impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept, occasionné par le confinement de la pandémie COVID-19

Lisa Diebold

► To cite this version:

Lisa Diebold. Impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept, occasionné par le confinement de la pandémie COVID-19. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03432807

HAL Id: dumas-03432807

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03432807v1>

Submitted on 17 Nov 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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde du changement de voie
d'administration du tocilizumab et de l'abatacept, occasionné par le
confinement de la pandémie COVID-19**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2021

Par Madame Lisa DIEBOLD

Née le 21 décembre 1993 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre

Président

Madame le Professeur PHAM Thao

Assesseur

Madame le Docteur TRIJAU Sophie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur LAFFORGUE Pierre,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et pour votre investissement dans l'encadrement de notre formation et le partage de votre expérience et connaissances.

Au Professeur PHAM Tham,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre intérêt, votre patience, votre disponibilité, votre confiance et votre bienveillance tout au long de ce travail. Merci de m'avoir permis de présenter ce travail à une échelle internationale. Je vous remercie également pour votre implication dans notre enseignement. J'espère ces remerciements traduiront la marque de mon respect.

Au Docteur TRIJAU Sophie,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton implication dans notre formation avec tant de bienveillance et de générosité. Tu continues à être un excellent exemple pour toutes les générations d'internes dont je fais partie, merci.

A ma famille,

A mes parents, à qui je dois tout et que je ne remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils ont fait et continuent à faire pour moi, sans vous je ne serais pas arrivée là.

Merci pour m'avoir fait grandir, transmis vos valeurs, soutenue dans tous mes choix (et quel challenge !) et pour tous les souvenirs heureux. Merci de m'avoir accompagnée sur le chemin de ces longues années de médecine et de m'avoir offert les meilleures conditions de réussite, j'espère que cette thèse qui représente symboliquement l'accomplissement de ce travail vous rendra fiers. A tous les moments à venir passés ensemble ! Merci.

Maman, merci pour ton amour sans borne, ta patience et ton dévouement, merci d'avoir été une oreille attentive tant de fois et de nous montrer l'exemple. Et merci pour ton humour patate.

Papa, merci pour tout, ta générosité, tu es un exemple depuis toujours et ta complicité m'est si précieuse.

A Scoubi, la meilleure des sœurs qu'on aurait pu m'offrir, meilleure partenaire de direction de camping fictifs jadis, Timon le doux, meilleure partenaire de bêtises et autres jeux ensuite, puis acolyte fidèle maintenant, à tous les weekend spa et les soirées filles gastronomiques à venir !

A Arnaud, pour ses talents d'escape game et au monopoly deal, et à *Poppy*.

A Mamie Mutti, pour tout cet amour que tu continues à nous porter et tous ses excellents souvenirs ensembles.

A Soizik, merci pour ton amour et ta générosité que je n'oublierai jamais et qui m'est très chère.

A mes amis,

Amie d'enfance, *Romane*, maintenant bientôt 20 ans que tu me supportes, tu me connais probablement mieux que moi même ! Nous avons grandi ensemble, primaire, collège et lycée, ton amitié m'est très précieuse et durera toujours (en continuant à passer 2h30 au téléphone à chaque fois je suis confiante). Je te souhaite de t'épanouir à fond dans ce que tu fais et j'espère que tu feras ça un peu plus au sud et au soleil quand même ... !

Amis de fac,

Au Harem, cet incroyable banc de poissons, en souvenir de toutes ces soirées et ces innombrables bons moments partagés depuis 10 ans. A tous les barycentres à venir, j'espère vous garder tous à mes côtés encore longtemps !

Alix mabelle, rencontrée sans le savoir l'une derrière l'autre au bac, on n'aurait pas imaginé une amitié pareille à ce moment-là ! Pourtant avec une passion commune pour les volcan et l'Égypte ancienne c'était évident...

Meilleure acolyte de voyage, aide-décision officielle (oui c'est un nouveau titre que tu mérites), vivement ces 6 mois de colloc et tous les futurs voyages !

Anna, ma randonneuse préférée, toujours dans les bons coups, la motivation incarnée qui a les mêmes goûts cinématographiques (assumés ou non) que moi, c'est celle qui nous fait visiter les îles, après la Corse, hâte de venir te voir à la Réunion !

Céline (l'Achine, mabelchine, cécédu83 pour les intimes) la meilleure rencontre fortuite de P2 je remercie encore Anne du CCM. Autour d'une pizza chez zaza tout a une belle amitié a commencé ! Merci pour ta bonne humeur permanente, ton sourire, ta joie de vivre et de rire pour rien avec moi ! A toutes les aventures classes à venir !

Guion, d'abord il y a eu « le pâté » puis tant d'années à rigoler, merci d'exister !

Laulau, l'autre meilleure rencontre fortuite de la P2, merci pour ta crédulité (qui camoufle la mienne), pour ta gentillesse, ta motivation, tes bons conseils, ton amour de la bonne nourriture (boudin tmtc) à toutes les soirées film qu'on s'est promis pendant l'externat non faites (pour l'instant, on y croit toujours !)

Louisa, notre clown de l'équipe pourtant si sérieuse et adorable, que je ne vois pas assez souvent, en souvenir de ce voyage en Ecosse et des moutons suicidaires de l'île de Skye, merci d'avoir ramené Guillaume dans le groupe on l'aime bien.

Lucie, ou Lucisceptible, l'oreille la plus attentive et la plus brillante de la team, à ton humour (oui oui), ta capacité bon public, à tous les débats sur la vie et à toutes les soirées sur le dancefloor à venir !

Salom, ça commence au CCM, une partenaire de travail et révisions puis un voyage en Inde, puis d'autres voyages, puis les plus gros fous rire du monde, puis une complicité incroyable, je ne mesure même plus la chance que j'ai de vivre cette amitié avec toi. Tellement de choses partagées, et c'est pas fini ! (Ti es pas prête mabel gâtée) J'espère te garder à mes côtés encore longtemps tu n'as pas fini de me supporter !

Pierre, Pinseco l'opresseur, grand maître du harem, dédicace en souvenir de la lune de miel direction Vietnam pour rejoindre ta douce, à cette première grande voie mémorable pas faite ensemble et à tes moments moustache, Amitiés. Lisa.

Vic, ma sœur pendant 5 ans, sérieuse et déterminée (SD you know what I mean), souvenir des repas gastronomiques post course, des riz au lait, des sessions gels douches au supermarché, des soirées top chef, à Troy et Abed au lever du jour, à voyage voyage, tous ces moments partagés et ce n'est clairement pas fini, tellement hâte que tu reviennes vers Aix !

Théo, tellement contente de t'avoir rencontré à l'occasion de ce voyage en Inde, à tous les moments et expériences de fou partagés, aux voyages avec la team des Marseillais à l'ouest, aux petits repas films tranquilles aussi, à tes bons conseils, tu es un ami cher et j'espère que tu le restera longtemps. Et à Dexter.

Pablo (vielle X), même si on ne se voit que trop peu j'espère pouvoir visiter Nantes bientôt et je tiens à une visite du même style que celles des palais indiens !

Sarah, en souvenir de cette sacré aventure berlinoise, même si le covid a interrompu nos escapades européennes ce n'est que partie remise !

Picut, ce lomo, dix pesos je te met dans mes remerciements ?

Frisque, en souvenir de ce fabuleux voyage au Pérou, même si de toute évidence tu nous fuis maintenant (oui oui on a bien compris) j'espère que l'on aura de nouveau l'occasion d'aller gravir des montagnes (ou juste des calanques).

Los collocos, j'ai cité Michel, Michel et Michel.

Chloowi, le plus chic des moutons, ma partenaire de yogus préférée capable de faire le pendentif comme personne.

Kyрил, chef, vous qui plantez si bien les sardines, qui aimez la fécule comme personne, je vous remercie grandement d'avoir été le fondateur de ce régiment de qualité de Saint Victor.

Thibalt, Thibaut Chaka, le petit poisson qui nous a rejoints pour de plus folles aventures.

Merci à tous les trois pour la meilleure année de colloc, en souvenir de ce confinement et ses brunch de qualité, ses sessions sportives, ses compotes

pomme cannelle (plus de cannelle...), les concerts de Cyril et les soirées Ti Punch sur fond sonore de musiques antillaises.

Virginie, colloc temporaire mais tu as ta place ici, rien que pour être la mère du « Taléboule à la cannelle », tes talents culinaires et ta playlist de cuisine sont à jamais gravés dans ma mémoire.

Amis d'internat,

Cécile, « l'autre brune frisée » avec qui j'ai fait mes premiers pas dans l'aventure de l'internat. Je remercie mille fois le hasard d'avoir fait se croiser nos routes à l'HDJ. Merci pour ton sourire et ta bonne humeur qui rayonne toujours, tes conseils avisés et ton amitié. Je suis très heureuse de faire partie de ton monde et que l'on continue à partager tant de bons moments !

Babz, même si je ne saurai plus dire quand nous nous sommes rencontrées à l'internat je suis ravie que tu aies gagné un « z » en venant à Marseille. Tu es une de mes meilleures découvertes de l'internat, une amie chère, merci de supporter mon indécision et d'être toujours là, toujours partante, hâte de revenir pour nos sessions escalade, les sorties calanques, les sorties ciné, les sorties tout court.

Clem, je suis ravie que tu aies retrouvé la raison et que tu sois revenue dans le sud pour venir éclairer Marseille ! En souvenir des brunch, des chill sur la plage et des spa, j'espère qu'il y en aura encore pleins d'autres à ton retour de Tahiti !

Emma, encore une si belle découverte, initialement ma partenaire de running et devenue une excellente amie. Dédicace aux soirées course-burger, aux sorties rando et paddle, à cette semaine faite de journée en 3 temps en Corse avec Sonia. Si on a réussi à continuer à se raconter nos vies à distance Tahiti-France je ne doute pas que cette amitié durera très longtemps je l'espère !

Constance, un début d'amitié à imiter le radeau de la méduse ça ne s'invente pas ! J'espère que les soirées film de Noël confidences seront encore nombreuses et après le carnaval Cap Verdien je t'attends pour aller visiter les Philippines !

Sonia, merci d'avoir quitté la ville rose pour venir sous le soleil de Marseille, je suis si contente qu'on se soit croisé au 3^{ème} étage et qu'on soit devenues si proches. J'espère qu'il y aura d'autres semaines en Corse, d'autres repas à discuter jusqu'au bout de la nuit et pleins d'autres moments à partager ensemble.

Camro, encore une formidable rencontre avec l'internat, petite dédicace aux après-midi confidences sous la pluie avec des cookie et à ta découverte des mochis !

Camno, une histoire de covoiturage pour sainte Marguerite au départ puis la découverte d'une personne géniale et si intéressante ! Puisse la team Lyon durer encore longtemps !

Rob, gentil mignon sympa, king abdala, meilleur chef cuisinier de hachi-parmentier. Merci pour ces 6 mois de collocation à avoir choyé mon sommeil, pour m'avoir réconcilié avec les puzzles et initié à la culture des jeux vidéos.

Val, encore une belle rencontre de l'internat, meilleure chanteuse de karaoké que je connaisse on en a fait du chemin depuis les parties de squash à l'internat, Gêne, les sunset jordaniens, toutes ces soirées et les parties de the game confinées !

Mario, initialement mon partenaire de squash mais ça c'était avant, toujours dans les bons plans, merci pour ta joie de vivre et les découvertes musicales !

Victor, en souvenir de la bière dans les bouchons pour aller à Gênes, du Mojo Jordanien, des houmous au petit dej et des siestes dans le Wadi Rum, n'oublions jamais « Smoke to fly, drink to drive ».

Hugo ou Hugnette, merci de m'avoir supporté 6 mois en colloc, aux soirées top chef et Pearl Harbor. Petite dédicace à **Louis** qui était un peu ton alter ego et a presque tout autant été notre colloc.

Les zouz du 8 : Claire (la plus belle danseuse), **Jouwa** (le rayon de soleil qui aura toujours un mur rouge dans ses apparts) **et Mélou** (la personne la plus motivée candide que je connaisse, ne change jamais !), que je ne vois pas assez souvent

mais j'espère que le rapprochement géographique imminent va réparer ça ! Je remercie l'internat de nous avoir lié par un pallier d'abord puis l'amitié a fait le reste.

et rajoutons **Seb** a cette équipe, tu es un peu une zouz du 8 finalement mais pas que ça, tu resteras à jamais mon partenaire de potager)

Camille, que l'amour de la nature et de l'aventure rando bivouac m'a fait rencontrer, j'espère renouveler ces escapades raclettes sur le feu et pleins d'autres aventures très vite !

Zelia, qui m'a fait découvrir les Cévennes dans son petit coin de paradis, j'espère qu'on aura d'autres occasion d'aller braver des rivières, regarder les étoiles et découvrir des endroits géniaux comme ça !

A la Team FIP, Baptiste et Teddy, puissent Philippe et Sandy nous accompagner dans la suite de vos aventures !

A la team Guissan même si je ne sais pas si vous lirez ces quelques mots !

A mes co-internes et amis,

Théo qui mérite clairement la meilleure dédicace pour son aide et participation considérable et si précieuse pour ce travail de thèse. Et puis aussi en tant que fidèle binôme d'internat, pour ton soutien sans faille, ta bonne humeur, ton enthousiasme débordant, tes conseils, tes histoires démoniaques sans jugement aucun bien sûr, je te souhaite toute la réussite, l'épanouissement que tu mérites et vivement le prochain semestre !

A la team Rhumato :

Dorothée, grand cru de la rhumatologie Marseillaise, grâce à toi j'ai également découvert la rhumatologie Toulousaine et la rhumatologie tout court. Merci pour tout tes bons conseils, pour ta joie de vivre, ton enthousiasme communicateur et ton smile !

Romain, le cachotier, qui n'est jamais « fatchiiiigué », je suis ravie que tu ais choisi/supporté un semestre de rhumato au CHU en notre compagnie.

Lisa R, mon homonyme rayon de soleil, **Benoit, Justin**, le promoteur, **Damien**, le meilleur imitateur de Juan que le monde ait connu, **Manon**, la grosse mite, super découverte venue tout droit de Nancy en souvenir de nos covoit matinaux et de mon retard, **Amir**, ou mimir l'adorable fourbe, **Clara**, géniale découverte de l'été 2020, **Lucas**, merci pour ton immense patience avec moi et mes problèmes de choix de stage, **Angélique** et **Charlène**, au souvenir des soirées filles pizza chez Sonia, **Juliette, Noémie, Léa** et les petites nouvelles que je n'ai pas encore eu l'occasion de bien connaître mais ça ne saurait tarder.

A la team neuro :

Julie, la best, six (ou plutôt sept) petits mois passés si vite ont suffi pour créer cette complicité ! A tous nos footing passés et à venir, aux petits repas post course à base de sèche persillées, à tous les potins et éclats de rire à venir !

Luce, en l'honneur de ce 24 décembre passé ensemble à l'hôpital sous les champs de Noël, **JD**, pour ces moments covidés qui nous ont rendu fou, et **Thomas**, le sage.

A la team MPR : **Petit chat et Flora**, en souvenir des cookies mémorables d'Etienne (dont on attend toujours la recette), des pauses café au soleil, des sessions running dans la forêt de la Bourbonne, et « on n'est pas là pour déconner, tes secrets on les connaît ».

A la team toulousaine : **Yoannakinra** (le fils prodigue de mère hiatus, pour ton humour bigre !), **Louis Cédricanyl-Atrovent** (le best petit pote), **Estellara** (pour ses rayons de soleil en sus), **Paulinezolide** (6A et Chopin <3), **Anasthasiatrioprine** (la cousine trop cool, rideuse qui me double le matin), **Mikeliquis** (qui est gentil, ah ben super cette dédicace !), **Annlodipine** (ma référente picon bière yoga) et la team HDJ **Quentin, Saeed, Julia et Enzo**. Merci pour tous ces bons moments, ces rires, des pauses café sur la terrasse aux grosses soirées improvisées ! Vous allez beaucoup me manquer.

A tous les médecins qui m'ont accompagnés pendant mon internat,

Sonia et Anais, l'équipe des girls de l'HDJ ou l'équipe truffe, nos découvertes des resto marseillais me manquent depuis le départ de Sonia, vous avez été nos premières chef avec Cécile, vous nous avez vu bébé internes, accompagnées pour nos premiers pas et puis nous voilà grandes, j'espère et je sais que l'on restera amies, même séparées par un petit bout de mer.

Caro et Emilie, qui ont d'abord été mes internes puis mes chefs puis mes acolytes de lucifer, je suis très contente de vous avoir connue et de travailler avec vous, merci pour tout !

Hélène, Julie, Manu et Nico que je remercie aussi pour leur gentillesse et leur aide.
Pr Roudier, Nathalie Balandraud et Marie Caroline que je remercie pour leur enseignement.

Au Pr Attarian, Pr Campana, Dr Delmont, Dr Verschueren, Dr Grapperon, Dr Delmont que je remercie pour leur enseignement au cours de mon stage de neurologie.

Elisa et Laurence, la meilleure team C1, vous me manquez beaucoup ! En souvenir des visites du jeudi suivies de délicieux repas, des séances de vélo secrètes tardives (oups le secret est levé), des échanges de conseils capillaires, et merci pour tout ce que vous m'avez apporté sur le plan professionnel (un peu de sérieux quand même).
Dr Ramos merci pour votre bienveillance au cours de notre stage. Et à tous les autres médecins de la Bourbonne avec qui j'ai travaillé.

A l'équipe Toulousaine, Marion, Numa, Danielle, Pierre, Guillaume, Yannick, Bénédicte, Laurent, Pr Ruysen et Pr Constantin.

A tous les membres des équipes paramédicales des services de rhumato de Sainte Marguerite, de l'HDJ Villani, de neurologie à la Timone, de la Bourbonne et du service de rhumatologie de Purpan, qui m'ont accompagnés pendant ces 6 semestres d'internat.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	MATERIEL ET METHODE	9
1)	METHODOLOGIE ET OBJECTIFS.....	9
2)	POPULATION ETUDIEE.....	9
3)	DONNEES RECUEILLIES.....	10
4)	CRITERES DE JUGEMENT.....	11
5)	ANALYSES STATISTIQUES	12
III.	RESULTATS.....	12
1)	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INITIALE (M0)	12
2)	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :	15
3)	CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE :.....	16
3.1	Évolution du DAS28 entre M0 et M6.	16
3.2	Proportion de patients avec une variation du DAS28 > 0,6.....	16
3.3	Proportion de patients ayant demandé un retour à la voie IV à M6..	16
3.4	Évaluation de la présence de poussées de PR récentes à M6.....	18
3.5	Symptômes anxio-dépressifs à M6.....	18
3.7	Facteurs associés à une variation du DAS28 > 1,2 ou 0,6.....	19
3.8	Facteurs associés à un retour à la voie IV à la demande du patient	22
IV.	DISCUSSION	23
V.	CONCLUSION	31
VI.	TABLEAUX ET FIGURES.....	32
VII.	BIBLIOGRAPHIE	37
	LISTE DES ABREVIATIONS.....	44

I. INTRODUCTION

La **polyarthrite rhumatoïde (PR)** est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Elle est classée parmi les maladies auto-immunes dites systémiques, c'est-à-dire que la réponse immunitaire est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes. Son origine est multifactorielle, impliquant des facteurs immunologiques, sur un terrain génétique prédisposant, sous influence de facteurs hormonaux et environnementaux intervenants dans le déclenchement et l'évolution de la maladie. Son mécanisme physiopathologique est caractérisé par une inflammation de la membrane synoviale conduisant à la formation d'un pannus synovial puis à une destruction ostéo-cartilagineuse. La polyarthrite rhumatoïde est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. C'est une pathologie chronique, évoluant par poussées, aux répercussions personnelles fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles majeures pour le patient, et aux conséquences médico-économiques importantes pour la société. Elle entraîne également une réduction de l'espérance de vie estimée à 10 ans. (1-4).

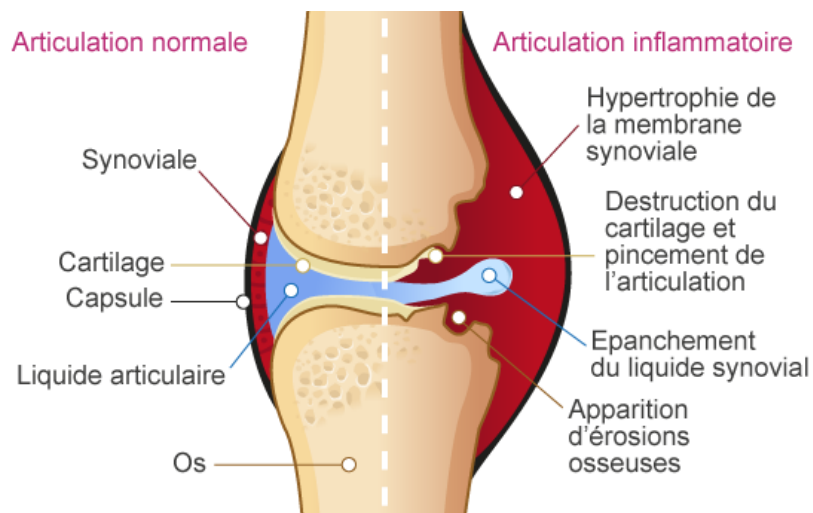


Figure 1 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde
Source Société Française de Rhumatologie (5)

Sa prévalence est estimée en 2001 à 0,31 % de la population générale adulte française (IC : 0,18 à 0,48) (6). On estime une augmentation de la prévalence de 4 à 6 % par an. En 2011, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) indiquait que 189 148 patients bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD N°22, spécifique à la polyarthrite rhumatoïde, et estimait le nombre réel de patients atteints à 220 800 (7). Une augmentation du nombre de ces ALD de 6,9 % a été observée de 2008 à 2009, entre 2009 et 2010 de 5,2 % et de 2010 à 2011 de 4,8 %. En supposant que le nombre de personnes en ALD pour « Polyarthrite rhumatoïde » ait continué d'augmenter à un rythme de 6 % par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive serait d'environ 200 497 en 2012 et 212 527 en 2013. La prévalence est plus élevée chez les femmes avec un ratio de 3 pour 1 avant l'âge de 60 ans. Le sex-ratio tend à s'équilibrer après 70 ans.

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde porte sur des arguments cliniques, biologiques et radiographiques. La surproduction de liquide synovial due à l'inflammation avec une multiplication anormale des cellules entraîne un épaissement de la membrane synoviale de l'articulation (le pannus synovial) et génère son gonflement et une douleur.

Le tableau clinique initial classique est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et symétrique, dite « nue » c'est-à-dire sans atteinte extra-articulaire, évoluant depuis plus de 6 semaines. Par la suite des atteintes extra-articulaires, traduisant le caractère systémique de la pathologie, peuvent apparaître ; elles sont inconstantes, constituent un facteur pronostique et témoignent de la sévérité de la maladie. Les principales articulations atteintes sont les poignets, les métacarpophalangiennes (MCP), les interphalangiennes proximales (IPP), les chevilles et les métatarsophalangiennes (MTP). Les hanches sont rarement atteintes et les interphalangiennes distales sont constamment préservées.

Le diagnostic biologique de la polyarthrite rhumatoïde repose sur la présence inconstante d'un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C-réactive (CRP), la présence inconstante de facteur rhumatoïde (FR), et la présence inconstante d'anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP) ou ACPA. La recherche de facteur rhumatoïde a une sensibilité de 60 % à 80 % et une spécificité de 65 % à 85 %. La recherche d'ACPA a une sensibilité de

70 % et une spécificité > 90 % (8). La production d'ACPA est aussi un marqueur de sévérité de la PR. La positivité d'au moins un des deux tests immunologiques (ACPA et FR) constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de PR, néanmoins leur négativité n'élimine pas ce diagnostic. L'analyse du liquide articulaire, inflammatoire et stérile, peut également être un argument biologique.

Enfin, sur le plan iconographique, la présence de lésions structurales radiographiques (érosions et/ou pincement articulaire) est un argument diagnostique et témoigne de sévérité de l'atteinte si elles sont présentes d'emblée. A l'examen échographique, un épanchement intra articulaire, un épaississement synovial, avec ou sans hyperémie synoviale, une ténosynovite ou des érosions osseuses infra-radiographiques peuvent être décelés.

Les critères ACR/ EULAR 2010 permettent de classer les patients comme PR si le score est supérieur à 6 points (9). Ce score prend en compte les atteintes articulaires, la sérologie, la durée des symptômes et la biologie.

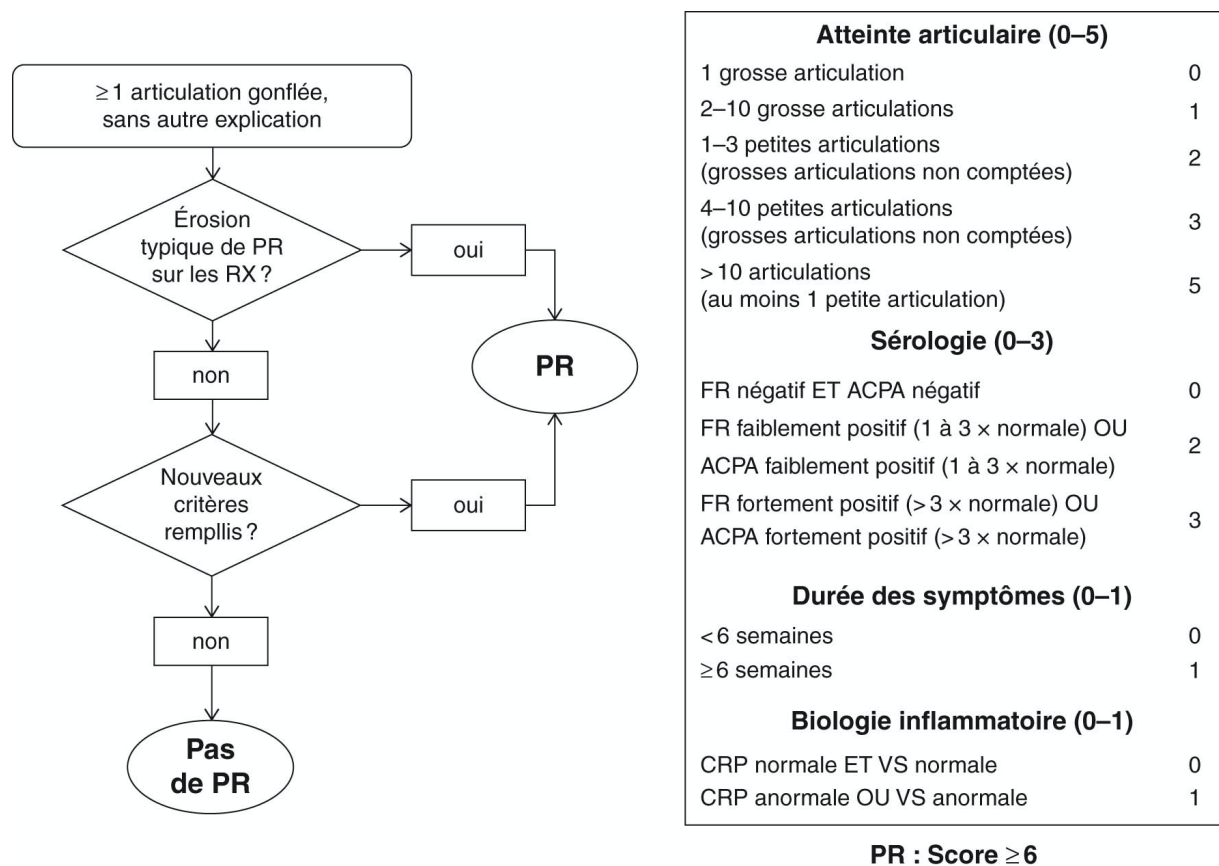


Figure 2 : Critères de classification 2010 de la polyarthrite rhumatoïde ACR / EULAR (10)

En pratique courante et dans les études cliniques, **l'évaluation de l'activité** de la polyarthrite rhumatoïde repose sur un score composite standardisé et validé, le DAS28 (Disease Activity Score 28 articulations, voir annexe figure 3) (11,12). Ce score est reproductible et sensible au changement, il varie de 0,49 à 9,07, et se calcule grâce à une formule complexe ($DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(NAD28)} + 0,28 \times \sqrt{(NAG28)} + 0,70 \times \ln(ESR \text{ ou } CRP+1) + 0,014 \times (EVA \text{ santé globale})$). Il est ainsi établi par le décompte du nombre d'articulations douloureuses, gonflées, la mesure de l'appréciation globale de la maladie par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) et un paramètre biologique, la vitesse de sédimentation (VS) ou la protéine C-réactive (CRP) (13,14). Les articulations incluses sont : les 2 épaules, les 2 coudes, les 2 poignets, 10 métacarpophalangiennes (MCP), 10 interphalangiennes proximales (IPP) des doigts et les 2 genoux. Il a été démontré par plusieurs études une très bonne corrélation entre l'évaluation de l'activité de la PR sur 28 articulations par rapport à 44 ou 66 initialement utilisées (15–17). Ce score permet ainsi une quantification initiale, un suivi standardisé de l'évolution de l'activité de la maladie et une évaluation de la réponse thérapeutique. Il permet d'estimer le niveau d'activité de la PR : en rémission pour un DAS28 < 2,6, en activité faible pour un DAS 28 $\geq 2,6$ et < 3,2, en activité modérée pour un DAS28 $\geq 3,2$ et < 5,1 et très active pour un DAS28 $\geq 5,1$. Les critères de réponse thérapeutique EULAR classent les patients en bons, modérément ou non répondeurs au traitement, en fonction du score DAS28 et de son évolution dans le temps. Un changement de 1,2 point par rapport au score de départ est considéré comme significatif, un changement de 0,6 point est considéré comme modérément significatif (18). Le DAS28 a l'avantage d'être rapidement réalisé et de ne pas prendre en compte les articulations rarement atteintes comme les interphalangiennes distales (IPD) ou les articulations temporo-mandibulaires. Il a des limites, en particulier parce qu'il n'inclut pas les articulations des pieds, fréquemment atteintes dans la maladie. Néanmoins, le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR dans les essais thérapeutiques et la pratique courante.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué au cours des vingt dernières années grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et un arsenal thérapeutique qui ne cesse de s'enrichir. Le diagnostic précoce et un contrôle étroit de la maladie sont les objectifs

actuels de la prise en charge médicale. Les traitements de fond sont indispensables et visent à obtenir et maintenir une rémission clinique ou à défaut d'atteindre un niveau d'activité le plus faible possible de la maladie pour limiter la progression vers la dégradation articulaire et ainsi le handicap ultérieur. Leur prescription précoce conditionne l'évolution à long terme de la pathologie. En première intention est recommandée l'utilisation des traitements de fond conventionnels synthétiques (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ou csDMARDs) comprenant le méthotrexate (MTX), le leflunomide et la salazopyrine et l'hydroxychloroquine. Les biomédicaments (biologic DMARDs ou bDMARDs) sont des thérapeutiques ciblées biologiques innovantes qui visent directement un facteur impliqué dans la cascade de l'inflammation. Leur place dans la stratégie thérapeutique actuelle est généralement en deuxième intention en cas d'échec ou d'intolérance à un csDMARD. Ils peuvent parfois également être employés en première intention chez des patients naïfs de MTX dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les bDMARDs disponibles et utilisées en rhumatologie, nous distinguons selon la cible immunologique : les anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) tels que l'éta nercept, l'adalimumab, l'infliximab, le certolizumab, le golimumab et ceux ayant des cibles autres que le TNF à savoir, le rituximab (anti CD20), l'abatacept (modulateur de la co-stimulation de lymphocytes T) et les anti-interleukine (IL)-6 (tocilizumab, sarilumab). Ces médicaments sont généralement proposés en cas d'échec des anti-TNF. Toutefois l'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels, dont le MTX. Le tocilizumab et l'abatacept sont ainsi deux immunosuppresseurs sélectifs recommandés seconde ou troisième ligne thérapeutique. Certains des bDMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab et rituximab) existent désormais également sous forme dite de biosimilaires (bsDMARDs), qui sont des médicaments également issu d'un organisme vivant cliniquement équivalent et comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà l'AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public (19). Plus récemment ont été développées des thérapeutiques ciblées synthétiques (targeted synthetic DMARDs ou tsDMARDs) dont le rôle est d'inhiber sélectivement une Janus Kinase impliquée dans l'inflammation chronique de la polyarthrite rhumatoïde : baricitinib, filgotinib, tofacitinib, et upadacitinib. Leur place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite

rhumatoïde est également en seconde ou troisième ligne thérapeutique après échec d'un ou plusieurs csDMARD(s).

Nous allons approfondir les mécanismes d'action et indications des deux traitements d'intérêt de notre étude, le tocilizumab et l'abatacept.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur soluble et membranaire de l'interleukine-6. Il a une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2009 en traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère. Il est indiqué en association avec le méthotrexate chez les patients ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (csDMARDs ou anti-TNF) ou d'emblée en cas de PR très active et évolutive. Il peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du méthotrexate est inadaptée. La posologie recommandée par voie intraveineuse est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines (20).

L'abatacept est une 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 d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). Il inhibe la co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. Il a une AMM européenne depuis 2007 et est indiqué en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (csDMARDs ou anti-TNF) ou d'emblée en cas de PR très active et évolutive. Il ne dispose pas de l'AMM en monothérapie. (21) La posologie recommandée par voie intraveineuse est adaptée au poids du patient, soit 500 mg toutes les 4 semaines pour un poids < 60 kg, 750 mg toutes les 4 semaines pour un poids compris entre 60 et 100 kg et 1000 mg toutes les 4 semaines pour un poids > 100 kg.

Ces deux biomédicaments sont disponibles par voie sous-cutanée, depuis avril 2014 pour l'abatacept et mai 2015 pour le tocilizumab. L'abatacept est utilisé à la posologie de 125 mg par semaine, en relais ou non d'une première dose de charge réalisée par voie intraveineuse intra-hospitalière (22). Le tocilizumab est utilisé à la posologie de 162 mg par semaine.

Tout d'abord des essais contrôlés randomisés ont été menés pour le tocilizumab et l'abatacept, dont l'objectif était d'apporter la preuve de l'équivalence en termes d'efficacité pour diminuer l'activité de la PR chez des patients avec une maladie active et en termes de tolérance de la voie sous-cutanée par rapport à la voie

intraveineuse ou un placebo SC (23–29). **Pour l'abatacept**, l'étude ACQUIRE est une étude randomisée de phase III, menée en double aveugle, double placebo, multicentrique, aux États-Unis et en Europe. Elle inclut 1464 patients majoritairement d'origine caucasienne atteints de PR actives (DAS28 moyen à l'inclusion $6,24 \pm 0,8$), évoluant depuis en moyenne 7 ans. Elle a démontré la non-infériorité à 6 mois de la voie SC par rapport à la voie IV, en association au méthotrexate, en termes d'efficacité sur la diminution de l'activité de la maladie. En effet, 76 % ont eu une réponse ACR20 à 6 mois dans le groupe abatacept SC + MTX et 75,8 % dans le groupe abatacept IV + MTX, soit une différence de 0,3 % [-4,2 ; 4,8] entre les 2 groupes. La tolérance globale de l'abatacept SC a été comparable à celle de l'abatacept IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés (23). **Pour le tocilizumab**, deux études internationales d'équivalence de phase III ont été menées. L'étude SUMMACTA est une étude de non-infériorité du TCZ SC versus IV menée chez des patients atteints de PR évoluant depuis 9 ans en moyenne, d'activité modérée à forte (DAS28 moyen à l'inclusion $6,7 \pm 1$) : une réponse ACR20 a été obtenue à la 24^{ème} semaine pour 69,4% [IC 95% 65,5 à 73,2] des patients traités par TCZ SC contre 73,4% [IC 95% 69,6 à 77,1] de ceux traités par TCZ IV (soit une différence de 4,0 % [IC 95 % -9,2 à 1,2]). Le nombre d'effets indésirables (bénins ou graves) étaient identiques entre chaque groupes (25). Une extension de cette étude en ouvert jusqu'à 72 semaines a montré le maintien d'efficacité et la sécurité à long terme de la voie SC. (26). Enfin l'étude BREVACTA, est une étude de supériorité de la voie sous-cutanée du tocilizumab versus placebo, de phase III, randomisée, en double aveugle, menée en groupes parallèles, multicentrique aux États-Unis, évaluant la réponse ACR20 à la 24^{ème} semaine chez 656 patients atteints de PR évoluant depuis en moyenne 11 ans, d'activité forte à l'inclusion (DAS28 moyen $6,7 \pm 0,92$) : 60,9 % pour le TCZ SC contre 31,5 % pour le placebo; $P < 0,0001$) (24).

Ces études précédemment citées s'intéressaient à des patients naïfs de la molécule d'intérêt et dont l'activité de la PR n'était pas contrôlée. Quelques études ont également été menées chez des patients déjà traités et dont l'activité de la PR était en rémission ou en faible activité pour analyser lors du relais entre voie intraveineuse et sous-cutanée, le maintien d'efficacité et de la rémission clinique. Elles retrouvent des résultats en faveur d'un maintien d'efficacité et de tolérance de la biothérapie par voie sous-cutanée après relais d'IV à SC (26,30–34). Parmi les facteurs associés à une perte de réponse au traitement après le passage de la voie

intraveineuse à sous-cutanée, l'indice de masse corporelle a été évoqué avec le tocilizumab (34), mais pas avec l'abatacept (35).

Le choix de la voie d'administration à l'initiation du traitement porte sur l'avis du rhumatologue prescripteur et la préférence du patient. Lorsque l'on a proposé à des patients déjà traités par tocilizumab ou abatacept par voie intraveineuse de changer de voie d'administration et de passer à la voie sous-cutanée, près de la moitié ont préféré conserver la voie intraveineuse. Les principaux motifs de ce choix étaient la crainte d'un manque de suivi médical, le souhait de conserver des relations sociales, la préférence quant à la fréquence d'administration et la peur de survenue d'évènement(s) indésirable(s) (36).

En France, en réponse à la pandémie de COVID19, le gouvernement a mis en place un « confinement » le 17 mars 2021 avec interdiction des déplacements non justifiés. Afin de respecter au mieux cette contrainte, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab et abatacept par perfusion intraveineuse mensuelle dans le service de Rhumatologie de l'hôpital Sainte-Marguerite à Marseille se sont vu systématiquement proposer un relais de leur traitement par voie sous-cutanée et le choix final revenait aux patients.

La situation de pandémie de COVID19 et les mesures strictes et inédites de protection de la population mises en place ont créé un environnement particulier, anxiogène par la peur d'être infecté, dépressogène par la modification du rythme de vie, le bouleversement des habitudes professionnelles et sociales et parfois des décès survenus dans l'entourage. Cet impact psychologique dû à la situation incluant fatigue, anxiété et dépression, est à considérer dans l'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. En effet il a été montré que l'anxiété chez les patients atteints de PR est associée à une augmentation de l'activité de la maladie et à une détérioration de la qualité de vie (37). De même il a été montré à plusieurs reprises une relation bidirectionnelle entre dépression et activité de la PR (38).

Le contexte sanitaire a également été souvent associé à une réduction de l'activité physique habituelle de la population mondiale (39–49). Or l'activité physique, recommandée par les sociétés savantes dans la PR (50), améliore les symptômes de la maladie, le risque cardiovasculaire comorbide, les capacités fonctionnelle et physique et la santé mentale. La réduction et/ou modification de l'activité physique habituelle des patients dans le contexte de restriction des déplacements est donc à

considérer dans notre étude évaluant l'activité de la PR comme un facteur confondant potentiel.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact du changement de voie d'administration du tocilizumab ou de l'abatacept occasionné par le 1^{er} confinement de la pandémie COVID-19 sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde et d'en étudier les facteurs associés.

II. MATERIEL ET METHODE

1) Méthodologie et objectifs

Nous avons mené une étude prospective, observationnelle, monocentrique, au sein du service de Rhumatologie de l'Hôpital Sainte-Marguerite à Marseille. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de l'impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept à l'occasion du premier confinement dû à la pandémie de COVID19 en France en mars 2020. L'objectif secondaire était l'évaluation des facteurs associés à un retour à la voie intraveineuse (aggravation de leur maladie, caractéristiques démographiques, caractéristiques de la PR, poussées de PR récentes, phénomènes d'anxiété ou de dépression, une activité physique moindre pendant le confinement).

2) Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Adulte âgé de plus de 18 ans,
- PR traitée par tocilizumab ou abatacept par voie intraveineuse à dose stable depuis au moins 3 mois,
- Ayant changé de voie d'administration de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée entre 16 mars 2020 et 17 avril 2020,
- Non-opposition de la personne à sa participation dans l'étude,
- Affiliation à la Sécurité Sociale

3) Données recueillies

Le recueil de données initiales (M0) a été mené sur dossier médical informatisé de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille avec accord du patient. Les données d'évaluation à 6 mois du changement de voie d'administration ont été recueillies par interrogatoire et remises d'autoquestionnaires aux patients avec explications médicales. Au total nous avons collecté les données suivantes :

- Données démographiques : sexe, âge, indice de masse corporelle
- Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : présence d'auto-anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA), présence du facteur rhumatoïde, caractère érosif de la PR, année du diagnostic et respect des critères ACR (basés sur le type d'atteinte articulaire, le profil sérologique, la présence de marqueur de l'inflammation et la durée de la synovite).
- Données concernant le traitement reçu lors du changement de voie d'administration (M0) : posologie, type de traitements associés (csDMARDs soit méthotrexate ou autres, corticoïdes per os, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou antalgiques) et leur posologie.
- Antécédent de traitement par tocilizumab ou abatacept par voie sous-cutanée.
- Données cliniques et biologiques concernant l'activité de la PR lors de la dernière perfusion intraveineuse (M0) et à 6 mois (M6) selon les recommandations de prise en charge et suivi de la PR : évaluation sur échelle visuelle analogique de la douleur et de l'activité globale de la PR, nombre d'articulations douloureuses et gonflées présence de réveils nocturnes, durée de dérouillage matinal et VS ou CRP. Ces données permettent de calculer le score DAS28 VS ou CRP à M0 et M6, validé dans l'évaluation de l'activité de la PR en pratique courante.
- A M6 les patients ont été évalués par 4 autoquestionnaires (voir annexe, image 1) :
 - Le FLARE-RA (Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis), conçu pour la détection des poussées chez les patients atteints de PR au cours des 3 mois précédents (51–53).

- Le RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease), critère composite mesurant l'impact de la polyarthrite rhumatoïde du point de vue du patient, validé en 2011 dans douze pays, dans le cadre d'un projet EULAR (54). Le résultat est une valeur comprise de 0 à 10, plus le chiffre est élevé plus importantes sont les répercussions et le statut global mauvais.
- L'autoquestionnaire Ricci&Gagnon, qui évalue le profil d'activité physique du patient, inactif (score < 18), actif (score compris entre 18 et 35) ou très actif (score > 35).
- L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale), qui dépiste les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) (55). Plus le score est haut plus la symptomatologie est certaine et importante.
- Les patients ayant poursuivi à M6 la voie sous-cutanée ont été interrogés sur le degré d'efficacité et la tolérance de leur traitement.
- Les patients ayant souhaité un retour à la voie intraveineuse ont été interrogés sur le motif de leur choix.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant eu une variation du DAS28 à > 1,2 à M6 par rapport à M0.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Proportion de patients ayant une variation du DAS28 > 0,6 à M6
- Proportion de patients ayant fait une poussée de PR (questionnaire FLARE)
- Proportion de patients ayant demandé un retour à la voie intraveineuse
- Analyse uni et multivariée des facteurs indépendants associés à aggravation de l'activité de la PR et associés à un retour à la voie veineuse.

5) Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées par des moyennes et écarts-types ou médiane et espaces interquartiles. Nous avons utilisé le test du Chi2 pour analyse des variables quantitatives et le test de Mann-Whitney pour l'analyse des variables qualitatives. Les facteurs indépendants associés à l'aggravation de la PR et au retour à la voie intraveineuse ont été identifiés par des analyses univariées et multivariées avec régression logistique.

III. RESULTATS

1) Caractéristiques de la population initiale (M0)

Quatre-vingts patients atteints de PR étaient traités par tocilizumab (53 patients) ou abatacept (27 patients) par voie intraveineuse dans le service de rhumatologie de l'Hôpital Sainte-Marguerite de Marseille à la date du 16 mars 2020, la veille du premier confinement français en réponse à la pandémie de COVID19.

Deux patients ont été exclus à l'inclusion, car ayant débuté le traitement trop récemment, depuis moins de 3 mois (1 traité par tocilizumab, 1 par abatacept), ils ne respectaient pas les critères d'inclusion établis.

Parmi les 78 patients restants qui se sont vu proposer le changement de voie d'administration de leur traitement, 11 ont refusé (5 traités par tocilizumab, 6 par abatacept). Nous les avons interrogés sur le motif de ce refus, 3 patients ont craint une perte d'efficacité, 4 patients étaient inquiets concernant la sécurité de la voie sous-cutanée et 4 avaient un antécédent de mauvaise tolérance à un traitement par voie sous-cutanée d'une autre biothérapie (3 patients) ou de la même (1 patient).

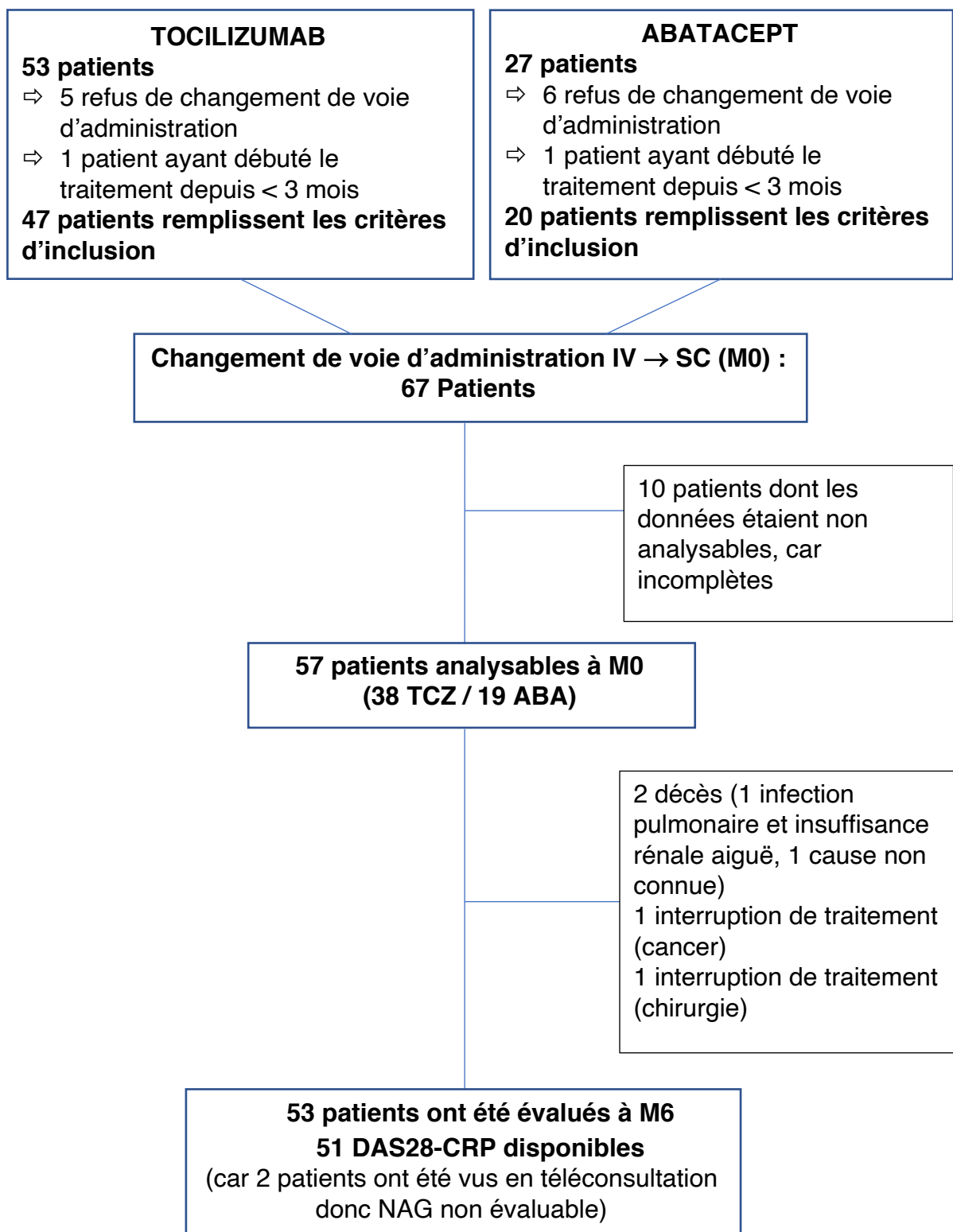


Figure 4 : Flow chart

Les principales caractéristiques de la population initiale à M0 (effectif = 57 patients) sont présentées dans le *Tableau 1*.

Concernant les caractéristiques démographiques de la population

étudiée elle comptait 81 % de femmes soit 46/57 patients, d'un âge moyen de 62,6 ans ($\pm 13,09$), avec un IMC moyen de 26,43 kg/m² ($\pm 6,9$) soit un surpoids moyen.

Concernant les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : les

anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA) étaient positifs dans 75,4 % des cas soit chez 43/57 patients, présence de facteur rhumatoïde positif dans 68,4 % des cas soit chez 39/57 patients, présence d'érosions dans 54,4 % des cas soit chez 32/57 patients, les critères ACR étaient respectés dans la majorité des cas, 82,5 %, soit 47/57 patient. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 16,1 ans ($\pm 9,2$). Le DAS28 moyen initial à M0 était de 2,01 ($\pm 0,98$), traduisant une rémission clinique moyenne.

Concernant les traitements actuels et passés : 38 des 57 patients étaient

traités par tocilizumab soit 66,7 % de la population étudiée, et 19 des 57 patients étaient traités par abatacept soit 33,3 % de la population. Un traitement par méthotrexate était associé chez 14/57 patients soit dans 24,6 % des cas. La dose moyenne hebdomadaire de MTX utilisée était de 12 mg par semaine. Une corticothérapie per os était associée chez 13/57 patients soit dans 22,8 % des cas. La dose moyenne de corticothérapie quotidienne utilisée était de 10 mg par jour. Un autre csDMARD était associé dans 14 % des cas soit chez 12/57 patients (léflunomide 20 mg/jour ou hydroxychloroquine 400 mg/jour). Dix sur 57 patients avait déjà reçu un traitement par TCZ ou ABA par voie sous-cutanée par le passé soit 17,5 % de la population étudiée. Les motifs d'interruption passée de leur traitement antérieur par voie SC était l'inefficacité uniquement pour 2/10 patients, l'inefficacité et une mauvaise tolérance pour 4/10 patients, une mauvaise tolérance seulement pour 1/10 patients et 3/10 patients pour autres causes notamment préférence personnelle. La biothérapie était utilisée en monothérapie dans plus de la moitié des cas (61,4 % soit 35/57 patients), le tocilizumab dans 73,7 % des cas (28/38 patients) et l'abatacept dans 36,8 % des cas (7/19 patients).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population (n = 57) (m0)

Âge, ans, moyenne (IC 95 %)	62.6 (13,1)
IMC, moyenne, kg/m ² (IC 95 %)	26.4 (6,9)
Durée d'évolution de la maladie, ans, moyenne (IC 95 %)	16.1 (9,8)
DAS28, moyenne (IC 95 %)	2.01 (0,98)
Sexe, féminin, % (n)	80.7 (46)
ACPA +, % (n)	75.4 (43)
FR +, % (n)	68,4 (39)
Érosion(s), % (n)	54,4 % (32)
Traitement reçu :	
Abatacept, % (n)	33,3 % (19)
Tocilizumab, % (n)	66,6 % (38)
Monothérapie, % (n)	61,4 % (35)
Abatacept	36,8 % (7)
Tocilizumab	73,7 % (28)
Méthotrexate associé, % (n)	24,6 % (14)
Dose moyenne, mg	12
Corticothérapie per os associée, % (n)	22,8 % (13)
Dose quotidienne moyenne, mg	10
Autre csDMARD associé, % (n)	14 % (8)

2) **Critère de jugement principal** :

La proportion de patients avec une variation du DAS28 > 1,2 points à 6 mois du changement de voie d'administration de leur traitement (M6) était de :

- 19,6 % dans la population totale à M6 (10/51)
- 27,8 % dans la population abatacept (5/18)
- 15,2 % dans la population tocilizumab (5/33)

Nous avons noté l'absence de différence statistiquement significative en termes d'aggravation de l'activité de la PR, évaluée par élévation du DAS28 > 1,2 entre les deux traitements étudiés (p = 0,296).

3) Critère de jugement secondaire :

3.1 **Évolution du DAS28 entre M0 et M6.**

Le DAS28 moyen à M0 était de $2,01 \pm 0,98$, soit une rémission clinique moyenne initialement.

Le DAS 28 moyen à M6 était de $2,17 \pm 1,22$, traduisant la persistante une rémission clinique à 6 mois du changement de voie d'administration en moyenne.

La variation moyenne du DAS28 (Δ DAS28) entre M0 et M6 était de $0,16 \pm 1,07$.

3.2 **Proportion de patients avec une variation du DAS28 > 0,6**

Nous nous sommes intéressés à la proportion de patients avec une variation du DAS28 > 0,6 à M6, traduisant une aggravation modérée de l'activité de la PR. Ainsi dans la population étudiée à M6 (51 patients dont le DAS28 était disponible), une variation du DAS 28 > 0,6 a été retrouvée chez :

- 37,3 % dans la population totale à M6 (19/51)
- 61,1 % dans la population abatacept (11/18)
- 24,2 % dans la population tocilizumab (8/33)

Nous avons noté une différence statistiquement significative en termes d'aggravation modérée de la PR, estimée par l'élévation du DAS28 > 0,6 points, entre les deux traitements étudiés en faveur du tocilizumab ($p = 0,015$). En d'autres termes, les patients traités par abatacept ayant eu un relais vers la voie SC se sont significativement plus aggravés que les patients traités par tocilizumab.

3.3 **Proportion de patients ayant demandé un retour à la voie IV à M6**

A 6 mois du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept (M6), **41/53 patients (soit 77,4 %) ont souhaité un retour à la voie IV.** Parmi eux nous avons compté 15/18 traités par abatacept (83,3 %) et 26/35 traités par tocilizumab (74,3 %). Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux traitements en termes de souhait de retour à la voie IV par les patients ($p = 0,73$).

Parmi les patients ayant demandé un retour à la voie IV ($n = 41$), 9/41 (22,5 %) ont eu une aggravation du DAS28 >1,2, $p = 0,428$, et 17/41 (42,5 %) ont eu

une aggravation du DAS28 > 0,6, p 0,176. Ces résultats témoignent d'une proportion plus importante d'aggravation modérée ou significative chez les patients ayant demandé retour à la voie IV par rapport à ceux ayant poursuivi la voie SC, mais sans différence statistiquement significative.

Tableau 2 : Proportion de patients présentant une aggravation de la PR (Δ DAS 28 >1,2 ou 0,6) parmi ceux ayant souhaité un retour à la voie intraveineuse.

	Retour à la voie IV	Maintien de la voie SC	p
DAS28 variation > 1,2	9/41 (22 %)	1/11 (9,1 %)	0,428
DAS28 variation > 0,6	17/41 (41,5 %)	2/11 (8,2 %)	0,176

Le principal motif de retour à la voie IV invoqué par les patients était le manque d'efficacité (27/41, soit 65,9 % des retours IV). Les autres motifs invoqués étaient une crainte sur la sécurité du traitement (5/41, soit 12,2 %) ou une intolérance invoquée non grave (c'est-à-dire n'ayant pas conduit à un traitement médical, une hospitalisation ou la mise en jeu du pronostic vital, 9/41, soit 22 %).

Les patients ayant demandé un retour à la voie IV pour motif d'inefficacité ont présenté une aggravation modérée de leur maladie (Δ DAS 28 > 0,6) plus fréquemment que les patients poursuivant la voie SC (12/27 soit 44,4 % des patients retournés à l'IV pour inefficacité ont une variation du DAS 28 > 0,6 versus 2/12 soit 16,6 % des patients ayant poursuivi la voie SC avec toutefois une variation du DAS28 > 0,6, p= 0,035).

Les patients ayant demandé un retour à la voie IV pour cause d'inefficacité (n=27) ont une variation du DAS28 > 0,6 plus fréquente que les patients ayant invoqué un autre motif de retour à l'IV, toutefois sans significativité statistique (12/27 patients ayant souhaité un retour à l'IV pour motif d'inefficacité soit 44,4 % ont une variation du DAS28 > 0,6 versus 5/14 soit 35,7 % des patients ayant souhaité un retour à l'IV pour un autre motif, p 0,08). En effet parmi les patients ayant souhaité un retour à la voie IV pour un motif différent du manque d'efficacité (soit crainte sur la sécurité du produit, soit intolérance non grave, n = 14), très peu se sont aggravés (1/14 soit 7,1 % des patients a eu une aggravation du DAS28 > 1.2 (p 0,640) et 5/14 soit 35,7 % des patients ont eu une aggravation du DAS28 > 0,6 (0,169)).

3.4 Évaluation de la présence de poussées de PR récentes à M6

Le questionnaire Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) a été conçu pour la détection des poussées chez les patients atteints de PR au cours des 3 mois précédents. Les seuils du score FLARE proposés sont respectivement de 2 et 5 pour les patients atteints de PR depuis 25 ans, et de 2 et 3,5 pour les patients atteints de PR depuis plus de 5 ans (51–53). Plus le score est bas, plus la probabilité de poussée au cours des 3 derniers mois est importante. Le score FLARE total moyen à M6 était de $6,07 \pm 2,75$. Parmi les patients ayant souhaité un retour à la voie intraveineuse à M6 le score FLARE moyen était de $5,78 \pm 2,74$. Dans le groupe ayant poursuivi la voie sous-cutanée le FLARE moyen était de $7,24 \pm 2,62$. Les patients ayant souhaité un retour à la voie IV ont donc probablement présenté plus de poussées que le groupe ayant poursuivi la voie SC.

3.5 Symptômes anxio-dépressifs à M6

Tous les patients ont été évalués à M6 sur leur santé psychique et statut thymique par l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale). C'est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) (55). Plus le score est haut plus le trouble est important. Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) : score ≤ 7 absence de symptomatologie, de 8 à 10 symptomatologie douteuse et score ≥ 11 symptomatologie certaine.

Dans notre étude le score HAD total moyen à M6 était de $17,3 \pm 8,1$, le score HAD A moyen était de $11 \pm 5,2$ et le score HAD D était de $7,2 \pm 4,6$. Ces résultats témoignent d'une anxiété notable dans notre population à 6 mois du changement de voie d'administration de leur traitement par biothérapie.

3.6 Activité physique moyenne à M6

L'activité physique moyenne à M6 a été évaluée avec l'aide du score de Ricci & Gagnon. Il repose sur un questionnaire d'auto-évaluation permettant de déterminer un statut inactif (score < 18), actif (score compris entre 18 et 35) ou très actif (score > 35). Dans notre étude le score moyen était de $18,6 \pm 7,6$, avec 19/53 patients inactifs

(35,8 %), 25/53 patients actifs (47,2 %), aucun patient très actif, 9/53 patients n'ont pas répondu au questionnaire.

3.7 Facteurs associés à une variation du DAS28 > 1,2 ou 0,6

Nous avons ensuite étudié les facteurs indépendants potentiellement associés à une aggravation de la pathologie à M6 évaluée par une variation du score DAS28 > 1,2 ou à 0,6 (voir tableau 3 et 4).

Nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les deux traitements étudiés, le TCZ et l'ABA, sur l'aggravation du DAS28 >1,2 à M6. En revanche, nous avons noté une différence entre les deux biothérapies pour une aggravation du DAS28 > 0,6 ; 11/18 patients traités par abatacept (soit 61,1 %) se sont aggravés par rapport à 8/33 patients traités par tocilizumab ($p = 0,015$) ; c'est-à-dire que les patients traités par abatacept ayant eu un relais par voie SC se sont significativement plus aggravés que les patients traités par tocilizumab.

Par ailleurs les patients ayant eu une aggravation modérée de leur pathologie avec élévation du DAS > 0,6 ont également rapporté une répercussion de la maladie plus importante avec un score RAID plus important chez les patients avec une variation du DAS 28 > 0,6 ($32,3 \pm 20,5$ chez les patients aggravés avec Δ DAS 28 > 0,6 versus $18,1 \pm 15,4$ chez les patients non aggravés avec Δ DAS 28 \leq 0,6, $p = 0,017$).

Au total, nous n'avons pas montré d'impact statistiquement significatif sur l'aggravation du DAS28 > 1,2 ni > 0,6 des facteurs suivants : les caractéristiques démographiques (âge, sexe), l'IMC, les caractéristiques de la PR (positivité des ACPA, présence d'érosions, durée d'évolution de la maladie), les traitements associés ou non (monothérapie, MTX associé, corticothérapie associée), ni l'activité physique ou un syndrome anxieux ou dépressif.

Tableau 3 : Facteurs associés à une aggravation de la PR évaluée par DAS28 >1,2

	Variation > 1,2	Variation ≤ 1,2	P
Age moyen (an)	64,5 ± 11,6	62 ± 12,2	0,369
IMC moyen (kg/m²)	26,7 ± 8,5	26,5 ± 6,6	0,735
Durée évolution de la PR (an)	14 ± 8,21	15,4 ± 8	0,712
HAD total	19,3 ± 11,3	17,2 ± 7,4	0,889
HAD A	8 ± 7,2	9,5 ± 6	0,593
HAD D	5,5 ± 6	6,5 ± 4,8	0,491
RAID	24,2 ± 23,3	23,4 ± 18	0,930
Ricci & Gagnon	15 ± 7,9	15,4 ± 8	0,264

Variation du DAS 28 > 1,2 (n=51)

Sexe		
Femmes	9/42 (21,4 %)	P = 0,667
Hommes	1/9 (11,1 %)	
ACPA		
Positifs	9/40 (22,5 %)	P = 0,428
Négatifs	1/11 (9,1 %)	
Erosions (n=45)		
Présentes	6/28 (21,4 %)	P = 0,483
Absentes	2/17 (11,8 %)	
MTX associé		
Avec MTX	4/14 (28,6 %)	P = 0,253
Sans MTX	6/37 (16,2 %)	
CTC associé		
Avec MTX	3/12 (25 %)	P = 0,682
Sans MTX	7/39 (17,9 %)	
Monothérapie	11/32 (16%)	P = 0,216
Traitement associé *	8/19 (23,1 %)	
Traitement d'intérêt		
Abatacept	5/18 (27,8%)	P = 0,296
Tocilizumab	5/33 (15,2 %)	

* MTX ou autre csDMARD

Tableau 4 : Facteurs associés à une aggravation de la PR évaluée par DAS28 > 0,6

	Variation > 0,6	Variation ≤ 0,6	P
Age moyen (an)	62,6 ± 11,9	62,5 ± 12,3	0,369
IMC moyen (kg/m²)	26,8 ± 8,3	26,4 ± 6,1	0,735
Durée évolution de la PR (an)	14,3 ± 8,3	26,4 ± 6,1	0,520
HAD total	20,8 ± 9	15,5 ± 6,8	0,091
HAD A	10,2 ± 6,2	8,5 ± 6,2	0,241
HAD D	5,5 ± 6	5,6 ± 4,1	0,248
RAID	32,3 ± 20,5	18,1 ± 15,4	0,017
Ricci&Gagnon	18 ± 7,9	17,7 ± 7,3	0,804

Variation du DAS 28 > 0,6 (n=51)

Sexe		
Femme	17/42 (40,5 %)	P = 0,455
Homme	2/9 (22,2 %)	
ACPA		
Positifs	15/40 (37,5%)	P = 1
Négatifs	4/11 (36,4 %)	
Érosions (n=45)		
Présentes	11/28 (39,3 %)	P = 0,58
Absentes	5/17 (29,4 %)	
MTX associé		
Avec MTX	7/13 (53,8 %)	P = 0,192
Sans MTX	12/38 (31,6 %)	
CTC associé		
Avec CTC	4/12 (33,3 %)	P = 1
Sans CTC	15/39 (38,5 %)	
Monothérapie	6/32 (32%)	P = 0,565
Traitement associé *	4/19 (42 %)	
Traitement d'intérêt		
Abatacept	11/18 (61,1%)	P = 0,015
Tocilizumab	8/33 (24,2 %)	

* MTX ou autre csDMARD

3.8 Facteurs associés à un retour à la voie IV à la demande du patient

Nous nous sommes ensuite intéressés ensuite aux facteurs éventuellement associés à un retour à la voie intraveineuse à la demande des patients (tableau 5).

Nous avons retrouvé des scores de dépression significativement plus importants chez les patients ayant souhaité un retour à la voie IV (p 0,015). Les scores d'anxiété chez ces patients étaient également plus importants, mais la différence par rapport aux patients ayant poursuivi la voie sous-cutanée n'est pas statistiquement significative (p 0,068).

En revanche, nous ne n'avons pas retrouvé d'influence significative du sexe, de l'âge, de l'IMC, de la durée d'évolution de la maladie, de la positivité du FR ou des ACPA, la présence d'érosion(s), l'association à un traitement par MTX ou un autre csDMARD ou l'utilisation en monothérapie, l'association à une corticothérapie per os, ni le degré d'activité physique.

Tableau 5 : Facteurs associés à un retour à la voie IV à la demande du patient à M6

Retour à la voie IV à la demande du patient (n=53)		
Sexe		
Femmes	35/44 (79,5 %)	P = 0,406
Hommes	6/9 (66,7 %)	
ACPA		
Positifs	33/40 (82,5 %)	P = 0,140
Négatifs	8/13 (61,5 %)	
Erosions (n=45)		
Présentes	21/28 (75 %)	P = 0,460
Absentes	14/19 (73,7 %)	
MTX associé		
Avec MTX	10/13 (53,8 %)	P = 1
Sans MTX	31/40 (77,5 %)	
CTC associé		
Avec CTC	13/13 (100 %)	P = 0,026
Sans CTC	28/40 (70 %)	
Monothérapie		
Traitement associé *	26/33 (32 %)	P = 1
	17/20 (70 %)	
Traitement d'intérêt		
Abatacept	15/18 (83,3%)	P = 0,730
Tocilizumab	26/35 (74,3 %)	

	Retour IV	Maintien SC	
Age moyen (an)	61,9 ± 11,9	63,3 ± 18	P = 0,369
IMC moyen (kg/m²)	26,1 ± 6,9	26,9 ± 6,3	P = 0,735
Durée évolution de la PR (an)	15,5 ± 8,5	14 ± 7,3	P = 0,648
HAD total	18,4 ± 7,9	12,4 ± 6,8	P = 0,044
HAD A	10,1 ± 6	6,5 ± 6,1	P = 0,068
HAD D	7 ± 5	2,8 ± 2,8	P = 0,015
RAID	25,2 ± 18	20,3 ± 20	P = 0,565
Ricci&Gagnon	18,1 ± 7,5	20,4 ± 8	P = 0,484

* MTX ou autre csDMARD

IV. DISCUSSION

La voie d'administration sous cutanée du tocilizumab et de l'abatacept présente des avantages majeurs, notamment pour le confort des patients et un intérêt socio-économique. Son efficacité pour améliorer l'activité de la PR a été démontrée. En revanche les études expérimentales et dites « de vraie vie » portant sur le changement de voie d'administration de la voie IV à la voie SC sont peu nombreuses. Le contexte de pandémie de COVID19 et le confinement mis en place nous ont permis de réaliser une étude observationnelle mais finalement quasi expérimentale car la quasi-totalité de nos patients ont accepté le changement de voie d'administration (11 refus sur 80 patients). Cette exhaustivité est l'un des points forts de notre étude.

Nous nous sommes d'abord intéressés au maintien de l'efficacité du tocilizumab et de l'abatacept lors du changement de voie d'administration de la voie IV vers SC chez des patients en majorité en rémission ou faible activité de la PR lors de la dernière perfusion IV. Nous avons montré que bien que la majorité des patients restaient stables à 6 mois du changement, sans aggravation de leur pathologie, 1 sur 5 patients était aggravé significativement (19,6 % (10/51), Δ DAS 28 > 1,2) et 37,3 % (19/51) ont connu une aggravation modérée (Δ DAS 28 > 0,6). Pour mémoire les patients de notre étude étaient majoritairement des femmes, d'un âge moyen de 62 ans, atteintes de PR de longue durée d'évolution (16 ans en

moyenne), majoritairement en rémission clinique ou faible activité de la PR à l'inclusion (DAS28 M0 moyen $2,01 \pm 0,98$) et étaient déjà traités par la molécule d'intérêt par voie IV.

Des études de changement de voie d'administration ont déjà été réalisées et traitent du maintien de l'efficacité lors du changement de voie d'administration, leurs résultats sont semblables aux nôtres.

Pour l'abatacept, une étude canadienne de phase III, prospective a été réalisée en ouvert en 2011 et a analysé 123 patients atteints de PR traités depuis 4 ans par abatacept IV (ATTUNE). Les patients présentaient à l'inclusion une activité moyenne modérée de leur maladie (DAS28 CRP moyen $3,3 \pm 1,26$), 43,4% (53/123) des patients étaient en faible activité (DAS28 CRP $\leq 3,2$) et 32% (39/123) en rémission (DAS28 CRP $< 2,6$). Elle a montré un maintien de l'efficacité à 12 mois (M12) du relais de la voie IV à SC avec 51,3% des patients en faible activité et 39,8% en rémission à M12 (30). Regia et al. a mené une étude mono centrique italienne de vraie vie en 2015 portant sur 51 patients (représentant 51% des patients traités par ABA IV dans le centre) atteints de PR, diagnostiquée depuis en moyenne 11 ans, ayant changé de voie d'administration de l'abatacept de l'IV vers la SC par choix du patient. Le DAS28 moyen de la population initiale était de $2,2 \pm 0,97$ traduisant une rémission clinique. 27,5% des patients (14/51) sont revenus à la voie IV après une moyenne de 11 injections sous-cutanées, 13/51 ont eu une reprise d'activité de leur PR (DAS28 moyen 3.96 versus 2,2 à l'inclusion, $p = 0.002$) et 1/51 pour cause d'effet secondaire non grave. Lors de la réintroduction de l'abatacept par voie IV le contrôle de l'activité de la maladie a été repris. Bien que la différence entre les deux groupes ne soit pas statistiquement significative, nous notons tout de même qu'un nombre moins important de patients était en rémission à l'introduction de la voie SC dans le groupe ayant souhaité un retour à l'IV (57,1% versus 78,4% dans le groupe ayant maintenu la voie SC) (31). Ce dernier résultat est semblable au notre, dans une population similaire avec un effectif plus important ; en effet nous avons compté 27,8 % (5/18) de nos patients traités par abatacept qui ont eu une aggravation significative de leur maladie (Δ DAS28 $>1,2$) à 6 mois du changement de voie d'administration. Monti et al. ont également mené en 2015 une analyse chez 21 patients atteints de PR évoluant depuis 9 ans en moyenne, traités par abatacept IV depuis 14 mois en moyenne et tous en association à un csDMARD, avec un DAS28 initial moyen à $3,3 \pm 1,22$, ayant changé de voie d'administration d'IV à SC (pour

améliorer l'observance ou pour difficulté d'abord veineux) ; 2/21 (9,5%) ont aggravé leur maladie à 6 mois (atteinte d'un score DAS28 correspondant à un niveau d'activité modéré de la PR). Les facteurs associés n'ont pas été étudiés (56). Pour un effectif semblable cette étude retrouvait moins d'aggravation de la PR que dans notre travail, toutefois la définition d'aggravation y est différente, nous avons étudié la variation de l'activité et non le changement de stade d'activité.

Pour le tocilizumab, l'extension en ouvert en 2015 de l'étude MUSASHI est une étude de phase III randomisée menée en groupe parallèle en double aveugle pendant 24 semaines puis en ouvert pour 84 semaines. Ont été inclus 319 patients atteints de PR traités en aveugle pendant 24 semaines (S24) par tocilizumab IV (n=160) ou SC (n=159). Un relais de la voie d'administration initiale vers la voie sous-cutanée pour le groupe TCZ-IV a ensuite été fait à S24 avec levée d'aveugle. Nous nous intéressons au groupe ayant fait le relais de la voie IV vers SC (n=160). Ainsi à S24 au moment du changement, 62,5 % des patients (100/160) étaient en rémission avec un DAS28 moyen de 2,5 ($\pm 1,1$). A la 36^{ème} semaine, le DAS28 moyen était de 2.6 (± 1.2), 78% des patients en rémission à S24 ont maintenu une rémission clinique, 13% sont passés à une maladie de faible activité et une aggravation a été retrouvée chez 9 % de ces patients alors en activité modérée ou forte de la PR (DAS28 VS > 3,2). Ce résultat semble discrètement meilleur que le nôtre pour le tocilizumab bien que l'évaluation de l'aggravation ne soit pas identique puisque nous avons étudié la variation de l'activité et non le changement de stade d'activité. Néanmoins nous avons retrouvé une aggravation modérée chez 24,2% des patients et significative chez 15,2%. L'analyse de l'influence de l'IMC sur le maintien de la rémission clinique retrouve un moins bon maintien chez les patients de plus de 70 kg, à pondérer toutefois par le très faible effectif de patient à ce poids (11/160) (32). Quelques études de vraie vie observationnelles ont été réalisées avec le tocilizumab et sont plus comparables à la nôtre. Leurs résultats sont semblables. Ils ne se sont toutefois que peu intéressés aux facteurs associés et pas aux retour à la voie IV par rapport à l'activité de la maladie, révélant l'effet nocebo du changement de voie d'administration. Ainsi, une étude française observationnelle non randomisée multicentrique (RoSwitch), menée en 2016, a étudié 314 patients atteints de PR dont 94 ont réalisé un relais de voie d'administration du tocilizumab de l'IV à la SC. Le choix des patients réalisant le changement de voie d'administration était à la

discrétion du patient et de son rhumatologue. Initialement 81,9 % des patients étaient en rémission ou faible activité de la PR ($\text{DAS28-VS} \leq 3,2$) avec un DAS28 moyen de 2,7 ($\pm 1,6$). 73,3% des patients ayant fait le relais (IC95% 63,0 – 82,1) maintiennent le stade de rémission ou de faible activité de la PR à 6 mois. Dans ce groupe la variation moyenne du score DAS28 était de $-0,22 \pm 1,31$ ($2,14 \pm 1,14$ initialement à $1,74 \pm 0,91$ à 6 mois). Cela signifie que près de 30% des patients ont aggravé leur maladie ou n'ont pas amélioré l'activité de leur maladie déjà non contrôlée. Ce résultat est plus important que celui retrouvé dans notre étude où 24,2% des patients traités par TCZ étaient aggravés modérément ($\Delta\text{DAS 28} > 0,6$) et où la variation moyenne du DAS28 était moins importante. Les chiffres sont difficilement comparables toutefois car nous avons évalué la variation de DAS28 et non le stade d'activité de la maladie (33). Ensuite dans une étude japonaise observationnelle de faible effectif, sur 58 patients traités par TCZ IV majoritairement en rémission ou en faible activité de la maladie (77,6% des patients) avec un DAS28-VS moyen à l'inclusion de $2,25 \pm 1,05$, dont les caractéristiques démographiques étaient comparables à celles de notre étude en dehors de l'origine ethnique, 57 ont maintenu à 3 mois la voie SC en relais de la voie IV avec un bon maintien du contrôle de l'activité de la maladie ($\Delta\text{DAS28-VS} -0,14 \pm 0,84$) (34). Une seconde étude japonaise a étudié un groupe de patients déjà traités par tocilizumab par voie IV modifiant la voie d'administration pour la voie SC ($n = 219/1003$) et a démontré le maintien de l'efficacité sur l'activité de la PR à 26 semaines du changement de voie d'administration évaluée par le score DAS28-VS (DAS28-VS moyen 2,1 ($\pm 1,2$) à l'inclusion versus 2,2 à S26, 71.3 % patients en rémission à l'inclusion [117/164 patients] versus 70.1 % à S26 [115/164 patients]) (57). Ces deux études japonaises montrent encore une variation de DAS28 moyenne faible comme dans notre étude et un bon maintien du contrôle de l'activité de la maladie comme l'étude française RoSwitch.

Au total nos résultats sont comparables avec ceux des travaux déjà publiés par le passé étudiant le maintien d'efficacité lors du passage de la voie IV à SC pour le tocilizumab et pour l'abatacept retrouvant une majorité de maintien d'efficacité mais un risque non nul d'aggraver la pathologie.

Comme nous l'avons déjà évoqué, peu d'études ont approfondi leur analyse à la recherche de facteurs indépendants potentiellement associés à une aggravation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde lors du changement de voie d'administration. Cela nous a semblé être un élément important pour ne pas méconnaître de facteurs confondants, d'autant plus dans le contexte particulier de pandémie de notre étude. Nous avons alors retrouvé un risque de dégradation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde plus grand pour l'abatacept que le tocilizumab. Cet effet n'est pas retrouvé dans la littérature car aucune étude n'a comparé les deux traitements en termes de risque de rechute ou d'aggravation de la PR lors du changement de voie d'administration. Peut-être ce résultat est-il en lien avec le faible effectif de patients de notre étude et notamment dans le groupe abatacept par rapport au groupe tocilizumab (33,3 % versus 66,7 % respectivement).

Parmi les facteurs associés à une perte d'efficacité de la biothérapie lors du passage à la voie sous-cutanée dans la littérature, l'indice de masse corporelle a été évoqué avec un risque d'efficacité moindre lors du changement de voie d'administration pour le tocilizumab (33,34), mais pas avec l'abatacept (31,35,58). Nous n'avons pas retrouvé d'impact de l'IMC sur l'efficacité de la voie sous-cutanée, possiblement par un manque de puissance dû à la faible taille de notre échantillon. De plus l'IMC moyen à $26,4 \pm 6,89$ dans notre étude retrouvait une population en moyenne en surpoids, mais peu de patients obèses (14/57 patients soit 24,6 % de la population initiale).

Comparativement aux autres études semblables traitant du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept, une différence était notable dans notre population par rapport aux leurs : la forte prévalence de patients traités en monothérapie dans notre étude. En effet 36,8 % (7/57) des patients traités par ABA et 73,7 % (28/57) des patients traités par TCZ n'utilisaient pas de traitement associé par csDMARDs. Toutefois nous n'avons pas retrouvé d'influence de l'utilisation en monothérapie des deux traitements sur l'aggravation de l'activité de la PR.

Les études cités précédemment n'ont que peu évoqué la proportion de patients retournant à la voie IV et le motif. Par cette analyse et la comparaison au taux de patient ayant aggravé leur maladie, notre étude met en avant un effet nocebo du changement de voie d'administration (IV à SC) du tocilizumab et de l'abatacept. Nous pouvons définir ce terme comme l'écart négatif constaté

entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données de la pharmacologie (59,60). En effet le nombre de demandes de retour à la voie intraveineuse (41/53, 77 %), dont le principal motif était une perte d'efficacité, est nettement supérieur au nombre de patients ayant objectivement significativement aggravé leur PR (10/51, 20%). Dans la littérature dans le domaine de la rhumatologie, mais également pour d'autres spécialités médicales utilisant les biothérapies cet effet est décrit au cours des comparaisons des traitements dits « princeps » (bDMARDs) versus « biosimilaires » (bsDMARDs), mais pas pour la comparaison de deux voies d'administration d'une même thérapeutique. L'effet nocebo est un phénomène difficile à étudier et son mécanisme est double : psychologique, essentiellement basé sur un conditionnement par des instructions ou des expériences visuelles, et neurobiologique. Toutefois certains facteurs ont été identifiés comme prédictifs d'un tel effet, notamment l'anxiété, la dépression et le sexe féminin, dont nous avons étudié l'impact sur le souhait de changement de voie d'administration d'IV à SC (61–64). Notre étude est en accord avec la littérature sur cet impact, retrouvant un score de dépression significativement plus important chez les patients ayant demandé un retour à la voie IV par rapport à ceux ayant poursuivi la voie SC.

Enfin nous nous sommes intéressés à l'étude des facteurs potentiellement associés à un souhait de retour à la voie IV avec ou sans aggravation objective de la maladie sur le score d'évaluation d'activité (DAS28). Pour rappel ce retour à la voie IV était majoritairement motivé par une sensation de perte d'efficacité subjective (65,9 %). Nous avons retrouvé des taux plus importants de dépression et d'anxiété chez les patients ayant demandé un retour à la voie IV, la majorité de ces patients invoquant une perte d'efficacité donc une aggravation de l'activité de leur maladie avec la voie SC par rapport à la voie IV. Ce résultat est en accord avec les données actuelles de la littérature. Les comorbidités thymiques sont fréquentes chez les patients atteints de PR ; la prévalence de l'anxiété chez ces patients est estimée à 14 % (65) et les estimations de la prévalence de la dépression varient de 16,8 à 38,8 % selon la méthode de détermination des cas (66), ce qui est considérablement plus élevé que dans la population générale. Les altérations de la santé mentale peuvent également avoir un impact sur l'évaluation de l'activité de la maladie. Les personnes souffrant de PR et d'anxiété ou de dépression évaluent souvent l'activité

de leur maladie à un niveau plus élevé que leurs médecins (67). De plus il a été étudié et démontré que l'anxiété anticipatoire concernant la douleur affecte des systèmes neurochimiques notamment le système cholecystokinergique qui facilite la transmission du message douloureux (68). Or le contexte de notre étude était particulièrement anxiogène et dépressogène. La pandémie de COVID19 et le confinement mis en place en réponse à la situation sanitaire ont en effet créé un environnement inédit responsable notamment une majoration importante des taux d'anxiété et de dépression dans la population générale dans le monde (69). Ceci s'explique d'abord par la peur, pour soi ou pour ses proches, d'être infecté par un virus aux conséquences potentiellement graves, très méconnu et contagieux, puis par la crainte des conséquences économiques, personnelles ou sociétales. Les mesures de restrictions de déplacement ont ajouté à cela une modification importante du rythme de vie, un isolement social considérable et favorisé un manque d'activité physique qui sont des éléments participant à l'état de santé mental d'un individu (42,70–73). Nous avons en effet retrouvé un score moyen d'anxiété important à 6 mois du changement de voie d'administration du traitement de nos patients, alors que le monde se trouvait toujours dans un contexte sanitaire instable. La dépression est le seul élément statistiquement significativement plus important chez les patients ayant souhaité un retour à la voie intraveineuse par rapport aux patients ayant poursuivi la voie SC. L'étude de facteurs potentiellement associés à un souhait de retour à la voie IV (en raison d'une aggravation objectivée sur le score DAS28) a été réalisée pour l'abatacept dans l'étude menée par Regia et al. Ils n'ont pas retrouvé de facteur associé parmi les caractéristiques démographiques, celles de la PR et de son traitement actuel et passé, la consommation tabagique, l'IMC et le score d'activité initial à l'inclusion. Ils n'ont pas analysé le statut thymique ni l'activité physique comme dans notre étude.

Une étude semblable à la nôtre a été menée en Angleterre dans le même contexte sanitaire de pandémie de COVID19 et retrouve des similitudes. En effet, dans cette étude de petit effectif la majorité des patients ont aussi souhaité un retour à la voie intraveineuse après relais de la voie IV à SC : parmi les 32 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (18 TCZ, 14 ABA) ayant fait un relais de la voie IV à SC, 77 % (10/13) des patients traités par abatacept et 88 % (14/16) des patients traités par tocilizumab ont souhaité un retour à la voie IV à 3 mois du changement de voie

d'administration. Le motif majoritairement rapporté était également une aggravation de l'activité de la PR; 6/10 patients traités par abatacept et 7/14 patients traités par tocilizumab ont souhaité un retour à la voie IV invoquant une perte d'efficacité (les autres invoquant une préférence personnelle par commodité). Ces résultats sont semblables aux nôtres, bien que notre analyse s'est tenue un peu plus à distance du changement de voie d'administration (6 mois). En revanche ils n'ont pas étudié l'impact sur du changement de voie sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde pour mettre en évidence un possible effet nocebo (74).

Nous comptons dans notre étude 15 % de patients perdus de vue à l'occasion du changement de voie d'administration. Dans les études de vraie vie européennes ou japonaises réalisées citées précédemment, ce phénomène n'était pas décrit, mais elles ont été menées dans des conditions bien différentes de celles de la pandémie. Ce taux d'importance notable est un point faible de notre étude, nous ignorons l'évolution de l'activité de la maladie de ces patients ce qui constitue un biais d'analyse important à souligner.

Notre étude enrichit l'expérience sur l'utilisation en vraie vie dans la polyarthrite rhumatoïde des deux différentes voies d'administration du tocilizumab et de l'abatacept, peu étudiée en Europe pour l'instant. Nous avons étudié à la fois le maintien d'efficacité, la proportion de patient souhaitant un retour à l'IV et les facteurs associés à ces deux éléments ce qui permet une analyse très complète de la situation. C'est la première étude à mettre en évidence un effet nocebo entre deux voies d'administrations pour une même molécule. La situation sanitaire a permis une situation inédite de « switch » de voie d'administration de la quasi-totalité des patients d'un centre. Toutefois nous ignorons pourquoi ces patients étaient initialement traités par voie intraveineuse et non sous-cutanée déjà. Si cette situation initiale était justifiée par le médecin ou le patient elle a également pu biaiser l'évolution à 6 mois et les demandes de retour à la voie IV. De plus ce contexte de pandémie mondiale a forcément été un facteur environnemental confondant. Notre étude manque probablement de puissance par son faible effectif de patient dû à son caractère mono centrique. Il aurait également pu être intéressant d'évaluer plus précocement nos patients à 3 mois par exemple pour juger de la cinétique de la

perte d'efficacité chez les patients objectivement aggravés. Cela n'a toutefois pas été réalisable en raison d'un nombre de données manquantes trop important.

Finalement la perte d'efficacité dans 20% des cas et la perte de vue de 15% des patients traités par ABA ou TCZ IV dans notre centre nous conduiraient sûrement à ne pas recommander une conduite à tenir similaire à l'occasion d'un nouveau confinement.

V. CONCLUSION

Notre étude prospective, mono centrique, observationnelle, a été menée pour évaluer l'impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde du changement de voie d'administration du tocilizumab et de l'abatacept au cours du premier confinement dû à la pandémie de COVID19 en France. Près de 20 % des patients ont présenté une aggravation significative de l'activité de la PR lors du changement de voie d'administration du TCZ et de l'ABA au cours du 1er confinement dû à la pandémie COVID19. Toutefois, la grande majorité des patients (77,4 %) a souhaité un retour à la voie intraveineuse. Cet effet nocebo est associé à des scores de dépression et d'anxiété plus élevés. Nous notons également une tendance à l'aggravation modérée (Δ DAS 28 > 0,6) plus importante pour le traitement par abatacept par rapport au tocilizumab. Quinze pourcents des patients ont été perdus de vue à l'occasion de ce changement.

VI. TABLEAUX ET FIGURES

Figure 3 : DAS 28 définition et calcul

Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28)

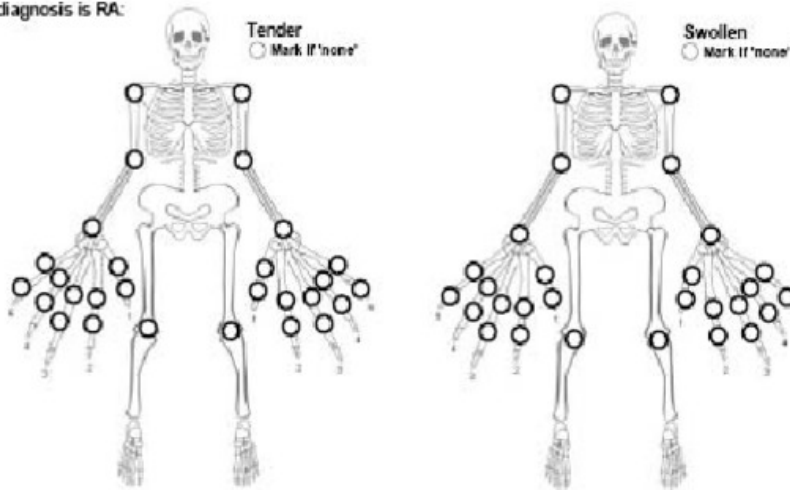
Patient global assessment

Considering all the ways in which illness and health may affect you at this time, please indicate below how you are doing:

VERY WELL |-----| VERY POORLY

FOR PROVIDER USE ONLY

If diagnosis is RA:



VAS (0-100)

28TJC

28SJC

ESR

DAS28

$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{28\text{TJC}} + 0.28 \cdot \sqrt{28\text{SJC}} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}/\text{CRP}) + 0.014 \cdot \text{VAS}$$

How to calculate a DAS28 score:

1. Ask the patient to make a vertical mark on a 100 mm Visual Analog Scale (VAS) corresponding to their general health or global disease activity. Using a ruler, measure from the left-hand side in mm. Note: DAS28 calculations may be performed without a VAS measurement.
2. Perform a swollen and tender joint examination on your patient. Add all of the swollen and tender joints and record the totals in the appropriate boxes.
3. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) should be measured (in mm/hour). Note: C-reactive protein (CRP) levels may be used as a substitute for an ESR.
4. Plug the appropriate values into the formula (many online calculators are available including <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/dasculators.html>).
5. If using CRP instead of ESR or calculating a score from only 3 variables please see <http://www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl/> for the appropriate formula.

Interpretation:

- The DAS28 provides you with a number on a scale from 0 to 10 indicating current RA disease activity.
- Remission: $\text{DAS28} \leq 2.6$
- Low Disease activity: $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$
- Moderate Disease Activity: $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$
- High Disease Activity: $\text{DAS28} > 5.1$

Adapted from: DAS-Score.nl. Available at <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>. Accessed April 15, 2010.

Figure 4 : Questionnaires remis aux patients au cours de l'étude :

Questionnaire FLARE

Auto-questionnaire FLARE

Information préalable au remplissage du questionnaire: Ce questionnaire a été créé de telle manière qu'il peut soit être rempli par le patient seul, soit par le médecin qui recueille les réponses aux questions posées

Durant les 3 derniers mois (ou depuis la dernière consultation), veuillez indiquer jusqu'à quel point les affirmations ci-dessous sont vraies pour vous (merci d'entourer le chiffre correspondant)

1 - Vous avez constaté l'apparition ou l'aggravation d'un dérouillage matinal articulaire pendant plusieurs jours de suite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Vous avez constaté l'apparition ou l'aggravation de douleurs d'une ou plusieurs articulations pendant plusieurs jours de suite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Vous avez constaté l'apparition ou l'aggravation du gonflement d'une ou plusieurs articulations pendant plusieurs jours de suite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Vous avez constaté l'apparition ou l'aggravation de réveils plusieurs nuits de suite à cause des douleurs de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Vous pensez que votre polyarthrite s'est aggravée de façon nette pendant plusieurs jours de suite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Vous avez augmenté vos prises de médicaments contre la douleur (antalgiques ou anti-inflammatoires) pendant plusieurs jours de suite (Si vous ne prenez aucun médicament contre la douleur, cochez « 0 »)					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Vous avez augmenté vos prises de cortisone pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite (Si vous ne prenez pas de cortisone, cochez « 0 »)					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 - Vous vous êtes senti(e) très fatigué(e) pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 - Vous avez été tellement limité(e) que vous ne pouviez « plus rien faire » pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 - Vous vous êtes senti plus irritable pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 - Vous avez ressenti une baisse de moral pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 - Vous avez eu envie de vous replier sur vous-même ou de vous isoler pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 - Vous avez ressenti un plus grand besoin d'aide pendant plusieurs jours de suite du fait de votre polyarthrite					
Tout à fait vrai	Vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Faux	Tout à fait faux
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLARE, Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis.					

Berthelot et al. « A Tool to Identify Recent or Present Rheumatoid Arthritis Flare from Both Patient and Physician Perspectives: The 'FLARE' Instrument ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 71, n° 7 (juillet 2012): 1110-16. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150656>

Figure 5 : Questionnaire RAID

Effets de la polyarthrite rhumatoïde Questionnaire RAID
--

1. Douleur

Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux la douleur que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours à cause de votre polyarthrite rhumatoïde.

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur extrême
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------

2. Déficience fonctionnelle

Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux les difficultés que vous avez éprouvées à faire vos activités quotidiennes au cours des 7 derniers jours à cause de votre polyarthrite rhumatoïde.

Aucune difficulté	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Difficulté extrême
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

3. Fatigue

Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux le niveau de fatigue que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours à cause de votre polyarthrite rhumatoïde.

Aucune fatigue	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Épuisement total
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

4. Sommeil

Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux les troubles du sommeil que vous avez éprouvés au cours des 7 derniers jours à cause de votre polyarthrite rhumatoïde.

Aucune difficulté	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Difficulté extrême
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

5. Bien-être physique

En considérant votre arthrite dans son ensemble, comment évalueriez-vous votre niveau de bien-être physique des 7 derniers jours? Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux votre niveau de bien-être physique.

Très bon	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Très mauvais
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

6. Bien-être émotionnel

En considérant votre arthrite dans son ensemble, comment évalueriez-vous votre niveau de bien-être émotionnel des 7 derniers jours? Veillez encercler le nombre qui décrit le mieux votre niveau de bien-être émotionnel.

Très bon	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Très mauvais
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

7. Adaptation

En considérant votre arthrite dans son ensemble, comment vous êtes-vous adapté(e) (débrouillé[e], organisé[e], comment avez-vous composé avec elle) au cours des 7 derniers jours?

Très bien	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Très mal
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------

Figure 6 : Questionnaire RICCI&GAGNON

(A) COMPORTEMENTS SÉDENTAIRES	POINTS					SCORES	
	1	2	3	4	5		
Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc) ?	+ de 5 h	4 à 5 h	3 à 4 h	2 à 3 h	Moins de 2h		
Total (A)							
(B) ACTIVITÉS PHYSIQUES DE LOISIRS (DONT SPORTS)	1	2	3	4	5	SCORES	
	Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non				Oui	
	A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois / mois	1 fois / semaine	2 fois / semaine	3 fois / semaine	4 fois / semaine	
	Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60min	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.	1	2	3	4	5		
Total (B)							
(C) ACTIVITÉS PHYSIQUES QUOTIDIENNES	1	2	3	4	5	SCORES	
	Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère	Modérée	Moyenne	Intense	Très intense	
	En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ?	Moins de 2 h	3 à 4 h	5 à 6 h	7 à 9 h	Plus de 10 h	
	Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60min	
	Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2	3 à 5	6 à 10	11 à 15	Plus de 16	
Total (C)							
Total (A) + (B) + (C)							

Questionnaire Ricci & Gagnon - novembre 2016

https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf

Figure 7 : Questionnaire HAD

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- | | |
|---|---|
| <p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0 | <p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3 |
| <p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3 | <p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0 |
| <p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0 | <p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0 |
| <p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3 | <p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3 |
| <p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0 | <p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0 |
| <p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0 | <p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3 |
| <p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3 | |
| <p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0 | |

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. déc 2012;8(6):334-41.
2. Pincus T, Sokka T. Mortality in rheumatic diseases: introduction. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl 51):S1-4.
3. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* [Internet]. janv 2013 [cité 12 juill 2021];80(1):29-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X12000267>
4. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
5. Qu'est-ce qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR) ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>
6. Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 oct 2005 [cité 12 juill 2021];64(10):1427-30. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2004.029199>
7. feuille_de_route_-_prise_en_charge_de_la_polyarthrite_rhumatoide.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/feuille_de_route_-_prise_en_charge_de_la_polyarthrite_rhumatoide.pdf
8. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 7 juin 2011;7(7):391-8.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. sept 2010;69(9):1580-8.
10. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 18 août 2021];81(4):303-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833014001148>
11. Combe B. Critères composites de suivi d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr* [Internet]. févr 2010 [cité 18 août 2021];77(1):17-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622709000125>
12. Gaujoux-Viala C. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 20 août 2021];84(4):343-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878622717300784>

13. Johnson TM, Register KA, Schmidt CM, O'Dell JR, Mikuls TR, Michaud K, et al. Correlation of the Multi-Biomarker Disease Activity Score With Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* nov 2019;71(11):1459-72.
14. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):954-60.
15. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* avr 1994;37(4):470-5.
16. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):44-8.
17. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):38-43.
18. CT-18836_ILARIS_MSA_PIC_EI_AvisDef_CT18836.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18836_ILARIS_MSA_PIC_EI_AvisDef_CT18836.pdf
19. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
20. CT-13696_ROACTEMRA_SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13696_ROACTEMRA%20SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf
21. orenca_pic_ins_avis2modifie16122013_ct12730.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-12/orencia_pic_ins_avis2modifie16122013_ct12730.pdf
22. CT-14105_ORENCIA_PIS_NE_AvisPostObs_CT14105.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14105_ORENCIA_PIS_NE_AvisPostObs_CT14105.pdf
23. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Efficacité - ACQUIRE study Phase III ABA Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* [Internet]. oct 2011 [cité 12 févr 2021];63(10):2854-64. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30463>
24. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* nov

2014;66(11):1653-61.

25. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):69-74.
26. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis* [Internet]. janv 2016 [cité 24 févr 2021];75(1):68-74. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-207281>
27. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III TOCI Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. mars 2014 [cité 12 févr 2021];66(3):344-54. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22110>
28. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. ACCOMPAGNY Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res.* mai 2013;65(5):718-28.
29. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. ALLOW study Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase Iiib ALLOW study). *Ann Rheum Dis.* janv 2012;71(1):38-44.
30. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, et al. ATTUNE study : Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):857-61.
31. Reggia R, Franceschini F, Tincani A, Cavazzana I. Switching from intravenous to subcutaneous formulation of abatacept: a single-center Italian experience on efficacy and safety. *J Rheumatol.* févr 2015;42(2):193-5.
32. Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N, et al. Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. oct 2015 [cité 24 févr 2021];67(10):1354-62. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22598>
33. Darloy J, Segaud N, Salmon J-H, Eschard J-P, Goëb V, Deprez X, et al. Tocilizumab Effectiveness After Switching from Intravenous to Subcutaneous Route in Patients with Rheumatoid Arthritis: The RoSwitch Study. *Rheumatol Ther.* mars 2019;6(1):61-75.
34. Iwamoto N, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, et al. Evaluation of switching from intravenous to subcutaneous formulation of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* sept 2016;26(5):662-6.

35. D'Agostino M-A, Alten R, Mysler E, Le Bars M, Ye J, Murthy B, et al. Body mass index and clinical response to intravenous or subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* déc 2017;36(12):2655-65.
36. Desplats M, Pascart T, Jelin G, Norberciak L, Philippe P, Houvenagel E, et al. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol.* juin 2017;36(6):1395-400.
37. Machin AR, Babatunde O, Haththotuwa R, Scott I, Blagojevic-Bucknall M, Corp N, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* mai 2020;39(5):1471-82.
38. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. Lien entre depression et activité de la PR 2013 : The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology [Internet].* oct 2013 [cité 1 août 2021];52(10):1785-94. Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/1791600/The>
39. Caputo EL, Reichert FF. Studies of Physical Activity and COVID-19 During the Pandemic: A Scoping Review. *J Phys Act Health.* 3 nov 2020;17(12):1275-84.
40. Beck F, Mutz M, Engels ES, Reimers AK. Changes in Physical Activity during the COVID-19 Pandemic—An Analysis of Differences Based on Mitigation Policies and Incidence Values in the Federal States of Germany. *Sports [Internet].* 15 juill 2021 [cité 27 sept 2021];9(7):102. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8309874/>
41. Faulkner J, O'Brien WJ, McGrane B, Wadsworth D, Batten J, Askew CD, et al. Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: A multi-country cross-sectional analysis. *J Sci Med Sport.* avr 2021;24(4):320-6.
42. Duncan GE, Avery AR, Seto E, Tsang S. Perceived change in physical activity levels and mental health during COVID-19: Findings among adult twin pairs. *PLoS ONE [Internet].* 13 août 2020 [cité 27 sept 2021];15(8):e0237695. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425865/>
43. Deschasaux-Tanguy M, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Edelenyi FS de, Allès B, Andreeva VA, et al. Diet and physical activity during the COVID-19 lockdown period (March-May 2020): results from the French NutriNet-Santé cohort study [Internet]. 2020 juin [cité 27 sept 2021] p. 2020.06.04.20121855. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.04.20121855v1>
44. Qin F, Song Y, Nassis GP, Zhao L, Dong Y, Zhao C, et al. Physical Activity, Screen Time, and Emotional Well-Being during the 2019 Novel Coronavirus Outbreak in China. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* juill 2020 [cité 27 sept 2021];17(14):5170. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399902/>
45. Đogaš Z, Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Demirović S, Madirazza K, Valić M, et al.

The effect of COVID-19 lockdown on lifestyle and mood in Croatian general population: a cross-sectional study. *Croat Med J* [Internet]. août 2020 [cité 27 sept 2021];61(4):309-18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7480750/>

46. Bourdas DI, Zacharakis ED. Evolution of changes in physical activity over lockdown time: Physical activity datasets of four independent adult sample groups corresponding to each of the last four of the six COVID-19 lockdown weeks in Greece. *Data Brief* [Internet]. 11 sept 2020 [cité 27 sept 2021];32:106301. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483084/>
47. Balanzá-Martínez V, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T, Atienza-Carbonell B, Rosa AR, Mota JC, et al. The assessment of lifestyle changes during the COVID-19 pandemic using a multidimensional scale. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021];14(1):16-26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456305/>
48. Salman D, Beaney T, E Robb C, de Jager Loots CA, Giannakopoulou P, Udeh-Momoh CT, et al. Impact of social restrictions during the COVID-19 pandemic on the physical activity levels of adults aged 50-92 years: a baseline survey of the CHARIOT COVID-19 Rapid Response prospective cohort study. *BMJ Open*. 25 août 2021;11(8):e050680.
49. Catucci A, Scognamiglio U, Rossi L. Lifestyle Changes Related to Eating Habits, Physical Activity, and Weight Status During COVID-19 Quarantine in Italy and Some European Countries. *Front Nutr*. 2021;8:718877.
50. Osthoff A-KR, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 1 août 2021];77(9):1251-60. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/77/9/1251>
51. Aouad K, Gaudin P, Vittecoq O, Morel J, Berthelot J-M, Senbel E, et al. Cut-off value to identify a flare using the Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) questionnaire: analysis of the TOSCA study. *Rheumatol Oxf Engl*. 31 mars 2021;keab261.
52. Fautrel B, Morel J, Berthelot J-M, Constantin A, De Bandt M, Gaudin P, et al. Validation of FLARE-RA, a Self-Administered Tool to Detect Recent or Current Rheumatoid Arthritis Flare. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. févr 2017;69(2):309-19.
53. Definition and construct validation of clinically relevant cutoffs on the Flare Assessment in Rheumatoid Arthritis (FLARE-RA) questionnaire - PubMed [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526593/>
54. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. juin 2011;70(6):935-42.
55. outil__echelle_had.pdf [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf

56. Monti S, Breda S, Grosso V, Todoerti M, Montecucco C, Caporali R. Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Abatacept: Different Results in a Series of 21 Patients. *J Rheumatol.* oct 2015;42(10):1993-4.
57. Atsumi T, Fujio K, Yamaoka K, Tomobe M, Kuroyanagi K, Kameda H. Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol.* sept 2018;28(5):780-8.
58. McInnes IB, Ferraccioli G, D'Agostino M-A, Le Bars M, Banerjee S, Ahmad HA, et al. Body mass index and treatment response to subcutaneous abatacept in patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of a phase III trial. *RMD Open.* 2019;5(1):e000934.
59. Effets indésirables - « effet nocebo » [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/66-pharmacologie/medicaments-alternatifs/placebo/161-toxicite-effet-nocebo>
60. Horsfall L. The Nocebo Effect. *SAAD Dig.* janv 2016;32:55-7.
61. Manai M, van Middendorp H, Veldhuijzen DS, Huizinga TWJ, Evers AWM. How to prevent, minimize, or extinguish nocebo effects in pain: a narrative review on mechanisms, predictors, and interventions. *Pain Rep.* juin 2019;4(3):e699.
62. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 17 mars 2016 [cité 28 sept 2021];4(2):e00208. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804316/>
63. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* oct 2007;20(5):435-9.
64. Bagarić B, Jokić-Begić N, Sangster Jokić C. The Nocebo Effect: A Review of Contemporary Experimental Research. *Int J Behav Med.* 17 août 2021;
65. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2012 [cité 1 août 2021];12(1):6. Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-12-6>
66. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 1 déc 2013 [cité 1 août 2021];52(12):2136-48. Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket169>
67. Duarte C, Ferreira R, Batista S, Medeiros C, Sousa J, Eugenio G, et al. Evaluation différente de l'activité de la maladie par patients VS médecins influencé par anxiété et depression : SAT0065 Pain and Anxiety are the Major Predictors of Discrepancies Between Patients' and Physicians' Perception of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. juin 2015 [cité 1 août 2021];74(Suppl 2):671.3-672. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-eular.4266>

68. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* oct 2007;20(5):435-9.
69. Sonza A, da Cunha de Sá-Caputo D, Sartorio A, Tamini S, Seixas A, Sanudo B, et al. COVID-19 Lockdown and the Behavior Change on Physical Exercise, Pain and Psychological Well-Being: An International Multicentric Study. *Int J Environ Res Public Health.* 6 avr 2021;18(7):3810.
70. Neurobiological alterations induced by exercise and their impact on depressive disorders [corrected] - PubMed [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21283646/>
71. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 30 août 2021];5(9):739-46. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(18\)30227-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(18)30227-X/abstract)
72. Ströhle A, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Feller C, Heinz A, et al. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1 août 2009 [cité 30 août 2021];43(12):1013-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002239560900048X>
73. Violant-Holz V, Gallego-Jiménez MG, González-González CS, Muñoz-Violant S, Rodríguez MJ, Sansano-Nadal O, et al. Psychological Health and Physical Activity Levels during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 15 déc 2020;17(24):E9419.
74. Gupta R, Shipa M, Yeoh S-A, Buck P, Ehrenstein MR. An unfavourable outcome following switching intravenous abatacept and tocilizumab to subcutaneous forms during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 févr 2021;60(2):977-9.

Liste des abréviations

ABA : abatacept

TCZ : tocilizumab

ACR : American College of Rheumatology

ALD : Affection Longue Durée

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

bDMARDs : biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

bsDMARDs : biosimilaires de biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COVID19 : Coronavirus 2019

csDMARDs : conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Echelle visuelle analogique

IPD : Articulation interphalangiennes distales

IPP : Articulations interphalangiennes proximales

MCP : Articulations métacarpophalangiennes

MTP : Articulations métatarso-phalangiennes

MTX : METHOTREXATE

PR : Polyarthrite rhumatoïde

Ttt : Traitement(s)

VS : Versus

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



RESUME DE LA THESE

Introduction

Parmi les traitements de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le tocilizumab (TCZ) et l'abatacept (ABA) peuvent être administrés par voie intraveineuse (IV) ou par voie sous-cutanée (SC). Le passage de la voie IV à la voie SC a été proposé à tous les patients de notre centre au 1er confinement dû à la pandémie de COVID19 en France. Nous avons évalué l'impact du changement de voie d'administration du TCZ et de l'ABA sur l'activité de la PR et les facteurs associés au retour à la voie IV.

Matériels et méthodes

Étude prospective, observationnelle, mono centrique. Critères d'inclusion : adulte \geq 18 ans, PR (critères ACR/EULAR 2010) traitée par TCZ ou ABA à dose stable \geq 3 mois, ayant changé de voie d'administration (IV à SC) entre le 16/03 et le 17/04/2020. Collecte de données initiales (M0) puis à 6 mois (M6) : démographiques, caractéristiques de la PR, traitements en cours, activité de la PR (DAS28), et auto-questionnaires évaluant les poussées récentes, la qualité de vie, l'activité physique, l'anxiété et la dépression (FLARE, RAID, Ricci & Gagnon, HAD-A et HAD-D). Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec une variation du DAS28 (Δ DAS28) $>1,2$. Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de patients demandant un retour à l'IV et les facteurs associés. Analyses statistiques : tests du Chi2 pour les variables quantitatives et de Mann-Whitney pour les variables qualitatives. Analyse des facteurs indépendants associés par des analyses uni et multivariées avec régression logistique.

Résultats

Parmi les 78 patients à qui le changement de voie d'administration a été proposé, 13 ont décliné. Parmi les 67 patients inclus (47 TCZ et 20 ABA), 57 ont eu une visite de suivi à 6 mois (10 perdus de vue) avec un DAS28 disponible pour 51 d'entre eux. Les principales caractéristiques à l'inclusion étaient : femmes 81%, âge moyen 63 ans, durée moyenne de la maladie 16 ans, ACPA positifs 75.4%, DAS28 moyen $2,01 \pm 0,98$, traitement par TCZ ou ABA par voie SC par le passé 17%. A 6 mois, le Δ DAS28 était de $0,16 \pm 0,15$; 10/51 patients (19,6%) avaient un Δ DAS28 $>1,2$ (ABA: 5/18 [27,8%] et TCZ: 5/33 [15,2%], $p=0,296$) et 19/51 patients (37,3%) avaient un Δ DAS28 $>0,6$ (ABA : 11/18 [61,1%] et TCZ : 8/33 [24,2%], $p=0,015$). A 6 mois, 41/53 patients (77,4%) ont demandé un retour à l'IV (26 TCZ, 15 ABA). La proportion de patients avec un Δ DAS28 $>1,2$ et $>0,6$ dans le groupe retour à l'IV versus maintien de la voie SC était respectivement de 22,5% et 42,5% versus 11,1% et 22,2% ($p=0,4$). Le seul facteur associé à un retour à l'IV était la dépression (HAD-D 7 ± 5 vs $2,8 \pm 2,8$, $p=0,009$). L'anxiété est également plus fréquente (HAD-A $10,1 \pm 6,0$ vs $6,5 \pm 6,1$, $p=0,068$), dans le groupe retour IV que dans le groupe maintien SC.

Conclusion

Le passage à la forme SC du traitement de PR habituellement traitées en hôpital de jour par voie IV par TCZ ou ABA, dans le contexte du 1er confinement lié à la COVID-19, a entraîné la perte de vue de 15% des patients. Moins de 20% des patients ont présenté une aggravation significative de l'activité de la PR 6 mois après le changement de voie d'administration, tandis que la majorité (77,4 %) a demandé un retour à la voie IV. Cet effet nocebo était associé à des scores de dépression plus élevés

Mots Clés : abatacept, tocilizumab, voie d'administration, COVID19