



HAL
open science

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert

Wilfried Gerhard

► **To cite this version:**

Wilfried Gerhard. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732795

HAL Id: hal-01732795

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732795>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 19 Septembre 2014, sur un sujet dédié à :

**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE :
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES
ET
CONCEPT DU PATIENT-EXPERT**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Wilfried GERHARD**

né le 10 Novembre 1982 à Bar Le Duc (55)

Membres du Jury

Président :	Mme le professeur Chantal FINANCE,	Immunologiste, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
Juges :	Dr Laura CONTRERAS, Mme Sonia TAGUETT, Mme Isabelle JOSSELIN,	Médecin-Rhumatologue, Laboratoire Abbvie, Rungis ARC senior Laboratoire Abbvie, Rungis Pharmacien d'officine, Bar Le Duc

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable de la filière Hôpital :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS :

À mon Président de thèse, Mme le Professeur Chantal FINANCE,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, et pour le temps que vous m'avez consacré tout au long de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon Directeur de thèse, Docteur Laura CONTRERAS,

Tu m'as fait le grand plaisir de diriger ce travail et je te remercie de la confiance que tu as bien voulu me témoigner. Pour ta précieuse aide et ton soutien lors la réalisation de ce travail; pour ton accueil, ta disponibilité et tes conseils. Trouve ici l'expression de ma très vive reconnaissance et de mon respect le plus profond.

À mes Juges,

Mme Sonia TAGUETT,

Véritable marraine professionnelle, tu m'as toujours prodigué d'excellents conseils sur mon orientation professionnelle et mes choix, je t'en remercie infiniment. Ton professionnalisme, ton expérience et ta passion sont un modèle pour tous.

Tu me fais l'honneur de juger mon travail, je te témoigne une nouvelle fois toute ma reconnaissance et ma sympathie.

Mme Isabelle JOSSELIN,

C'est un immense honneur de te compter parmi les membres de ce jury. Merci pour ta gentillesse, ta sympathie, ta présence constante tout au long de mes études et surtout ton soutien dans les périodes de concours. Ton énergie dans ce métier et la passion qui t'anime sont inspiratrices, bien au-delà du cadre de cette thèse.

Trouve ici le témoignage de ma plus profonde estime et ma sincère reconnaissance d'être là, devant toi, aujourd'hui.

Je dédie ce travail,

À mes parents,

Pour votre soutien sans faille, vos encouragements, pour avoir toujours cru en moi tout au long de ces années d'études. Vous m'avez toujours entouré et m'avez permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles, pour tout ce que vous m'avez apporté, MERCI.

Puisse ce travail être un des témoignages de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

À ma famille,

À ma grand-mère, pour sa tendresse, son affection et sa présence constante qui me réconfortent tout au long de ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À ma sœur, de notre enfance à notre colocation nancéenne, tu as toujours été et restera à mes côtés. Pour toutes mes sollicitations de massages, mes demandes d'hébergement barisien et pour mon rôle de futur tonton, je t'en remercie.

À mon frère, tous ces moments partagés et à partager encore et encore sont irremplaçables. Merci pour toutes nos parties en coopération et d'avoir fait de moi ton correcteur de DM de maths. Dans l'attente de te voir, peut-être un jour, porter également une toge.

Sans oublié, à mon grand-père, disparu trop vite. Je te sais toujours à mes côtés et ne t'oublie pas. Je te dois bien plus que cette thèse.

À Marion,

Sans qui cette thèse serait encore bien loin d'être finie, voire commencée. Sans m'attarder ici, merci de ton optimisme, de ta motivation, de ta confiance en moi qui parfois m'a fait défaut et pour toutes les attentions que tu m'apportes chaque jour depuis près de 7ans.

Merci de m'avoir poussé jusqu'au bout de ce travail dont toute la réussite t'es dédiée. Nous allons pouvoir profiter pleinement de notre vie parisienne.

Merci d'avoir contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

À mes amis de pharma,

Alain, Geoffrey, Julien, Laurent et vos moitiés, aujourd'hui 2 h de train nous séparent mais n'enlèvent rien à notre amitié, si ce n'est quelques soirées dégustation. Merci d'avoir rendu ces années d'études inoubliables et excellentes. Pour tous nos moments partagés, tous ceux à venir, et cette amitié qui nous unit, je vous remercie.

Max et Fanny, vous êtes présents à mes côtés dans cette vie parisienne. On a partagé beaucoup de choses de la Bretagne jusqu'à Beaune, merci pour cette amitié qui ne tardera pas à s'agrandir.

Marion G., pour s'être serrés les coudes en périodes d'examen et pour tes financiers à la framboise, merci.

Marie, pour nous avoir fait découvrir Madrid, les jeux de société et les pantalons « attrape-ratons laveurs », muchas gracias.

À toute l'équipe de la pharmacie de la gare de Bar le Duc,

Pour m'avoir si bien encadré durant mes différents stages de professionnalisation. Pour leur accueil et également leur soutien, merci.

À l'Abbvie team,

Pour son accueil et sa bonne humeur. Elle a créé une ambiance de travail détendue et agréable qui a été pour beaucoup dans la réussite de cette première mission dans l'industrie pharmaceutique. Je tiens donc à remercier chaleureusement toute la team qu'il m'a bien été difficile de quitter en mai dernier.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES	12
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE	16
1 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE.....	17
1.1 DEFINITION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR) ?	17
1.2 EPIDEMIOLOGIE.....	19
1.3 ETIOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	21
<i>1.3.1 Facteurs génétiques.....</i>	<i>21</i>
<i>1.3.2 Facteurs immunologiques.....</i>	<i>24</i>
<i>1.3.3 Facteurs hormonaux.....</i>	<i>25</i>
<i>1.3.4 Facteurs environnementaux</i>	<i>26</i>
<i>1.3.5 Facteurs psychologiques.....</i>	<i>28</i>
2 ASPECTS CLINIQUES.....	29
2.1 PHASE DEBUTANTE OU INITIALE	29
2.2 PHASE D'ETAT	31
<i>2.2.1 Atteintes articulaires.....</i>	<i>31</i>
<i>2.2.2 Atteintes tendineuses</i>	<i>39</i>
<i>2.2.3 Manifestations extra-articulaires</i>	<i>39</i>
3 DU DIAGNOSTIC AU PRONOSTIC	42
3.1 DIAGNOSTIC DE LA PR.....	42
<i>3.1.1 Tableau clinique.....</i>	<i>43</i>
<i>3.1.2 Examens biologiques</i>	<i>43</i>
<i>3.1.3 Examens radiologiques.....</i>	<i>47</i>
<i>3.1.4 Classification et critères diagnostiques de la PR.....</i>	<i>48</i>
<i>3.1.5 Problèmes rencontrés lors du diagnostic.....</i>	<i>50</i>

3.2 METHODES D'EVALUATION D'UNE PR	52
3.2.1 <i>Facteurs pronostics</i>	52
3.2.2 <i>Évaluation de l'activité de la PR</i>	53
3.2.3 <i>Interprétation de l'activité de la PR</i>	61
3.3 EVOLUTION D'UNE PR	63
3.3.1 <i>Modalités d'évolution</i>	63
3.3.2 <i>Impact socio-professionnel et familial</i>	64
3.3.3 <i>polyarthrite rhumatoïde et mortalité</i>	64
4 PHYSIOPATHOLOGIE	66
4.1 PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS ARTICULAIRES	66
4.1.1 <i>Étape d'initiation</i>	67
4.1.2 <i>Étape de recrutement cellulaire et d'inflammation</i>	69
4.1.3 <i>Étape de prolifération synoviale (pannus) et lésions ostéo-cartilagineuses</i>	80
4.1.4 <i>Étape de réparation articulaire</i>	81
4.2 PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS EXTRA-ARTICULAIRES	82
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES	83
1 PRINCIPES GENERAUX ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES	84
1.1 PRISE EN CHARGE	84
1.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT	85
1.2.1 <i>Selon l'indice HAQ</i>	85
1.2.2 <i>Selon l'indice DAS (critères EULAR)</i>	86
1.2.3 <i>Selon les critères ACR</i>	86
1.3 STRATEGIE THERAPEUTIQUE	87
1.3.1 <i>PR en phase débutante : Traitement de première intention et suivi</i>	89
1.3.2 <i>PR en phase d'état : Traitement et suivi</i>	90
1.3.3 <i>PR en phase de rémission : Traitement et suivi</i>	91
2 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA PR	92
2.1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	92
2.1.1 <i>Antalgiques</i>	92
2.1.2 <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>	93
2.1.3 <i>Glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens</i>	95
2.2 TRAITEMENTS DE FOND HORS BIOTHERAPIES	98
2.2.1 <i>Traitements de fond de première ligne</i>	99
2.2.2 <i>Autres traitements de fond</i>	105

2.3 TRAITEMENT DE FOND PAR LES BIOTHERAPIES	111
2.3.1 <i>Anti-TNF_{alpha}</i>	111
2.3.2 <i>Anakinra ou Kineret</i> [®]	119
2.3.3 <i>Autres biothérapies réservées au milieu hospitalier</i>	120
2.3.4 <i>Futures biothérapies</i>	126
2.4 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX PAR VOIE LOCALE	127
2.4.1 <i>Ponctions et infiltrations de corticoïdes</i>	127
2.4.2 <i>Synoviorthèses</i>	128
2.4.3 <i>Lavage articulaire</i>	128
3 TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	129
4 TRAITEMENTS PHYSIQUES, READAPTATION ET REEDUCATION.....	130
4.1 KINESITHERAPIE ET MASSAGES	130
4.2 ERGOTHERAPIE.....	131
4.3 ORTHESES	132
PARTIE 3 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT : VERS UN PATIENT-EXPERT .	134
1 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT	135
1.1 L'ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT	135
1.2 UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	135
1.3 INTERET D'UNE ETP.....	136
1.4 VERS UN PATIENT-EXPERT	137
1.5 INTERVENANTS.....	138
1.5.1 <i>Professionnels de santé</i>	138
1.5.2 <i>Associations de patients</i>	139
1.6 ÉTAPES DE LA DEMARCHE EDUCATIVE	139
1.6.1 <i>Diagnostic éducatif</i>	139
1.6.2 <i>Contrat d'éducation</i>	140
1.6.3 <i>Mise en œuvre de l'ETP</i>	141
1.6.4 <i>Évaluation</i>	141
1.7 UN PROCESSUS CONTINU	142
1.7.1 <i>ETP de suivi ou renforcement</i>	142
1.7.2 <i>ETP de suivi approfondi ou reprise</i>	143
1.8 LE RETARD FRANÇAIS DE L'ÉDUCATION THERAPEUTIQUE.....	143
2 ETP DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	144

2.1 DEMARCHES EDUCATIVES POUR PATIENTS POLYARTHRIQUES	144
2.2 OBJECTIFS EDUCATIFS	144
2.3 ROLE DU PHARMACIEN DANS L'ETP DU PATIENT POLYARTHRIQUE.....	146
2.3.1 <i>Pharmacien et ETP.....</i>	146
2.4 DESCRIPTION D'UN MODELE D'ETP – L'ÉCOLE DE LA PR DE GRENOBLE	149
2.4.1 <i>Mise en place du programme d'ETP</i>	150
2.4.2 <i>Recrutement des patients.....</i>	150
2.4.3 <i>L'École, une démarche de groupe</i>	150
2.4.4 <i>Suivi individualisé en hôpital de jour.....</i>	154
2.5 REVUE DE LA LITTERATURE, QUELLE EFFICACITE CHEZ LES PATIENTS POLYARTHRIQUES? ...	160
2.6 PERSPECTIVES D'EVOLUTION	161
2.6.1 <i>Développement de l'information.</i>	161
2.6.2 <i>Développement de la formation</i>	161
2.6.3 <i>Développement de la disponibilité.....</i>	162
2.6.4 <i>Développement de nouveaux outils, utilisation de nouveaux supports.....</i>	162
2.6.5 <i>Renforcer la coopération avec les associations de patients.</i>	163
3 ENQUETE DE LA SATISFACTION ET DE L'IMPACT RESSENTI PAR LES PATIENTS	
D'UNE ETP BASEE SUR LE PROGRAMME « APPRIVOISER »	166
3.1 MATERIEL ET METHODE.....	166
3.2 RESULTATS.....	167
3.3 CONCLUSION - DISCUSSION	169
CONCLUSION.....	170
BIBLIOGRAPHIE.....	172
WEBOGRAPHIE	181
ANNEXES	184

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : PRINCIPAUX FACTEURS GENETIQUES IMPLIQUES DANS LE DETERMINISME DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (SILMAN 1997).....	22
TABLEAU II : PRINCIPALES MANIFESTIONS EXTRA-ARTICULAIRE DE LA PR ET LEURS FREQUENCES (HAYEM 2012).....	40
TABLEAU III : LES PRINCIPAUX ANTICORPS RECHERCHES AVEC LEUR SPECIFICITE ET LEUR SENSIBILITE (SANY 2003)	45
TABLEAU IV : CRITERES REVISES DIAGNOSTIQUES POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1987 (BORGES, ET AL. 2009)	49
TABLEAU V : CRITERES DIAGNOSTIQUES ACR/EULAR 2010 D'UNE PR DEBUTANTE (ALETAHA, NEOGI ET SILMAN 2010) ..	50
TABLEAU VI : PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA PR (HAYEM 2012).....	51
TABLEAU VII : CLASSEMENT DES INDICES DE MESURE DE L'ACTIVITE - OMERACT (MENKES, ET AL. 2004).....	53
TABLEAU VIII : CLASSIFICATION DE STEINBROCKER (REMEDIOS 2005)	59
TABLEAU IX : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION D'IMMUNOSUPPESSEURS (COMBE 2006)	109
TABLEAU X : POSOLOGIE ET MODALITES DE PRISE DES ANTI-TNF- _{ALPHA} (CHEN, ET AL. 2006)	116
TABLEAU XI : PRINCIPALES SITUATIONS DES BIOTHERAPIES INDIQUEES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PR (CANTAGREL 2012)	126
TABLEAU XII : OBJECTIFS EDUCATIFS GLOBAUX DES PATIENTS POLYARTHRIQUES (LE LOET, ET AL. 2012).....	145
TABLEAU XIII : OBJECTIFS EDUCATIFS DE GESTION DE LA DOULEUR CHEZ DES PATIENTS POLYARTHRIQUES (LE LOET, ET AL. 2012)	145
TABLEAU XIV : COMPETENCES ESSENTIELLES DANS LA SECURITE DES BIOTHERAPIES (LE LOET, ET AL. 2012).....	146

LISTE DES FIGURES

FIGURE N° 1 : SCHEMA D'UNE ARTICULATION SAIN (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012).....	17
FIGURE N° 2 : ARTHRITE : INFLAMMATION D'UNE ARTICULATION (MEDIPEdia L'ENCYCLOPEDIE DES MALADIES 2014).....	18
FIGURE N° 3 : PATHOGENESE DE L'ARTHRITE RHUMATOÏDE (ERNEST, CHOY ET PANAYI 2001)	19
FIGURE N° 4 : PRESENTATION DE L'ANTIGENE PEPTIDIQUE AU LYMPHOCYTE T (PIROLI 2012).....	23
FIGURE N° 5 : ARTHROSYNOVITE DES INTER-PHALANGES PROXIMALES - DITE DOIGTS « EN FUSEAU » (CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATION 2014)	30
FIGURE N° 6 : TENOSYNOVITE DE L'EXTENSEUR ULNAIRE DU CARPE (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)	30
FIGURE N° 7 : TENOSYNOVITE DES FLECHISSEURS DES DOIGTS (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011).....	30
FIGURE N° 8 : TOPOGRAPHIE DES LESIONS DE LA PR COMPAREE A L'ARTHROSE (BESSETT, ET AL. 2004)	32
FIGURE N° 9 : PR : DEFORMATION DE LA MAIN EN "COUP DE VENT" CUBITAL (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011).....	33
FIGURE N° 10 : TROUBLE DE ROTATION A L'ENROULEMENT DES DOIGTS (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011).....	33
FIGURE N° 11 : MECANISMES DE DEFORMATION DES DOIGTS : A) BALANCE TENDINEUSE NORMALE ; B) DOIGT DIT « EN MAILLET » ; C): DOIGT DIT « EN COL DE CYGNE » ; D) DEFORMATION « EN BOUTONNIERE » (AFPRIC 2012)	34
FIGURE N° 12 : ATTEINTE DU " POUCE EN Z" (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)	35
FIGURE N° 13 : ATTEINTE DITE DU "POUCE ADDUCTUS" (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)	35
FIGURE N° 14 : DIFFERENTES ATTEINTES DITES EN « GRIFFES DES ORTEILS » (LA CLINIQUE DU PIED 2011)	36
FIGURE N° 15 : DEFORMATIONS DE L'ARTICULATION RADIO-CUBITALE (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011).....	36
FIGURE N° 16 : LUXATION DU CARPE DITE EN "DOS DE CHAMEAU" (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)	37
FIGURE N° 17 : TENOSYNOVITE IMPORTANTE DES EXTENSEURS (SANY 2003).....	39
FIGURE N° 18: RADIOGRAPHIES STANDARD AVEC EROSIONS DES PHALANGES, DEMINERALISATION EPIPHYSAIRE ET DEBUT DE PINCEMENT (CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATION 2014)	48
FIGURE N° 19 : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE : EVA (SFETD 2011)	55
FIGURE N° 20 : CALCUL DU SCORE DE DAS28 (GESPR & CRI 2007).....	56
FIGURE N° 21 : SCORE RADIOLOGIQUE DE SHARP (GESPR & CRI 2007).....	58
FIGURE N° 22 : ATLAS DE RADIOGRAPHIE POUR L'INDICE DE LARSEN (GESPR & CRI 2007)	59
FIGURE N° 23 : CRITERES REVISES DE REMISSION DE LA PR SELON L'ACR (GESPR & CRI 2007).....	61
FIGURE N° 24 : EVALUATION DE LA PR EN FONCTION DES DIFFERENTS INDICES (BOUADDI, ET AL. 2012)	62
FIGURE N° 25 : LES DIFFERENTES PHASES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (BENHAMOU ET FAUTREL 2009).....	67
FIGURE N° 26 : RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE DANS LA PHASE D'INITIATION DE LA PR (HUSSON, ET AL. 2003)	69
FIGURE N° 27 : MIGRATION CELLULAIRE DANS LA PR (SANY 2003)	70
FIGURE N° 28 : ACTEURS ET MECANISMES CELLULAIRES DE LA PR (HUSSON, ET AL. 2003)	71
FIGURE N° 29 : LES DIFFERENTES STIMULATIONS DES LYMPHOCYTES (HUSSON, ET AL. 2003).....	72
FIGURE N° 30 : ACTIVITES DU TNF _{ALPHA} (SANY 2003).....	77

FIGURE N° 31 : CONSEQUENCES DE L'ACTIVATION DES CELLULES PAR LE TNF _{ALPHA} (MENKES, ET AL. 2004)	77
FIGURE N° 32 : ROLES DU TNF _{ALPHA} ET DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LES LESIONS (SANY 2003).....	78
FIGURE N° 33 : ROLES DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LES MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA PR (SANY 2003)	78
FIGURE N° 34 : ROLE DU SYSTEME RANK-RANK LIGAND DANS LA MATURATION DES OSTEOCLASTES (BOYLE 2003)	81
FIGURE N° 35 : EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE EN FONCTION DU DAS28 (GESPR & CRI 2007)	86
FIGURE N° 36 : CRITERES DE REPONSE ACR 20 (GESPR & CRI 2007)	86
FIGURE N° 37 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA PR EN 2014 SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE (GAUJOUX-VIALAA, ET AL. 2014).....	88
FIGURE N° 38 : EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE (SANY 2003).....	97
FIGURE N° 39: SULFASALAZINE : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS (SANY 2003)	103
FIGURE N° 40 : LEFLUNOMIDE : EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS (SANY 2003)	105
FIGURE N° 41 : EXEMPLE D'EXERCICE DE CORRECTION DU GESTE EN ERGOTHERAPIE (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012)	131
FIGURE N° 42 : EXEMPLE D'ORTHESE POUR LA MAIN ET LE POIGNET RHUMATOÏDES (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012)	132
FIGURE N° 43 : COMPOSITION D'UN PROGRAMME ETP (HAS 2007)	139
FIGURE N° 44 : PROGRAMME DE L'ETP EN GROUPE DE L'ÉCOLE DE LA PR DE GRENOBLE (CHU DE GRENOBLE 2013)	151
FIGURE N° 45 : PROGRAMME D'EDUCATION DE LA DEMARCHE D'ETP.....	156
FIGURE N° 46 : LES 8 FAMILLES ABORDEES DU PORTFOLIO "APPRIVOISER" (D.R. BERTHOLON 2007)	157
FIGURE N° 47 : EXEMPLE DU PORTFOLIO "APPRIVOISER" (D.R. BERTHOLON 2007).....	158
FIGURE N° 48 : EVA DE LA SANTE PERÇUE PAR LE PATIENT DANS L'ENTRETIEN D'ETP (D.R. BERTHOLON 2007)	159
FIGURE N° 49 : SITE WEB ABBVIECARE : PARCOURS BON USAGE ANTI-TNFALPHA (ABBVIE 2008).....	162
FIGURE N° 50 : SITE WEB : SANOIA : MODULE DE PR (AIMSU 2014)	163
FIGURE N° 51 : EXTRAIT DU QUESTIONNAIRE DE L'ENQUETE EFFECTUEE AVEC LE SITE INTERNET SURVEYMONKEY (GERHARD 2014)	167

LISTE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ACAN	→	Anticorps Antinucléaire
ACR	→	<i>American College of Rheumatology</i>
ADN	→	Acide Désoxyribonucléique
AFLAR	→	Association Française de Lutte Anti Rhumatismale
AFP	→	Association Françaises des Polyarthrites
AFPRIC	→	Association des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires
AIMS	→	<i>Arthritis Impact Measurement Scale</i>
AINS	→	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	→	Autorisation de Mise sur le Marché
ANDAR	→	Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde
Anticorps anti-CCP	→	Anticorps Anti Peptide Cyclique Citrulliné
APS	→	Antipaludéens de Synthèse
ARA	→	<i>American Rheumatology Association</i>
ARS	→	Autorités Régionales de Santé
BCR	→	<i>B Cell Receptor</i>
BPCO	→	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CDAI	→	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CHU	→	Centre Hospitalier Universitaire
CMH	→	Complexe Majeur D'histocompatibilité
CNHIM	→	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
COX	→	enzyme Cyclo-Oxygénase
CP	→	Certolizumab-Pegol
CPA	→	Cellule Présentatrice D'antigène
CRI	→	Club des Rhumatismes Inflammatoires
CRP	→	Protéine C Réactive
CTLA-4	→	Antigène 4 Cytotoxique lié au Lymphocyte T
DAS	→	<i>Disease Activity Score</i>
DCART	→	<i>Disease Controlling Anti-Rheumatic Therapy</i>
DHEA	→	Déhydroépiandrostérone
DMARD	→	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
EBV	→	Virus d'Epstein-Barr
EMIR	→	Echelle de Mesure de l'Impact de la Polyarthrite Rhumatoïde
ETP	→	Education Thérapeutique du Patient
EULAR	→	<i>EUropean League Against Rheumatism</i>
EVA	→	Échelle Visuelle Analogique
EVS	→	Échelle Verbale Simple
FDA	→	<i>Food And Drug Administration</i>
FR	→	Facteur Rhumatoïde
GESPR	→	Groupe d'Experts Spécialisés dans la Polyarthrite Rhumatoïde
HAQ	→	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAS	→	Haute Autorité de Santé
HDJ	→	Hospitalisation De Jour
HLA	→	<i>Human Leukocyte Antigen</i>

IFSI	→	Institut de Formation aux Soins Infirmiers
IFN	→	Interféron
IL	→	Interleukine
IPP	→	Inhibiteur de la Pompe à Proton
IRM	→	Imagerie par Résonance Magnétique
LB	→	Lymphocytes B
Loi HPST	→	Loi Hôpital, Santé, Patients et Territoires
LT	→	Lymphocytes T
LTh	→	Lymphocyte T Helpers
MCP	→	Articulations Métacarpo-Phalangiennes
MTX	→	Méthotrexate
NAD	→	Nombre d'Articulations Douloureuses
NAG	→	Nombre d'Articulations Gonflées
NFS	→	Numération de la Formule Sanguine
NK	→	<i>Natural Killers</i>
NO	→	Monoxyde D'azote
NR	→	Nodules Rhumatoïdes
OMERACT	→	Conférence : <i>Outcome Measures In Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i>
OMS	→	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	→	<i>Platelet Activating Factor</i>
PEG	→	Polyéthylène Glycol
PGE2	→	Prostaglandine E2
PIH	→	Prescription Initiale Hospitalière
PN	→	Polynucléaires Neutrophiles
PR	→	Polyarthrite Rhumatoïde
PRS	→	Prescription Réservée Aux Spécialistes
RANK	→	<i>Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B</i>
ROR	→	Rubéole, Oreillons, Rougeole
SDAI	→	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SFETD	→	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SFR	→	Société Française de Rhumatologie
SMARD	→	<i>Symptom Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
SMR	→	Rapport Standardisé de Mortalité
TGF-β	→	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	→	<i>Tissue Inhibitor Of Métalloprotéase</i>
TK	→	Tyrosine Kinase
TLR	→	Récepteurs Toll-Like
TNF	→	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	→	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VS	→	Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a amorcé le XXIème siècle en lançant son programme « La Décennie des os et des articulations ». Ce projet visait à promouvoir la recherche et le renforcement des soins des pathologies musculo-squelettiques. Parmi les maladies concernées, on retrouve la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquemment rencontré. Elle fait partie des pathologies auto-immunes ainsi que des connectivites.

La PR est une maladie avec une hétérogénéité importante compliquant ainsi sa prise en charge thérapeutique. Il est possible de rencontrer des formes d'atteinte bénignes comme très agressives.

Deux aspects cliniques sont identifiables dans une PR et parfois simultanément. Dans la majorité des cas, la PR se définit en tant que rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées. Cette atteinte articulaire est susceptible d'entraîner ou non des déformations ou des destructions de l'articulation. L'autre aspect clinique de la PR est sa composante systémique qui engendre des atteintes extra-articulaires pouvant être importantes et parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient. En conséquence, l'évaluation de l'activité de la maladie et l'analyse des facteurs pronostics se révèlent des composantes importantes dans le choix de la stratégie thérapeutique personnalisée à adapter, afin de freiner la dégradation articulaire et le handicap fonctionnel ultérieur.

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué lors de cette dernière décennie avec notamment l'avènement des biomédicaments. Leur efficacité couplée à leur bonne tolérance permet d'établir de nouveaux objectifs et d'élaborer de nouvelles stratégies pour atteindre ces objectifs rapidement. Récemment, l'ACR (*American College of Rheumatology*) ainsi que l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) ont établi de nouvelles recommandations thérapeutiques afin d'obtenir une rémission dans les délais les plus courts. Ces dernières reposent, tout d'abord, sur l'utilisation des traitements de fond standards comme le méthotrexate, auxquels seront généralement associés des traitements symptomatiques. Une corticothérapie pourra également être envisagée dans les cas de poussées ou/et pour moduler l'activité de la maladie en attendant la pleine efficacité du traitement de fond. En l'absence de réponse thérapeutique après 3 mois de traitement par ces traitements conventionnels, le praticien pourra renforcer la prise en charge avec, notamment, la prescription de biomédicaments. Cette classe thérapeutique dispose d'un arsenal qui

s'enrichit rapidement (anti-TNF, anti-interleukine-1, anti-interleukine-6, anti-CD20, anti-cytotoxique T-lymphocyte antigène 4) et offre ainsi de nombreuses possibilités stratégiques, sous réserve d'une prescription adaptée et d'une vigilance accrue.

Cette avancée thérapeutique permet aujourd'hui d'améliorer considérablement le pronostic de la PR et de réduire ses conséquences comme l'invalidité, la dépendance et l'incapacité professionnelle. Toutefois, la PR requiert une prise en charge globale, médicale, physique, psychologique et socioprofessionnelle, dans le but d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie des patients. Cette démarche pluridisciplinaire est la base de l'intérêt de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Elle se définit comme étant l'aide proposée aux patients ainsi qu'à leur famille, voire à leur entourage, dans le but d'obtenir et d'entretenir des connaissances sur leur maladie, les traitements qui lui sont associés, de collaborer aux soins, de prendre en charge leur état de santé et de préserver voire d'améliorer leur qualité de vie (Ministère de la Santé 2007).

Dans ce contexte, le service de Rhumatologie du CHU de Grenoble a développé un projet intitulé l'École de la PR composé de programmes d'éducation collectifs et individualisés réalisés par une équipe pluridisciplinaire. Cette démarche est proposée à tous les patients polyarthritiques. L'instauration d'un programme adapté aux besoins de chacun vise à leur donner des compétences et une connaissance solide afin de le conduire vers une certaine expertise de leur maladie. Cette élévation au rang de « Patient-Expert » leur permettra ainsi de devenir l'acteur de leur propre prise en charge.

PARTIE 1 : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE

1 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE

1.1 DEFINITION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR) ?

Appelée par le passé polyarthrite chronique évolutive, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique. En d'autres termes, il s'agit d'une pathologie touchant les articulations, ayant pour point de départ une inflammation de la membrane qui va devenir persistante.

Les éléments constituant une articulation saine (Figure N° 1), sont les suivants : on retrouve notamment le cartilage qui recouvre les extrémités des os et des ligaments les reliant entre eux. Cet ensemble est enveloppé dans une capsule dont l'intérieur est tapissé par la membrane synoviale. Celle-ci est l'origine de la sécrétion de la synovie ou liquide synovial, dont le rôle est de lubrifier afin de faciliter les mouvements.

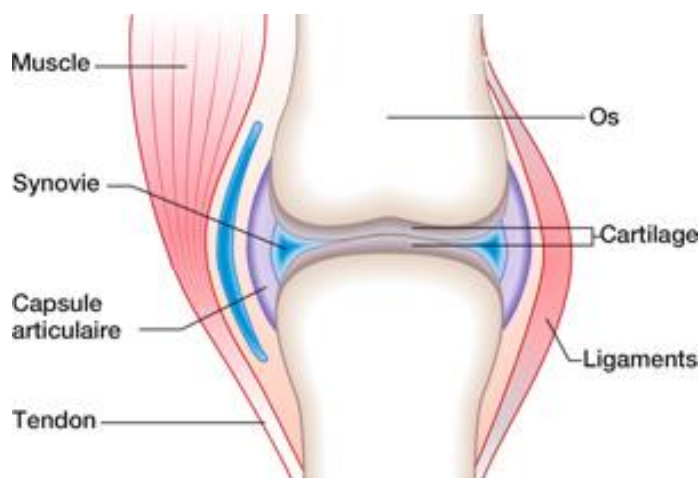


FIGURE N° 1 : SCHEMA D'UNE ARTICULATION SAIN (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012)

Le terme de « rhumatisme » est utilisé pour définir, d'une manière assez large, différentes affections osseuses, articulaires ou péri-articulaires. Sans être spécifiques aux articulations, les rhumatismes regroupent donc des affections qui touchent l'ensemble de l'appareil locomoteur.

Par abus de langage, ce terme est couramment employé pour désigner l'arthrose, qui est la maladie rhumatismale la plus fréquente et qui résulte de la dégénérescence du cartilage articulaire, due principalement au vieillissement.

Lorsque le rhumatisme affecte plus précisément le cartilage ou la membrane synoviale, le terme utilisé est alors « maladie articulaire » ou « arthropathie ».

Le mot arthrite (Figure N° 2) désigne toute inflammation d'une ou plusieurs articulations de l'organisme. Cette inflammation peut être aiguë, c'est-à-dire d'apparition brutale et d'évolution rapide, ou au contraire chronique.

Elle se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale (synovite) qui va sécréter de la synovie en quantité anormale et qui va s'accumuler dans l'articulation, et produire un épanchement de synovie. La synovite va engendrer un gonflement de l'articulation et la rendre douloureuse.

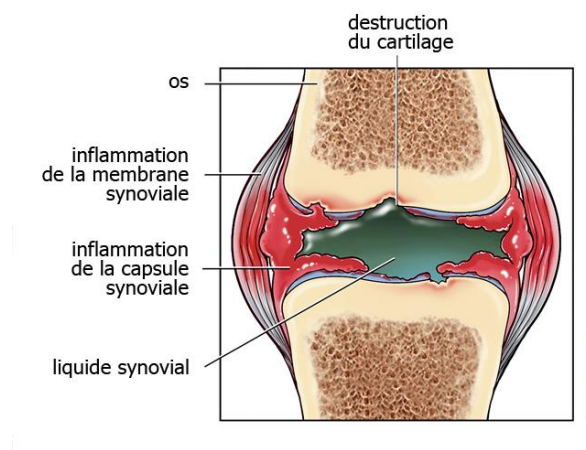


FIGURE N° 2 : ARTHRITE : INFLAMMATION D'UNE ARTICULATION (MEDIPEdia L'ENCYCLOPÉDIE DES MALADIES 2014)

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, ce phénomène se caractérise par la multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale provoquant ainsi son épaississement que l'on appelle pannus synovial.

En cas de persistance de l'inflammation, l'articulation subit des conséquences sur l'ensemble de sa structure (cartilage, os situé sous le cartilage) mais également sur son entourage (ligaments, tendons). Ainsi, les lésions du cartilage et des os surviennent lorsque le pannus synovial et les enzymes inflammatoires contenues dans le liquide se mettent à aggraver ces structures. Les tendons qui entourent l'articulation sont également touchés et participent, en l'absence de traitement, au développement des dégâts, puis des déformations articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (Figure N° 3).

La douleur et la gêne fonctionnelle qui caractérisent la polyarthrite rhumatoïde sont dues soit à l'inflammation, soit aux lésions résultant de l'inflammation.

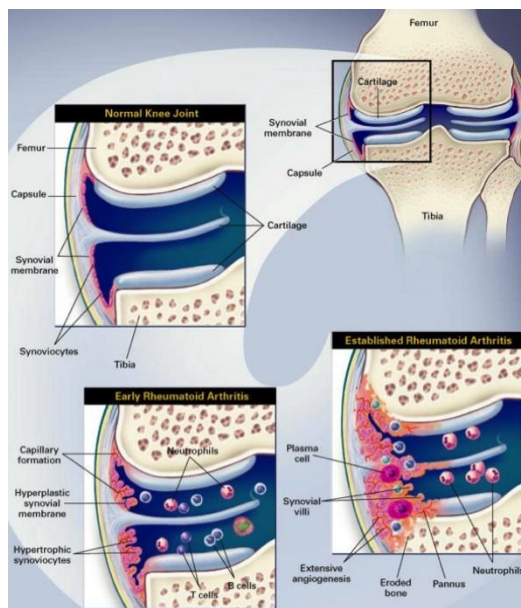


FIGURE N° 3 : PATHOGENESE DE L'ARTHRITE RHUMATOÏDE (ERNEST, CHOY ET PANAYI 2001)

Lorsqu'il est question de polyarthrite rhumatoïde, plusieurs articulations sont impactées. C'est pour cette raison que l'on utilise le terme « polyarthrite ».

La PR constitue la pathologie la plus fréquente dans le domaine des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle fait également partie des maladies systémiques, car les articulations ne sont pas les seuls éléments touchés, divers organes peuvent être également atteints.

Elle est aussi classée en tant que maladie auto-immune, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps. Dans les cas d'altération de ce système, comme au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations du patient sont susceptibles d'être reconnues comme étrangères et donc agressées.

1.2 EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques de la PR sont confrontées à de nombreuses difficultés et les résultats obtenus sont généralement variables pour de nombreuses raisons : la PR est une affection hétérogène et cette pathologie ne dispose d'aucun test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour confirmer le diagnostic à sa phase précoce.

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle est présente dans le monde entier. Des études peuvent laisser apparaître des

prévalences¹ surélevées, l'hypothèse repose sur le fait qu'elles incluaient, à défaut d'authentiques PR, des rhumatismes inflammatoires transitoires résorbables spontanément après quelques années.

On constate de grandes variations selon les pays et les ethnies (Saraux, Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde 2000) :

Chez la population adulte, une prévalence de 0.8% a été relevée en Europe du Nord et en Amérique du Nord, contrairement à l'Asie qui enregistre des valeurs entre 0.3 et 0.8%. La fréquence est nettement plus importante dans les régions d'Afrique du Sud, où pour certaines ethnies africaines, celle-ci s'élève à 3.3%. Cette valeur est uniquement valable pour les zones urbaines car la polyarthrite rhumatoïde est une pathologie rarissime dans les milieux ruraux. Pour la population chinoise, la PR est rare à la fois en milieu rural et urbain.

Les plus forts taux se retrouvent dans les populations où le taux de consanguinité l'est également, c'est le cas des Indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %).

En ce qui concerne la France, avec 150 000 cas estimés en France, la PR atteint environ 0,3 % de la population.

On constate une survenue aussi bien chez le sujet âgé que chez l'enfant mais la moyenne d'âge se situe surtout entre 35 et 55 ans. Dans ce même intervalle, 75% des patients sont des femmes, mais ce pourcentage a tendance à s'atténuer progressivement au-delà de 70 ans.

Diverses études ont cherché à mesurer l'incidence² de la PR, mais pour des raisons méthodologiques, les résultats obtenus varient de 20 à 140/100.000 (Sany 2003) (Combe 2007). L'incidence habituellement retenue est de 20 à 40 pour 100.000 aux USA. Selon les derniers chiffres issus des recommandations de l'HAS, l'incidence en France est relativement faible : 8,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en suivant les critères ARA 1987 (HAS 2007).

1 Nombre de cas de maladies présent à un moment donné dans une population

2 Nombre de nouveaux cas de la maladie sur 100 000 personnes par an

1.3 ETIOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde est, à l'image d'autres maladies auto-immunes, une maladie multifactorielle.

En effet, Il semblerait que la PR ne soit pas la conséquence d'une cause unique, mais plus vraisemblablement que plusieurs facteurs présents en même temps chez un même patient en soient responsables. Ces facteurs sont tout aussi bien environnementaux qu'intrinsèques au patient (facteur génétique, trouble hormonal, infection virale, trouble psychologique, facteur alimentaire...). Ainsi, l'interaction de plusieurs de ces facteurs pourrait être à l'origine du déclenchement de la maladie.

Le ou les antigènes à l'origine du déclenchement de la PR restent incertains en dépit des nombreuses recherches réalisées sur ce sujet. Ce trouble immunitaire pourrait être le résultat de la présence d'antigènes dits « endogènes » (le collagène, la glycoprotéine 39 du cartilage ou bien encore des facteurs rhumatoïdes) ou d'autres dits « exogènes » (protéines de chocs thermiques, agents infectieux, etc.) (Sany 2003).

1.3.1 FACTEURS GENETIQUES

L'origine d'un facteur génétique dans la PR provient d'études cherchant à déterminer le taux de concordance de la maladie chez des jumeaux (proportion de seconds jumeaux atteints). A partir des résultats de ces différentes études, ce taux serait compris entre 3 à 10% chez les jumeaux dizygotes contre 12 et 30% chez les jumeaux monozygotes (Aho, et al. 1986). Ceci démontre une réelle héritabilité comprise entre 40% et 60% (Silman, MacGregor, et al. 1993). D'autres études mettent également en avant un taux de concordance plus faible quand celles-ci s'intéressent à des formes de polyarthrite rhumatoïde moins sévère. L'hypothèse la plus souvent soutenue est celle de l'existence de facteurs génétiques intervenant dans le déterminisme de la PR, et ayant un impact non seulement sur la susceptibilité, mais également sur la sévérité de la pathologie (Silman 1997).

Plus de 30 facteurs génétiques sont impliqués dans la causalité de la maladie (Tableau I). Le plus connu, à ce jour, est le gène codant pour le complexe HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

TABLEAU I : PRINCIPAUX FACTEURS GENETIQUES IMPLIQUES DANS LE DETERMINISME DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (SILMAN 1997)

Gène	Localisation	Fonction	Sous-type de PR
Présentation de l'antigène			
HLA-DRB1*	6p21	Présentation d'antigène	
SE :			ACPA+
- 0401, 0402			
- 0404, 0405, 0408			
- 1001, 1402			
- 0101, 0102			
- 0301			ACPA-
Transduction du signal et signalisation intra-cellulaire			
PTPN22	1q13-3	Signalisation TCR et BCR	ACPA+
TNFAIP3/OLIG3	6q23	Signalisation TNFR/voie NFkB	ACPA+
TRAF1	9q33	Signalisation TNFR/voie NFkB	ACPA+
Facteurs de transcription			
IRF5	7q32	Voie IFN type I	ACPA+
STAT4	2q32-2	Voie IFN γ	ACPA+
c-Rel	2q13	Voie NFkB expression de CD40	
Voies de co-stimulation et récepteurs membranaires			
CTLA4	2q33	Co-stimulation T	
CD40	20q12	Co-stimulation T/voie NFkB	
Enzymes de citrullination			
PADI-4	1p36	Citrullination (peptidyl arginine déiminase 4)	PR asiatiques

Les molécules HLA sont impliquées dans l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce système également appelé Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) joue un rôle primordial dans l'identification par le système immunitaire et permet ainsi la reconnaissance du « soi » et du « non-soi ». Il est la carte d'identité immunogénétique des individus. Chaque individu est caractérisé par un code ou un haplotype HLA spécifique. Celui-ci est composé de plusieurs gènes ou locus HLA de classe I, II ou III (diversité génomique) et pour chaque locus, il existe différents allèles (polymorphisme allélique).

Ces différences génétiques se traduisent en pathologie par des inégalités de susceptibilité à de nombreuses maladies. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, le peptide antigénique est présenté au lymphocyte via une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA) (Figure N° 4). Ces cellules sont, dans la plupart des cas, des macrophages ou des cellules dendritiques sur lesquelles se trouvent des molécules de HLA de classe II. Une fois le complexe HLA-Antigène formé, les CPA s'associeront aux lymphocytes T afin d'induire une réponse immunitaire. Cette activation des lymphocytes T est à l'origine du processus physiopathologique de la PR, du fait de l'amplification de la réaction inflammatoire via d'autres types de cellules.

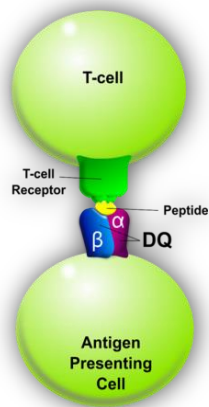


FIGURE N° 4 : PRESENTATION DE L'ANTIGENE PEPTIDIQUE AU LYMPHOCYTE T (PIROLI 2012)

Le système HLA dans la polyarthrite rhumatoïde :

Entre un tiers et la moitié des cas de PR verrait dans leur origine l'implication des gènes codant dans le complexe HLA (Deighton, Wentzel et Cavanagh 1992). Chaque individu présente sur le chromosome 6, les deux gènes HLA-DR qui sont le principal facteur génétique de susceptibilité. Ces derniers comptent environ 200 allèles et 7 d'entre eux sont des allèles de susceptibilité. Le gène HLA-DRB1 reste le plus connu et représenterait 30 % du risque génétique à développer une PR. Ces 7 variations sont les suivantes :

- HLA-DRB1*0401, *0404, *0405, *0408 ces derniers sont tous porteurs de la spécificité sérologique HLA-DR4,
- DRB1*0101, *0102 associés à la spécificité sérologique HLADR1,
- DRB1*1001 pour la spécificité sérologique HLA-DR10.

Près de 20% des patients atteints de PR ont deux allèles de susceptibilité (sujets "double dose") 60% des patients atteints de PR ont un seul allèle HLA-DR de susceptibilité (sujets "simple dose") et 20% des patients n'ont aucun allèle HLA-DR de susceptibilité. Chez un sujet asymptomatique, en l'absence d'information sur ses gènes HLA-DR, on peut évaluer à 1/100 le risque (sur toute la durée de vie) de développer une PR. Ce risque est de 1/30 environ chez un « sujet simple dose » et de 1/3 environ chez un sujet "double dose". Les sujets qui n'ont aucun gène HLA-DR de susceptibilité ont un risque d'environ 1/300 de développer une PR.

Le rôle joué par la génétique et le système HLA en tant que facteurs prédisposant à la polyarthrite rhumatoïde ne laisse plus de place au doute mais certaines des modalités de cette prédisposition restent inexplicables.

1.3.1.1 AUTRES FACTEURS GENETIQUES

En dehors des gènes du système HLA, la prédisposition peut être également due à d'autres gènes :

- Les gènes PTPN22 codant la tyrosine kinase (TK) ont également été mis en cause dans de récentes études. La TK contribue en effet à l'activation des lymphocytes T et ses gènes seraient, après ceux du système HLA, le second facteur génétique. On note une corrélation entre la survenue de la PR avec anticorps anti-CCP (Kallberg, et al. 2007) et certains des allèles du PTPN22. En plus d'un rôle dans l'apparition de la pathologie, ce dernier aurait un impact sur sa gravité et son développement (Lie, et al. 2007).
- Une méta-analyse de 2012 sur 32 articles rapporte que le polymorphisme du STAT-4 et plus précisément de son allèle T est associé à la PR (Tong, et al. 2013). Ce facteur joue un rôle dans les réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et également dans leur différenciation (Hamad, et al. 2011).
- Un polymorphisme du gène TRAF1 (récepteur du TNF (*Tumor Necrosis Factor*)) - C5 (Protéine du complément), se situant sur le chromosome 9, jouerait un rôle important dans l'apparition des formes aggravées de la PR avec anti-CCP (peptide cyclique citrulliné) (Plenge, Seielstad et Padyukov 2007).

Les gènes cités précédemment sont les facteurs génétiques majoritaires et les plus connus à ce jour, mais d'autres sont également supposés intervenir dans la susceptibilité génétique de la pathologie. Nous pouvons lister ceux codant le système de l'apoptose, pour les immunoglobulines ou bien encore les gènes des récepteurs des lymphocytes T.

1.3.2 FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

De par son statut de maladie auto-immune, le système immunitaire joue un rôle primordial dans la physiopathologie de la PR. Le développement de la maladie voit son origine naître sur la base d'une réponse immunitaire démesurée. La survenue de la maladie est

supposée être, en partie, la conséquence de la présence de facteurs immunologiques, parmi lesquels nous pouvons citer :

- Les antigènes HLA de classe II, surexprimés sur les cellules
- Les irrégularités de clairance et de solubilisation des complexes immuns (Sany 2003)
- Une anomalie du système idiotypique (Sany 2003)

Ce dernier est un système impliqué dans la réponse humorale par modulation du pool d'anticorps circulants. Ainsi, en se basant sur la théorie de Niels Jerne³, les anticorps du soi sont reconnus en tant qu'antigènes par d'autres anticorps du soi et ainsi de suite. Cette réaction en cascade s'effectue par l'idiotype, un épitope caractéristique de la partie variable de l'immunoglobuline aussi appelée Fab et permettant la reconnaissance spécifique d'un antigène.

1.3.3 FACTEURS HORMONAUX

Du fait de la prédominance féminine de la pathologie, le rôle des hormones est largement suggéré dans la disposition à la maladie, d'autant plus que la PR est plus fréquente dans la période transitoire précédant la ménopause. On note également une rémission de la pathologie lors des grossesses et plus précisément lors du second trimestre. À l'inverse, l'allaitement et les semaines post-partum sont généralement ponctuées par une phase de poussées.

Lors d'une étude sur des modèles animaliers atteints de la pathologie, il a été démontré un trouble de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Morand et Leech 2001). Cet axe est impliqué dans le contrôle de la sécrétion des glucocorticoïdes endogènes, notamment le cortisol dont le taux se révèle étonnement bas chez les patients atteints et favorise ainsi le phénomène inflammatoire (Masi, Aldag, et al. 2000) (Wilder 1996).

La stimulation de cet axe par (entre autre) un stress provoque la synthèse d'androgènes surrénaliens. L'un d'entre eux la DHEA est la base des hormones stéroïdiennes (estrogènes, testostérone et progestérone). Il a été prouvé que les taux de DHEA et de DHEAS (dérivé sulfaté de la DHEA) contenus dans les sérums de femmes souffrantes de PR, étaient

³ En 1975, G. Köhler, N. K. Jerne et C. Milstein ont décrit le mécanisme de production des anticorps monoclonaux

significativement diminués (Wilder 1996) (Morand et Leech 2001) (Masi, Feigenbaum et Chatterton. 1995).

Cette déficience est d'autant plus forte que la pathologie s'est déclenchée précocement. Il est à ajouter également que cette diminution semble exister préalablement à la survenue de la maladie et devient alors un facteur de prédisposition (Wilder 1996) (Morand et Leech 2001) (Masi, Feigenbaum et Chatterton. 1995).

Les résultats de ces études sont en corrélation avec le fait que la prise d'une contraception orale ou de tout traitement hormonal substitutif occasionne un retardement de la survenue et une baisse de la sévérité de la PR (Cutolo, et al. 2002).

En ce qui concerne l'homme, il n'a pas été constaté de diminution de la DHEA mais plutôt de la testostérone qui constituerait alors un facteur de prédisposition ou de déclenchement (Cutolo, et al. 2002).

Certaines hormones jouent donc un rôle sur la réponse immunologique comme la prolactine (hormone de l'allaitement), ou les estrogènes en influençant ainsi le système immunitaire.

1.3.4 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les prévalences variables de la maladie selon la zone géographique laissent suggérer l'intervention de l'environnement. Plusieurs facteurs sont mis en cause mais seuls le tabac et le contact avec certains agents infectieux particuliers ont été le sujet d'études rigoureuses (Oliver et Silman 2006).

1.3.4.1 TABAGISME

En 2010, une analyse de la littérature scientifique statue sur le fait que le risque d'être atteint d'une PR est clairement supérieur chez les actuels et anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Sugiyama, et al. 2010).

Cette incidence évolue, bien entendu, avec le nombre de cigarettes fumées par jour et avec la durée du tabagisme. Cependant aucun seuil à partir duquel le risque devient mesurable n'a été identifié à ce jour. Il reste néanmoins acquis que le risque de développer la maladie est nettement plus important chez les fumeurs ou ex-fumeurs et ce, près de 20 ans après l'arrêt (Stolt, et al. 2003) (Costenbader, et al. 2006).

Par ailleurs, des études rapportent que le tabac aurait des actions sur les allèles HLA DBR1 et influencerait certaines réponses immunitaires. Ainsi, les fumeurs porteurs de ces allèles verraient leur risque d'être atteints d'une PR augmenté, notamment en développant des anticorps anti peptidiques cycliques (Anti –CPP) et des facteurs rhumatoïdes (FR) (Bang, et al. 2010).

1.3.4.2 **AGENTS INFECTIEUX**

La similitude des symptômes entre des arthrites d'origine virale et la PR a permis aux chercheurs d'orienter les recherches sur une origine infectieuse à la maladie. Des structures moléculaires similaires entre quelques antigènes infectieux et articulaires pourraient expliquer ce fait. Par l'intermédiaire de ce mimétisme moléculaire, les agents infectieux peuvent ainsi créer un dysfonctionnement immunitaire et ainsi initier la pathologie (Sany 2003). Plusieurs virus et bactéries sont suspectés, on retrouve l'E. coli, le virus de l'hépatite C, le virus de la rubéole mais seul le virus d'Epstein-Barr ou EBV reste la cible de prédilection (Menkès, et al. 2004).

Outre le fait que l'EBV soit un virus très répandu dans la population générale et que son état est généralement en latence au niveau des lymphocytes B, cet agent infectieux est particulièrement mis en cause dans la PR pour de multiples raisons. En accord avec plusieurs études, les taux d'anticorps anti-EBV (à savoir les anti-EBNA-1) sont clairement plus importants chez les sujets atteints de PR par rapport aux sujets sains (Blaschke, et al. 2000) (Toussirot et Roudier 2007) (Fox, et al. 1992). Ce virus partage également des similitudes de structure entre sa glycoprotéine virale (GP110) et l'épitope des molécules HLA DR4 (Fox, et al. 1992) (Toussirot et Roudier 2007). Un nombre plus important de copies du génome de l'EBV est détecté dans les cellules mononucléaires périphériques et de lignée synoviale de sujets atteints de PR (Takeda, et al. 2000). Ainsi, dans 30% des cas, le liquide synovial de ces patients présente des copies de ce génome contre seulement 16% des cas, chez les patients sains (Blaschke, et al. 2000). Il restera à noter que la protéine EBNA-1 peut-être à l'origine d'anticorps anti-CPP, on retrouve en effet, dans plus de la moitié des sérums des patients atteints, la présence d'anticorps propres d'une séquence citrullinée d'EBNA-1 comparables à ceux anti-CPP (Pratesi, et al. 2006). Le lien entre l'exposition au virus EBV et la physiopathologie de la PR apparaît donc clairement établi par les résultats de ces différentes études.

Jusqu'à aujourd'hui, il a souvent été évoqué que ces divers constats n'étaient pas la cause mais plus vraisemblablement la conséquence de la PR et que l'ensemble était engendré

par le dysfonctionnement immunitaire produit par la maladie. Ce n'est que récemment que la mise en évidence de forts taux de séquences citrullinées virales de l'EBV et d'anticorps associés, réalisée chez des patients atteints en phase débutante de la PR, a pu être avérée (Deo, et al. 2010). Ces constatations suggèrent ainsi que l'infection pourrait être à l'origine d'un dysfonctionnement immunitaire ayant une part de responsabilité dans l'étiologie de la maladie. Ainsi en s'attaquant dans un premier temps aux protéines citrullinées du virus, les anticorps anti-CPP se dirigeraient par la suite contre les protéines endogènes du patient en raison de la similitude moléculaire (Sany 2003). Cette association de la pathologie à un syndrome post-infectieux reste cependant à confirmer avec d'autres recherches plus amples.

1.3.5 FACTEURS PSYCHOLOGIQUES

Aucun profil psychologique particulier ne prédisposerait à la PR. Cependant, la survenue de la maladie elle-même ou une poussée peuvent trouver leur origine dans un choc émotionnel important (dépression, deuil, accident,..) En effet, comme nous l'avons vu précédemment, ce choc émotionnel peut induire un dysfonctionnement des systèmes hypothalamo-hypophyso-surrénalien jouant un rôle majoritaire en réponse à un stress (Sany 2003). Précisions néanmoins que dans la majorité des cas, le déclenchement reste sans lien avec de tels phénomènes.

2 ASPECTS CLINIQUES

La polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par une importante hétérogénéité clinique. La phase débutante peut perdurer de quelques mois à plusieurs années et ce n'est qu'au déclenchement de la phase d'état que la PR révèle certaines lésions distinctives. Chaque patient présente un mode d'entrée, des caractéristiques et une évolution individuels de la maladie.

2.1 PHASE DEBUTANTE OU INITIALE

La clinique de la phase initiale est propre à chaque individu et peut ainsi débiter différemment. Les manifestations cliniques initiales sont listées ci-dessous et classées selon leur fréquence :

- Oligoarthrite distale 70%
- Polyarthrite aiguë fébrile 20%
- Atteinte prédominante de la ceinture scapulaire et du bassin .. 5%
- Rhumatisme intermittent rare
- Monoarthrite rare
- Signes extra-articulaires..... rares

Les premiers signes cliniques de la maladie sont ainsi fluctuants. Cependant, selon le témoignage des patients, il s'agit généralement de douleurs articulaires inflammatoires variant selon le moment de la journée. Ces arthralgies inflammatoires se caractérisent par des douleurs associées à un enraidissement articulaire cessant dans la journée après un dérouillage matinal. Elles se manifestent de nouveau le soir ou durant la nuit suivante. L'atteinte s'élargit progressivement en devenant bilatérale et symétrique. Les articulations des mains et des pieds (métacarpes phalangiens, inter-phalangiens proximaux et métatarses phalangiens) sont principalement affectées sans qu'à ce stade des déformations soient observées. Elles restent cependant douloureuses à la pression et lorsqu'elles sont suscitées. Une légère tuméfaction peut apparaître, donnant aux doigts une apparence fusiforme (Figure N° 5).



FIGURE N° 5 : ARTHROSYNOVITE DES INTER-PHALANGES PROXIMALES - DITE DOIGTS « EN FUSEAU » (CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATION 2014)

A cette étape de la PR, il est primordial de rechercher une implication des tendons caractéristique du diagnostic de la maladie. Les ténosynovites sont l'inflammation conjointe du tendon et de sa gaine synoviale. Elles peuvent se déclarer aussi bien au niveau de la cheville que du pied mais elles touchent principalement ceux du doigt (extenseur et fléchisseur) (Figure N° 6 et Figure N° 7).



FIGURE N° 6 : TENOSYNOVITE DE L'EXTENSEUR ULNAIRE DU CARPE (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)



FIGURE N° 7 : TENOSYNOVITE DES FLECHISSEURS DES DOIGTS (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)

Dans la phase initiale de la maladie, une ténosynovite du cubital postérieur est également très caractéristique.

L'ensemble de ces signes s'associe occasionnellement à une dégradation de l'état général, une perte de poids et à de la fatigue. Les PR qui débutent dans 20% des cas par un état fébrile semblable à une infection virale ou bactérienne compliquent fortement le diagnostic différentiel.

2.2 PHASE D'ETAT

Après une phase initiale plus ou moins longue (de quelques mois à plusieurs années), la PR évolue vers sa phase d'état, où l'on retrouve les lésions articulaires caractéristiques. L'atteinte est généralement bilatérale, symétrique et fixe. Elle évolue progressivement vers une déformation, une destruction de l'articulation et une invalidité.

Il est à préciser que 30 % des sujets atteints, à ce stade, ne rencontreront pas de déformation articulaire ou de spécificité radiographique. Il est commun que ces troubles articulaires s'associent à une atteinte des tendons ou autres manifestations extra articulaires.

2.2.1 ATTEINTES ARTICULAIRES

Durant cette phase d'État, les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation. La PR alterne entre des phases de poussées se succédant, induites par des agents extérieurs, et des phases de rémission incomplète. Chaque nouvelle poussée de la maladie entraîne généralement une aggravation des atteintes articulaires existantes et également, la création de nouvelles localisations. De ce fait, l'enchaînement de poussées dans les cas les plus sévères entraîne une invalidité fonctionnelle grandissante.

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, mais certaines ne sont que très rarement touchées (rachis dorsal, lombaire), contrairement à celle des pieds et des mains (Figure N° 8).

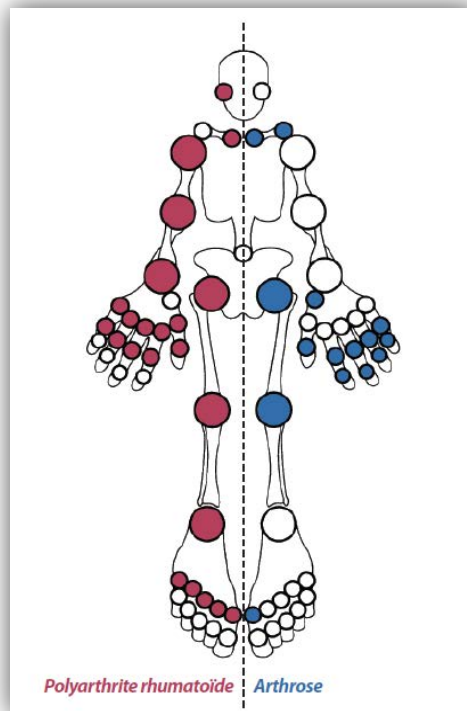


FIGURE N° 8 : TOPOGRAPHIE DES LESIONS DE LA PR COMPAREE A L'ARTHROSE (BESSETT, ET AL. 2004)

2.2.1.1 AU NIVEAU DES MAINS ET DES PIEDS

Dans 90 % des cas de PR, les articulations des mains et des pieds sont touchées et sont le siège des premières déformations. Ces altérations sont très variées et dans la plupart des cas, très handicapantes.

2.2.1.1.1 DEVIATION CUBITALE DES DOIGTS

Cette altération, aussi appelée déviation « en coup de vent » (Figure N° 9), est la plus caractéristique de la PR. Elle se définit par une déviation vers le bord cubital de l'ensemble des doigts excepté du pouce. Elle atteint principalement la main dominante du patient et elle est induite par l'inflammation des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) des doigts concernés. Cette déviation est identifiable à sa phase débutante, lors de la flexion des doigts par un enroulement défailant de l'index recouvrant légèrement le majeur (Figure N° 10). Si cette altération est détectée à ses débuts, le patient peut être appareillé afin de freiner l'évolution.

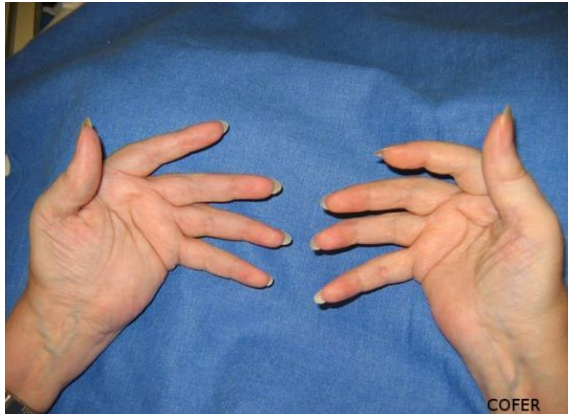


FIGURE N° 9 : PR : DEFORMATION DE LA MAIN EN "COUP DE VENT" CUBITAL (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)



FIGURE N° 10 : TROUBLE DE ROTATION A L'ENROULEMENT DES DOIGTS (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)

Le handicap fonctionnel induit par cette déviation varie selon le patient. Elle est de plus régulièrement associée aux atteintes du poignet et autres altérations des doigts.

2.2.1.1.2 AUTRES DEFORMATIONS DES DOIGTS ET DES ORTEILS

Les doigts ont les premières articulations à subir les déformations de la maladie. Bien que moins fréquentes que la déviation « en coup de vent », les altérations des doigts sont diverses et tout aussi handicapantes. La plupart des cas peuvent être corrigés par de la rééducation et de l'appareillage, dans le but d'éviter l'enraidissement des doigts concernés ainsi que l'état définitif de l'altération. Certains patients développent plusieurs déformations variées sur la main, rendant la prise en charge très compliquée (Figure N° 11).

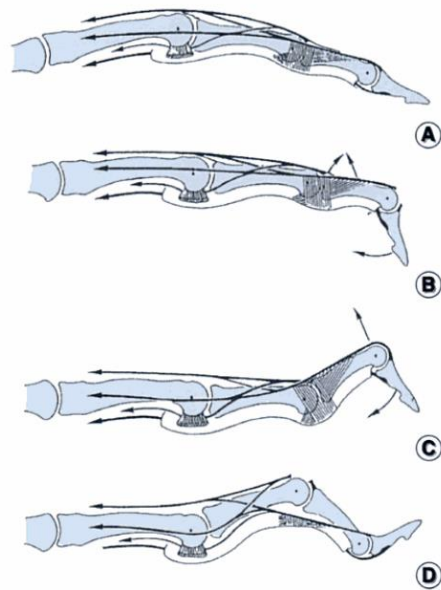


FIGURE N° 11 : MECANISMES DE DEFORMATION DES DOIGTS : A) BALANCE TENDINEUSE NORMALE ; B) DOIGT DIT « EN MAILLET » ; C): DOIGT DIT « EN COL DE CYGNE » ; D) DEFORMATION « EN BOUTONNIERE » (AFPRIC 2012)

2.2.1.1.2.1 DEFORMATION DITE EN MAILLET OU EN MARTEAU (FIGURE N° 11 : B)

Chez 5 % des sujets atteints de PR, on retrouve une flexion continue de l'interphalangienne distale. Elle n'implique pas d'importants troubles fonctionnels.

2.2.1.1.2.2 DEFORMATION DITES EN COL DE CYGNE (FIGURE N° 11 : C)

Altérant principalement l'index et le majeur, cette déformation est présente seulement dans 14 à 30 % des cas: elle est moins fréquente mais bien plus sévère. D'un point de vue fonctionnel, elle est la plus invalidante. Le patient atteint perd progressivement sa faculté de préhension. Elle est induite par l'effet inverse de la précédente déviation, à savoir : une flexion de l'inter-phalangienne distale et hyper extension de la proximale.

2.2.1.1.2.3 DEFORMATION DITE EN BOUTONNIERE (FIGURE N° 11 : D)

Les quatrième et cinquième doigts sont les principaux concernés. On la retrouve dans la plupart des cas de PR (de 36 à 60 %). Elle est induite par une hyper extension de l'interphalangienne distale et d'une flexion de la proximale.

2.2.1.1.2.4 ATTEINTE DU POUCE

Près de 59 % des patients sont également atteints au pouce par une altération dite « du pouce en Z » et quelquefois celle du « pouce adductus ». Le caractère handicapant provoqué par ces deux altérations est conséquent car le patient voit sa faculté de préhension considérablement réduite.

Le « pouce en Z » se développe graduellement pour devenir une hyper extension de l'inter-phalangienne et une flexion de la métacarpo-phalangienne (MCP) du pouce (Figure N° 12).

En ce qui concerne le « pouce adductus », qui se révèle être plus rare mais clairement invalidant, la déformation résulte d'un défaut d'extension et d'abduction du pouce (Figure N° 13).



FIGURE N° 12 : ATTEINTE DU " POUCE EN Z"
(DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)



FIGURE N° 13 : ATTEINTE DITE DU "POUCE ADDUCTUS"
(DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)

2.2.1.1.2.5 ATTEINTE DES ORTEILS

L'apparition de ces déformations des articulations du pied est relativement précoce et considérablement invalidante. Malgré l'orthopédie, ces atteintes évoluent et développent une altération de la marche pouvant être très handicapante dans les cas les plus sévères.

L'atteinte dite en « griffe des orteils » de l'avant-pied est la plus spécifique (Figure N° 14). L'inflammation de la membrane synoviale des articulations entre les métatarses et les phalanges provoque une luxation douloureuse des orteils. Cette déformation entraîne un avant-pied plat qui développe des durillons plantaires sous les métatarses.

Les atteintes du reste du pied sont plus rares, mais peuvent nécessiter une intervention chirurgicale afin de fixer l'articulation

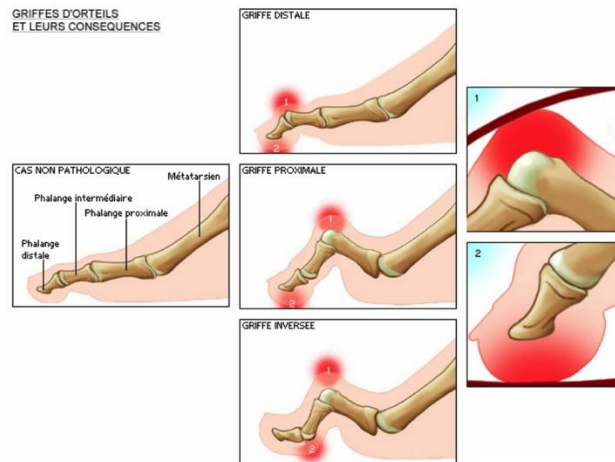


FIGURE N° 14 : DIFFERENTES ATTEINTES DITES EN « GRIFFES DES ORTEILS » (LA CLINIQUE DU PIED 2011)

2.2.1.2 AU NIVEAU DES POIGNETS

Les poignets sont fréquemment atteints dans la PR et ce jusqu'à 90 % des cas. On dénombre deux types d'altérations articulaires, généralement liées entre elles, et également associées aux déviations articulaires des doigts vues précédemment.

2.2.1.2.1 ATTEINTE RADIO-CUBITALE

Elle est définie par une luxation dorsale de la tête du cubitus, aussi appelée « en touche de piano » (Figure N° 15). Cette altération est fréquente et débute relativement tôt dans la PR. Elle induit également une tuméfaction au niveau du poignet.



FIGURE N° 15 : DEFORMATIONS DE L'ARTICULATION RADIO-CUBITALE (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)

2.2.1.2.2 ATTEINTE RADIO-CARPIENNE

La déformation du poignet s'explique par une luxation du carpe produisant une tuméfaction de la synovite et une tuméfaction des MCP. Cette atteinte est aussi appelée atteinte « en dos de chameau » et se révèle très douloureuse dans les mouvements de flexion et d'extension (Figure N° 16). Un appareillage précoce peut prévenir de cette atteinte.

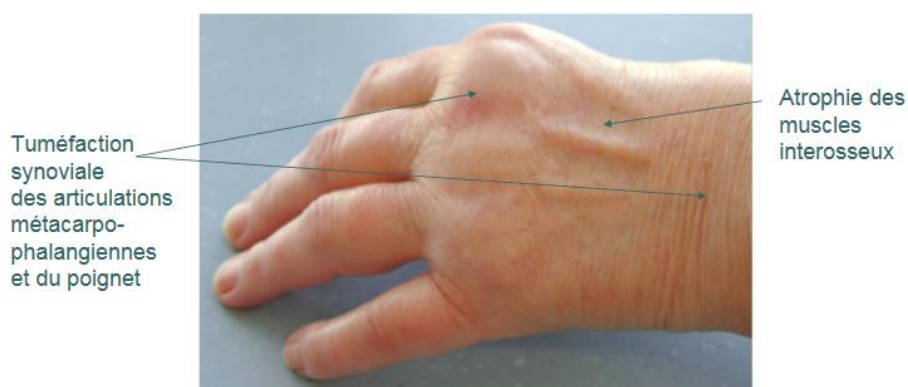


FIGURE N° 16 : LUXATION DU CARPE DITE EN "DOS DE CHAMEAU" (DIAPOTHEQUE DU COFER 2011)

2.2.1.3 AUTRES ATTEINTES ARTICULAIRES

Par définition, n'importe quelle articulation peut subir une inflammation chronique de sa membrane synoviale et la destruction osseuse propres à la maladie.

2.2.1.3.1 LES GENOUX

Plus de 50% des patients ont une atteinte des genoux se définissant par des épanchements articulaires, de possibles risques de désaxation et de dislocation de la rotule.

Le kyste de Baker, pouvant être de taille variable, est caractéristique du genou polyarthritique. Son volume peut entraîner une altération mécanique durant le fléchissement. Le risque de rupture est sa principale complication, bien que généralement sans gravité. Ses signes symptomatiques sont identiques à ceux d'une phlébite de la jambe et sont donc à prendre en compte lors du diagnostic différentiel.

2.2.1.3.2 LES EPAULES

Les épaules sont touchées au niveau de l'articulation entre la scapulaire et l'humérus chez 60% des sujets atteints. Cette atteinte réduit douloureusement l'amplitude du mouvement de l'épaule qui peut se transformer en un enraidissement de l'épaule et provoquer des maux de dos chroniques.

2.2.1.3.3 LE RACHIS CERVICAL

Présentes principalement dans les PR destructrices et anciennes, les atteintes touchent près de 60% des cas. Les symptômes les plus habituels sont des cervicalgies hautes, les premières cervicales étant la plupart du temps concernées. Les complications principales de cette atteinte, sont une luxation de l'articulation pouvant générer une compression médullaire souvent fatale sans intervention neurochirurgicale.

2.2.1.3.4 LES COUDES

L'articulation du coude est impactée dans 50% des cas, mais l'atteinte se résume à une perte d'amplitude d'extension du bras, devenant douloureuse dans les cas les plus sévères.

2.2.1.3.5 LES HANCHES

L'atteinte coxo-fémorale est assez exceptionnelle avec seulement 15% des cas et rarement précoce. Diagnostiquée dans les stades avancés de la PR, elle nécessite généralement une intervention chirurgicale.

2.2.1.3.6 LES CHEVILLES

Les arthralgies de la cheville provoquent une gêne aux fléchissements dorsaux et plantaires et durant la marche. Ces atteintes apparaissent uniquement dans moins de 7% des cas. Les troubles articulaires ressentis sont plus souvent associés aux arthralgies du pied.

2.2.2 ATTEINTES TENDINEUSES

Les ténosynovites sont très caractéristiques de la pathologie. En phase d'état et contrairement à la phase débutante de la PR, elles sont relativement fréquentes. Leur apparition et leur répétition résultent de la ressemblance des tissus entre la membrane de la synovie et les gaines des tendons. Nous retrouvons donc au niveau de ces gaines, le même phénomène physiopathologique qu'au niveau de la synoviale. Cette inflammation des tendons survient rapidement au niveau des mains, des pieds et des chevilles.

En ce qui concerne la main, l'inflammation survient au niveau des extenseurs ou fléchisseurs du doigt (Figure N° 17) et pourra être caractérisée de différentes façons (téno-synovite en nodule, avec exsudat, avec empâtement de la peau, etc.). De plus, même sans présence d'arthralgie dans la même région, ces inflammations peuvent provoquer un handicap fonctionnel conséquent et doivent être prises en charge rapidement.



FIGURE N° 17 : TENOSYNOVITE IMPORTANTE DES EXTENSEURS (SANY 2003)

Pour ce qui concerne les pieds et les chevilles, la physiopathologie reste la même. Les tendons mis en jeu sont les péroniers, les jambiers et les extenseurs des orteils.

La complication principale des téno-synovites reste la rupture spontanée du tendon qui peut apparaître dans 25% des cas. La scission est généralement provoquée par les petites protubérances osseuses créées par l'érosion. Le frottement répétitif du tendon sur ces spicules engendre son usure, puis finalement sa rupture.

2.2.3 MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES

L'attribut systémique de la PR est confirmé par les symptômes extra-articulaires. Ces derniers s'avèrent être variables et inconstants (Tableau II). Ces manifestations sont

généralement issues de la forme érosive de la PR, bien confirmée et très active. A noter que les femmes apparaissent moins impactées par ce tableau clinique que les hommes.

TABLEAU II : PRINCIPALES MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRE DE LA PR ET LEURS FREQUENCES (HAYEM 2012)

Liste des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde	
<p><u>Signes généraux</u> Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement</p> <p><u>Tendons</u> Ténosynovites très fréquentes</p> <p><u>Muscles</u> Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire Amyotrophie secondaire à une névrite Myosite Myopathie d'origine médicamenteuse</p> <p><u>Nodules rhumatoïdes sous-cutanés</u> 10 à 20 %</p> <p><u>Syndrome de Gougerot-Sjögren</u> 25 %</p> <p><u>Poumons et plèvre</u> Pleurésie 2 à 4 % (40 %)* Dilatation des bronches 10 à 20 % Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5 % Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1 % Bronchiolite oblitérante Syndrome de Caplan-Colinet</p>	<p><u>Cœur et vaisseaux</u> Péricardite 2 à 10 % (40%)* Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4 % Bloc auriculo-ventriculaire (rare) Vascularite</p> <p><u>Système nerveux</u> Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale Névrites ischémiques (vascularite) 1 % Névrites sensitives distales Compression médullaire cervicale</p> <p><u>Oeil</u> Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire 25 % Sclérite 2 à 5 % Épisclérite 2 à 5 %</p> <p><u>Adénopathies</u> 20 à 30 %</p> <p><u>Splénomégalie</u> 6 à 7 % Leuconéutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felty</p> <p><u>Système hématopoïétique</u> Anémie quasi constante Hyperplaquettose</p> <p><u>Amylose</u> Rénale de type AA 5 %</p> <p><small>* Le pourcentage entre parenthèses correspond aux séries autopsiques.</small></p>

Les causes de mortalité de la PR peuvent être attribuées par quelques-unes des atteintes extra-articulaires mettant significativement en jeu le pronostic vital du patient. C'est le cas entre autres de la péricardite ou de la fibrose pulmonaire.

2.2.3.1 **NODULES RHUMATOÏDES (NR)**

Les nodules rhumatoïdes représentent l'une des manifestations extra-articulaires les plus fréquentes et apparaissent chez 10 à 30% des patients atteints de PR. Ils se développent spontanément ou suite à de microtraumatismes et dans les PR anciennes. Les NR s'observent principalement sur les sites péri-articulaires et les zones de pression : avant-bras, coudes et

tendon d'Achille. Ce sont de petites bosses dures, non douloureuses qui ne réclament pas de traitement particulier dans la majorité des cas.

3 DU DIAGNOSTIC AU PRONOSTIC

3.1 DIAGNOSTIC DE LA PR

Il est important de diagnostiquer la PR le plus précocement possible. En effet, plus tôt est le diagnostic, plus efficace sera la prise en charge thérapeutique. Dans la phase initiale de la maladie, l'inflammation est réversible. Ainsi il est déterminant d'instaurer rapidement le traitement approprié afin de prévenir et freiner le développement de la pathologie et des lésions qu'elle induit.

Son diagnostic repose sur trois objectifs majeurs :

- Identifier un rhumatisme inflammatoire débutant susceptible de correspondre à une PR.
- Evincer un autre rhumatisme inflammatoire défini
- Rechercher la présence d'éléments évoquant l'évolution vers une PR destructive.

Contrairement à la PR en phase d'état avec ses déformations caractéristiques, le diagnostic de la phase initiale se révèle être plus compliqué. Le nombre important de modes d'entrée et de premiers symptômes rend le diagnostic différentiel plus difficile, sachant qu'il faut également prendre en compte l'existence de nombreux rhumatismes inflammatoires susceptibles d'évoquer une PR mais dont la rémission spontanée survient après quelques mois.

Devant une difficulté de diagnostic, le médecin peut être confronté à deux choix : l'instauration d'une prise en charge thérapeutique pénible et quelquefois inadéquate ou bien une attitude attentiste avec le risque préjudiciable en cas de réelle PR dont les atteintes articulaires auront débuté avant la mise en place du traitement.

Selon les recommandations de l'HAS (HAS 2007), tous les moyens nécessaires à l'établissement du diagnostic de PR débutante doivent être mis en œuvre et ce dans le but de prévenir son développement vers une forme agressive.

Le praticien se reposera essentiellement sur les examens cliniques, radiologiques et biologiques, mais il pourra être également aiguillé grâce à l'interrogatoire du patient, notamment sur ses antécédents et les circonstances de survenue des symptômes.

3.1.1 TABLEAU CLINIQUE

Comme évoqué précédemment, le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic. Pour rappel, les signes les plus fréquents sont les suivants :

- Douleurs inflammatoires à plusieurs articulations (arthralgies inflammatoires), avec gonflement douloureux des articulations (arthrites).
- Enraidissement au matin accompagné d'un dérouillage progressif.
- Atténuation de la douleur induite par l'exercice et réapparition au repos.
- Atteinte des articulations bilatérale et symétrique (articulations épargnées : sacro-iliaques, rachis dorsal et lombaire).

En accord avec les recommandations de l'HAS de 2007 (en cours de révision), les signes suivants doivent également être présents (HAS 2007) :

- La rigidité matinale doit être supérieure à 30 minutes.
- L'arthrite doit toucher au moins 3 articulations.
- La durée d'évolution des symptômes doit être supérieure à 6 semaines.
- Une arthrite de la main au niveau du poignet ou des articulations des métacarpes phalangiens et des inter-phalangiens proximaux.
- Une douleur ressentie à la pression des métatarses (pieds) et des phalanges.
- L'atteinte doit être symétrique.

La confirmation du diagnostic est généralement apportée, après quelques mois, par l'apparition des lésions destructrices articulaires spécifiques de la maladie. Il est à noter que certaines PR débutent sans aucune altération articulaire et ne présentent qu'une initiation purement biologique.

3.1.2 EXAMENS BIOLOGIQUES

Parallèlement à un tableau clinique suggérant une PR, des examens biologiques sont systématiquement effectués. Les résultats obtenus pourront ainsi influencer la prise de décision sur le diagnostic. Les tests biologiques demandés sont un bilan sanguin, des analyses immunologiques ainsi qu'un examen du liquide synovial. Précisons cependant, que les modifications biologiques ne sont pas constantes, surtout au début de la maladie, et que

certains malades peuvent présenter un bilan biologique tout à fait normal, tout au long de leur PR.

3.1.2.1 BILAN SANGUIN

L'HAS recommande que le bilan sanguin comprenne (HAS 2007) :

- La recherche de la présence d'un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation (VS), ou le dosage de la protéine C réactive (CRP)),
- L'examen de la numération de la formule sanguine (NFS),
- La recherche d'une élévation des enzymes hépatiques.

Dans la majorité des cas, les résultats de ce bilan statueront sur la présence d'un syndrome inflammatoire : la VS sera augmentée et supérieure à 20mm à la 1ère heure, et la CRP dépassera les 10 mg/L. D'un point de vue NFS, le bilan peut révéler une thrombocytose inflammatoire, une leucocytose voire une leucogranulopénie. Précisons néanmoins que l'existence d'une inflammation ou bien de variations de la NFS ne sont pas spécifiques de la pathologie. Enfin, l'évaluation des transaminases hépatiques permettra d'éloigner tout risque d'atteinte hépatique.

D'autres examens (hémoculture, sérologie,..) pourront être demandés simultanément, afin d'écartier toute suspicion d'une autre pathologie.

3.1.2.2 ANALYSES IMMUNOLOGIQUES

Dans la phase initiale de la PR, les auto-anticorps habituellement recherchés, ne sont détectables qu'à partir du sixième mois voire après un an d'évolution de la pathologie. Le diagnostic *via* un marqueur immunologique nécessite que ce dernier soit très spécifique et très sensible :

La spécificité d'un marqueur ou d'un test, définit le pourcentage de certitude avec lequel nous pouvons affirmer qu'il s'agit de cette maladie et non d'une autre. Ainsi la spécificité permet de mesurer l'aptitude d'un test à donner un résultat négatif lorsque la maladie est absente.

La sensibilité d'un marqueur évalue en pourcentage le rapport des malades atteints par une pathologie précise qui possède ce marqueur. C'est donc son aptitude à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.

Ainsi, afin de définir l'efficacité d'une analyse immunologique, un anticorps spécifique de la maladie verra son utilité dans un diagnostic uniquement s'il est présent en grande quantité chez les malades, si sa sensibilité est importante. A l'inverse, un anticorps non spécifique et présent chez tous les malades n'aura aucune utilité pour le diagnostic.

En ce qui concerne le diagnostic de la PR, les anticorps essentiellement recherchés sont listés ci-dessous et présentés avec leurs spécificités et sensibilités respectives (Tableau III) :

TABLEAU III : LES PRINCIPAUX ANTICORPS RECHERCHES AVEC LEUR SPECIFICITE ET LEUR SENSIBILITE (SANY 2003)

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10 %	70-85 %	65-85 %	Oui	Non
FR IgA	5 à 10 %	60-80 %	60-80 %	Oui	Non
Anticorps antifilagrine	1 %	36-55 %	90-99 %	Oui	Non
Antipérimucléaires	3 %	40-90 %	73-90 %	Oui	Non

Il est recommandé selon l'HAS, de rechercher les facteurs rhumatoïdes (FR), les anticorps antinucléaires et les anti-protéines citrullinées (anticorps antifilagrine).

3.1.2.2.1 LES FACTEURS RHUMATOÏDES (FR)

Les facteurs rhumatoïdes, généralement des immunoglobulines M et A, se fixent aux immunoglobulines G.

Synthétisés au niveau de la synovie par les plasmocytes, ils sont impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et l'élimination des complexes immuns. En ce qui concerne la PR, les FR jouent un rôle important dans la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. Ils sont également impliqués dans le développement de certaines atteintes extra articulaires et plus précisément dans les vascularites rhumatoïdes.

La recherche de ces facteurs est effectuée par technique d'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou néphélométrie laser. N'apparaissant que vers six mois voire un an après le début de la maladie, ces facteurs sont retrouvés seulement dans 70 à 80 % des PR. Seul un patient sur deux n'exprimera pas cette immunoglobuline dans les six premiers mois de la PR.

Les patients présentant des FR auront une polyarthrite rhumatoïde dite « séropositive », dans le cas contraire la PR est dite « séronégative ». Précisons que la spécificité des facteurs

rhumatoïdes n'est pas étroite, ils sont retrouvés dans de nombreuses autres maladies. Leur présence ne confirme pas forcément le diagnostic d'une PR, sachant qu'ils peuvent être retrouvés chez des patients sains. Leur taux varie peu durant le développement de la maladie. Cependant, un taux élevé détecté au stade précoce de la maladie est de mauvais pronostic.

Dans la pratique, la recherche de ces facteurs se fait aussi bien sur leur forme immunoglobulines M que A. En effet, leur détection conjointe permettrait d'obtenir une valeur prédictive positive de 94 % contre 80 % si le test est réalisé séparément pour chacun des isotypes.

3.1.2.2.2 LES ANTICORPS ANTI-PEPTIDE CYCLIQUE CITRULLINE (ANTI-CCP)

Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné appartiennent à la famille des anticorps antifilagrine. Il y a quelques années, des chercheurs ont mis en évidence que les résidus citrullinés ciblés par ces anticorps étaient issus de la fibrine. Ces anti-CCP s'attaqueraient donc à la fibrine présente au niveau de la synoviale rhumatoïde. Ils sont détectés par la technique ELISA.

En plus d'une importante spécificité (supérieure à 90 %), ils ont l'intérêt d'être souvent exprimés avant les facteurs rhumatoïdes et quelquefois avant les symptômes (Combe 2007).

Leur faiblesse réside dans leur moindre sensibilité qui est inférieure à 55 %, se traduisant par le fait qu'un patient sur deux n'exprimera pas cet anticorps. Ces anticorps anti-CCP ont aussi un intérêt dans la prédiction de la progression radiographique de la maladie (Syversen, et al. 2010).

3.1.2.2.3 LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (ACAN)

Ces anticorps sont recherchés systématiquement dans les polyarthrites débutantes. Bien qu'étant présents en faible quantité, le test se révèle être positif dans 30 % des cas de PR. Les cas ciblés par ce test sont généralement des PR séropositives associées à des atteintes extra-articulaires.

Leur recherche a pour but d'effectuer un diagnostic différentiel destiné à éliminer les lupus, pathologies dans lesquelles on les retrouve en quantité nettement supérieure à celles des PR.

3.1.2.2.4 LES AUTRES ANTICORPS

D'autres anticorps peuvent intervenir dans le diagnostic ou le pronostic de la PR, ils ne sont cependant pas recherchés systématiquement :

- Les anticorps anti-péri nucléaires semblables aux anti-CPP pour leur spécificité et sensibilité mais qui requièrent des techniques de recherche très complexes.
- Les anticorps anti-cytoplasme des granulocytes (ANCA) disposent d'une faible spécificité et sensibilité pour la PR, mais sont régulièrement associés à des atteintes extra-articulaires notamment les vascularites et les néphropathies.

3.1.2.3 ANALYSE DU LIQUIDE SYNOVIAL

L'analyse du liquide synovial permet de donner du poids au diagnostic. Tout au long de la PR, la synovie est inflammatoire et présente des quantités importantes de polynucléaires neutrophiles. Dans les arthrites d'origine virale, le liquide sera plus riche en lymphocytes. Cet examen est réalisé dans les cas de monoarthrite, permettant de réaliser un diagnostic différentiel avec une plausible infection.

3.1.2.3.1 TYPAGE GENETIQUE

L'analyse génétique de la synovie vise à identifier les allèles de susceptibilité HLA-DRB1-01 et HLA-DRB1-04. Cette recherche est très onéreuse et n'est utilisée que dans un intérêt de pronostic sachant que ces allèles sont associés aux formes les plus graves de PR. De plus, leur importance dans le diagnostic est très restreinte au regard de la fréquence de ces gènes dans la population générale.

3.1.3 EXAMENS RADIOLOGIQUES

Un examen radiographique des articulations symptomatiques est à réaliser dans les cas de susceptibilité de PR. Les radiographies réalisées, dès les premiers stades de la maladie, permettront dans un premier temps d'évaluer l'évolution au fur et à mesure des consultations. L'analyse pourra également mettre en exergue les premières déminéralisations, ou œdèmes dans les cas de PR précoce, ou d'érosions dans celles plus avancées (Figure N° 18).



FIGURE N° 18: RADIOGRAPHIES STANDARD AVEC EROSIONS DES PHALANGES, DEMINERALISATION EPIPHYSAIRE ET DEBUT DE PINCEMENT (CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATION 2014)

Les lésions articulaires n'étant pas systématiques durant la maladie, les examens radiographiques normaux ne permettent pas de rejeter le diagnostic de PR. Il est possible de confirmer la décision avec une échographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM), mais ces dernières s'avèrent plus onéreuses bien que plus sensibles (plus particulièrement pour les synovites et ténosynovites).

3.1.4 CLASSIFICATION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA PR

La polyarthrite rhumatoïde a vu ses critères de classification évoluer durant ces dernières décennies (critères de l'ARA (*American Rheumatology Association*) en 1958, ceux de Rome, de New York puis enfin ceux de l'*American College of Rheumatology* (ACR) de 1987). Les critères de l'ACR 1987 (Tableau IV) semblaient assez appropriés. Malgré une sensibilité de ces critères à 93,5 % et une spécificité de 89,3 % (Arnett, Edworthy et Block 1988), cette version de la classification ACR est relativement peu adaptée pour diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde à stade précoce, car peu performante dans la PR débutante (Saraux, Berthelot, et al. 2001).

TABLEAU IV : CRITERES REVISES DIAGNOSTIQUES POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1987 (BORGES, ET AL. 2009)

Conditions de classification
<ul style="list-style-type: none"> • Quatre des sept critères sont requis afin d'affirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde • La maladie n'est pas exclue en présence uniquement de deux critères cliniques
Critères
<ol style="list-style-type: none"> 1. Raideur matinale durant au moins une heure 2. Synovite touchant ≥ 3 régions articulaires 3. Synovite des articulations de la main (IPP, MCP) et du poignet 4. Synovites symétriques 5. Nodules rhumatoïdes (sous-cutanés, localisés aux surfaces des extenseurs ou des proéminences osseuses) 6. Facteur rhumatoïde sérique 7. Altérations radiologiques (signes d'ostéopénie, érosions des articulations atteintes)
<p>Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins six semaines. IPP: articulation interphalangienne proximale; MCP: articulation métacarpophalangienne.</p>

C'est dans un souci de classification et de diagnostic qu'une nouvelle version des critères vient d'être élaborée par l'ACR et l'EULAR (*The European League Against Rheumatism*) et publiée en 2010 (Aletaha, Neogi et Silman 2010) (Tableau V). Selon une étude de 2013 sur la population chinoise, les critères ACR/EULAR 2010 sont plus précis pour le diagnostic de la PR comparés aux critères de l'ACR 1987. Ils améliorent la sensibilité (95%) tout en maintenant une bonne spécificité (92,2%), particulièrement chez les patients avec une durée d'évolution de la maladie de moins d'un an. La PR se voit donc attribuer un outil de diagnostic précoce à travers les critères ACR/EULAR 2010 (Zhao, et al. 2010).

TABEAU V : CRITERES DIAGNOSTIQUES ACR/EULAR 2010 D'UNE PR DEBUTANTE (ALETAHA, NEOGI ET SILMAN 2010)

	Score
A. Atteinte articulaire (0-5)	
Une grosse articulation	0
De deux à dix grosses articulations	1
D'une à trois petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	2
De quatre à dix petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	3
Plus de dix articulations (au moins une petite articulation)	5
B. Sérologie (0-3)	
Absence de facteur rhumatoïde ET d'anticorps antiCCP	0
Facteur rhumatoïde + faible titre (1 – 3 × la normale) OU anticorps antiCCP + faible titre (1 – 3 × la normale)	2
Facteur rhumatoïde + haut titre (> 3 × normale) OU anticorps antiCCP + haut titre (> 3 × normale)	3
C. Durée des symptômes (0-1)	
Moins de six semaines	0
Six semaines et plus	1
D. Protéines de phase aiguë (0-1)	
Taux de protéine C réactive normal et vitesse de sédimentation normale	0
Taux de protéine C réactive anormal OU vitesse de sédimentation anormale	1

Score (A + B + C + D)[†]

* Critères de l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism. † Un score de 6 et plus est nécessaire pour poser un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Cette nouvelle version a été établie sur l'analyse de plusieurs cohortes de patients atteints de PR débutantes soit plusieurs milliers de malades et est issue d'un consensus d'experts. Les avancées scientifiques et techniques récentes, notamment d'un point de vue biologiques, ont pu être prises en compte. Le diagnostic s'effectue donc selon le nombre d'articulations atteintes, le bilan sérologique et immunologique, et la durée des symptômes.

A noter que ces nouveaux critères serviront à mettre rapidement en place un traitement adéquat et amélioreront donc la prise en charge thérapeutique des PR débutantes.

3.1.5 PROBLEMES RENCONTRES LORS DU DIAGNOSTIC

Comme nous avons pu le constater précédemment, les modes d'entrée variés et les différents diagnostics complexifient l'identification des phases débutantes de la PR. Il est donc primordial avant de lister les diagnostics probables, d'écarter les urgences articulaires comme les arthrites infectieuses ou connectivites articulaires pouvant compromettre le pronostic vital.

Les manifestations cliniques et biologiques de la PR peuvent être confrontées aux diagnostics différentiels suivants (Tableau VI):

TABLEAU VI : PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA PR (HAYEM 2012)

<ul style="list-style-type: none">• Monoarthrite :<ul style="list-style-type: none">- Arthrite infectieuse (tuberculeuse)- Arthropathie métabolique
<ul style="list-style-type: none">• Oligo- ou polyarthrite<ul style="list-style-type: none">- Origine infectieuse : bactérienne, virale ou autre- Connectivites :<ul style="list-style-type: none">→ <i>Syndrôme de Gouger-Sjögren</i>→ <i>Maladie Lupique</i>→ <i>Sclérodermie</i>→ <i>Connectivites mixtes</i>- Arthropathies métaboliques :<ul style="list-style-type: none">→ <i>Goutte</i>→ <i>Chondrocalcinose</i>- Autres rhumatismes inflammatoires :<ul style="list-style-type: none">→ <i>Spondylarthropathies</i>→ <i>Pseudopolyarthrite rhizomélique</i>→ <i>Rhumatismes inflammatoires non classables</i>- Arthroses- Fibromyalgie

Les spondylarthropathies et rhumatismes inflammatoires partagent avec la PR une atteinte des articulations périphériques de forme oligo-polyarthrite.

Les PPR ou pseudo polyarthrites rhizoméliques atteignent les personnes âgées (âge supérieur à 60 ans) et ciblent les articulations des hanches et des épaules. Elles provoquent un état fébrile (fièvre, myalgie, perte de poids). Seule l'apparition de lésions radiographiques peut la différencier de la PR, sachant qu'elles sont absentes du tableau clinique de la PPR.

Précisons aussi, que les rhumatismes inflammatoires non classables se définissent par un ensemble clinique semblable à celui de la PR précoce. Mais la majorité de la symptomatologie des rhumatismes évoluera vers une rémission spontanée dans plus de la moitié des cas, mais d'autres évolueront vers la chronicité voire vers une PR.

3.2 METHODES D'ÉVALUATION D'UNE PR

Évaluer la polyarthrite rhumatoïde se révèle être complexe car interviennent de nombreux aspects. Dans un premier temps, l'analyse des facteurs pronostics est importante, afin de prévoir au mieux l'évolution de la maladie et d'ajuster sa prise en charge. La mesure de l'activité clinique et radiographique est à évaluer également, ainsi que l'impact et les conséquences provoqués sur la qualité de vie du patient.

L'aboutissement de cette analyse est de développer une stratégie thérapeutique propre au patient, d'adapter sa prise en charge et d'assurer son suivi régulier. Cette évaluation pourra ainsi quantifier et exprimer une amélioration, une rémission ou le cas échéant une aggravation de l'état clinique du patient.

3.2.1 FACTEURS PRONOSTICS

Devant l'hétérogénéité de la PR, il est primordial que les facteurs de pronostic soient identifiés le plus rapidement possible afin d'adapter la prise en charge de la maladie selon sa possible évolution. Ces facteurs peuvent être cliniques, biologiques, radiologiques ou génétiques.

En ce qui concerne la clinique, les mauvais pronostics sont associés au sexe du patient (femme), à un déclenchement à un âge avancé, à la présence d'atteintes extra-articulaires et au nombre d'articulations impactées dans la phase précoce de la maladie.

Sur le plan radiographique, la présence d'érosions à un stade précoce de la PR, corrèle avec les formes sévères de la maladie. Ceci constitue un important marqueur pronostic pour le moyen terme (Combe 2007). L'IRM joue d'ailleurs un rôle prépondérant dans l'identification des érosions dès les premières semaines.

Concernant la biologie, une quantité élevée de CRP traduisant une inflammation constante témoigne d'une érosion dans le devenir de la PR. Un taux élevé de FR, de même que des anticorps anti-CCP, aux stades précoces de la maladie sont aussi le signe de mauvais pronostic d'une PR (HAS 2007).

Un mauvais indice de qualité de vie, en réponse à des questionnaires comme l'HAQ, dans les débuts de la maladie reflète généralement une invalidité fonctionnelle à plus ou moins long terme.

Plus de 90% des patients ayant une PR sévère avec atteintes articulaires importantes, présentent l'allèle HLA-DRB1*04-01 ou HLA-DRB1*04-04 (Gough, et al. 1994). L'importance de ce typage génétique est donc fondée.

Pour rappel, plus la prise en charge thérapeutique de la PR est précoce, plus le pronostic est amélioré. Une étude a démontré que les patients ayant reçu un traitement dans les six premiers mois de leur PR ont un handicap fonctionnel à 5 ans bien inférieur à ceux qui ont été traités plus tardivement (score moyen HAQ de 1,875 contre 1,375) (Wiles, et al. 2001).

3.2.2 ÉVALUATION DE L'ACTIVITE DE LA PR

Afin d'évaluer cliniquement la maladie, des critères codifiés permettent une évaluation de la maladie pour initier une thérapie, mais également suivre le patient (HAS 2007). L'analyse est basée sur plusieurs items qui permettront le calcul de différents scores nécessaires à l'établissement d'une prise en charge personnalisée.

La conférence *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) de 1992 a analysé l'ensemble des critères utilisés pour mesurer l'activité de la pathologie et a abouti à proposer les plus pertinents à la pratique courante (Tableau VII).

On notera l'absence du dérouillage matinal et l'existence ou non d'atteintes extra-articulaires, bien que ces critères gardent un intérêt certain dans le suivi de la maladie.

TABLEAU VII : CLASSEMENT DES INDICES DE MESURE DE L'ACTIVITE - OMERACT (MENKES, ET AL. 2004)

Critères à évaluer	Intérêt (noté sur 10)
Nombre de synovites	9,1
Impact fonctionnel	9,0
Douleur	8,6
Nombre d'articulations douloureuses	8,2
Évaluation radiographique	8,1
Appréciation globale du patient	8,0
Protéines de l'inflammation	7,3
Appréciation globale du médecin	4,3

3.2.2.1 ÉVALUATION CLINIQUE ET EVALUATION BIOLOGIQUE

3.2.2.1.1 INDICE ARTICULAIRE

Dans la pratique courante, l'indice articulaire de Ritchie n'est pratiquement plus utilisé. Il évalue la douleur à la compression de 53 points d'articulation via un score entre 0 et 3 pour chacun des sites testés :

- 1 correspond à une douleur à la pression
- 2 correspond une douleur associée à une grimace
- 3 correspond une douleur avec un mouvement de retrait

Cet indice permet de déterminer un nombre d'articulations douloureuses (NAD) parmi les 53 sites articulaires étudiés, et celles gonflées (NAG) sur les 44 testées.

Afin de simplifier cet indice, la notation est passée d'un système tertiaire à un système binaire (le praticien peut choisir « 1 » pour la présence et « 0 » pour l'absence de douleur ou de gonflement). Dans la pratique, le nombre d'articulations testées a été réduit à 28, en se limitant aux critères établis par l'EULAR : les articulations des métacarpes phalangiens et des inter-phalangiens proximaux de la main, celles des inter-phalangiens des pouces, celles des poignets, des coudes, des épaules et des genoux.

3.2.2.1.2 MESURE DE LA DOULEUR PAR LE PATIENT

L'échelle visuelle analogique (EVA) connue aussi sous le nom d'échelle de Hutchinson, permet de déterminer une mesure de la douleur d'un patient (Figure N° 19). Cet outil est une ligne horizontale ou verticale de 10 cm permettant au patient de graduer sa douleur entre 0 et 10 (ou 100 selon les modèles). Le « 0 » représente l'absence de douleur et « 10 » ou « 100 », une douleur insoutenable. Le patient choisi d'évaluer sa douleur due à la pathologie sur les deux derniers jours et choisi de placer un curseur à l'endroit qui lui semble correspondre.

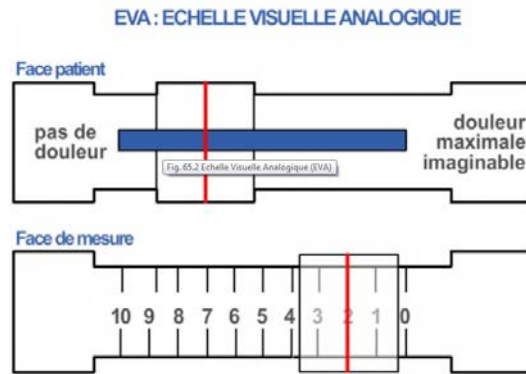


FIGURE N° 19 : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE : EVA (SFETD 2011)

L'échelle verbale simple (EVS) ou l'échelle de Likert sont également utilisées. Contrairement à l'EVA, elles sont segmentées par une graduation de 0 à 4, et chacun des chiffres est associé à un ressenti : « 0 » pour l'absence de douleur, « 1 » pour une douleur faible, et ainsi de suite. Le patient choisit alors le chiffre qui semble correspondre à sa douleur.

3.2.2.1.3 ÉVALUATION GLOBALE DE L'ACTIVITE DE LA PR PAR LE PATIENT ET PAR LE MEDECIN

Le procédé est le même que celui utilisé pour la douleur via l'EVA ou l'EVS. L'échelle peut présenter une graduation allant de 0 à 5 (Maladie inactive, maladie peu active,...) ou être simplement quantitative avec « 0 » pour le meilleur état possible, et « 10 ou 100 » pour la pire situation. Il convient de préciser que l'évaluation de l'activité de la PR par le praticien est à faire avant et séparément de celle du patient.

3.2.2.1.4 ÉVALUATION DE L'ACTIVITE INFLAMMATOIRE

L'évaluation de l'activité inflammatoire joue un rôle important dans celle de la maladie. Le syndrome est évalué à l'aide d'exams biologiques comme le dosage de la protéine C réactive et la vitesse de sédimentation.

3.2.2.2 LES DIFFERENTS SCORES COMPOSITES

Les variations de l'activité de la pathologie sont mesurées à l'aide de scores composites basés sur les divers paramètres qui ont été abordés précédemment. Le score ACR, sur lequel nous reviendrons plus précisément par la suite, est la référence au cours d'études cliniques ou

lors de l'évaluation de traitement. Le DAS (*Disease Activity Score*), est un score essentiellement utilisé dans le suivi et l'évaluation clinique en pratique courante.

3.2.2.2.1 LE DAS-28

Le *Disease Activity Score*, détermine un score d'activité de la PR selon les items reconnus par l'EULAR. Préalablement calculé sur 44 articulations, l'évaluation a été réduite à 28 sites articulaires afin de simplifier la procédure. Le score est composé de 4 variables qui ont été vues précédemment :

- Le NAD : nombre d'articulations douloureuses.
- Le NAG : nombre de synovites
- L'appréciation globale du patient.
- VS : vitesse de sédimentation à la première heure.

Une formule mathématique utilisant les données récoltées, détermine un score compris entre 0 et 10 (Figure N° 20) :

$$\text{DAS 28} = \frac{0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})} + 0,7 \times \ln \text{VS} + 0,014 \times (\text{appréciation globale du patient})}{10}$$

FIGURE N° 20 : CALCUL DU SCORE DE DAS28 (GESPR & CRI 2007)

Le score du DAS-28 voit son importance notamment, en tant que critère d'évaluation aussi bien sur l'activité de la maladie que sur sa rémission ou bien encore sur l'efficacité du traitement utilisé. Il est d'ailleurs le score le plus utilisé dans la pratique courante.

Il existe une version dérivée de ce calcul, dans laquelle la vitesse de sédimentation est remplacée par le dosage de la protéine C réactive. Cette autre version porte le nom de DAS-28-CRP.

3.2.2.2.2 LE SDAI ET CDAI

Le « *Simplified Disease Activity Index* » est un indice de l'activité de la PR. Il a été simplifié afin d'être utilisé dans la pratique courante, et ne fait intervenir aucune formule mathématique complexe. Le résultat est obtenu par simple addition de nombre dont la valeur est associée à un critère. Ces critères sont les suivants :

- Sur les 28 sites articulaires :
 - Le nombre de synovites.
 - Le nombre d'articulations douloureuses.
- basés sur l'EVA
 - L'appréciation globale de l'activité par le patient
 - L'appréciation globale de l'activité par le médecin
 et
 - Le dosage de la CRP en en mg/L.

Le CDAI ou *Clinical Disease Activity Index* est l'équivalent du SDAI, mais contrairement à ce dernier, il ne prend pas en compte de paramètres biologiques, ainsi le dosage de la CRP n'intervient pas dans le calcul. L'avantage de ce score est qu'il s'affranchit des résultats biologiques, permettant ainsi de procéder rapidement à l'évaluation.

3.2.2.3 ÉVALUATION RADIOGRAPHIQUE

Le suivi de la PR peut être réalisé avec de simples radiographies. Dans la pratique courante, le praticien procédera à la comparaison entre les clichés de radiographie précédents et les clichés actuels. L'analyse peut également reposer sur des indices sûrs et confirmés, mais ces derniers sont généralement réservés à la recherche clinique. Ces indices correspondent à des scores qui se basent sur les destructions osseuses et cartilagineuses. C'est le cas de l'indice de Larsen, de Sharp ou sa version modifiée (Sharp modifié).

3.2.2.3.1 INDICE DE SHARP

Avec cet indice, on étudie l'articulation du poignet et de la main en recherchant le pincement ou l'érosion articulaire (Figure N° 21).

17 articulations permettent d'évaluer l'érosion en attribuant une note entre 0 et 5 et, 18 autres servent à évaluer le pincement articulaire avec une note entre 0 et 4 (Sharp, et al. 1985). Le score global de l'indice de Sharp est la somme des scores d'érosions et de pincements.

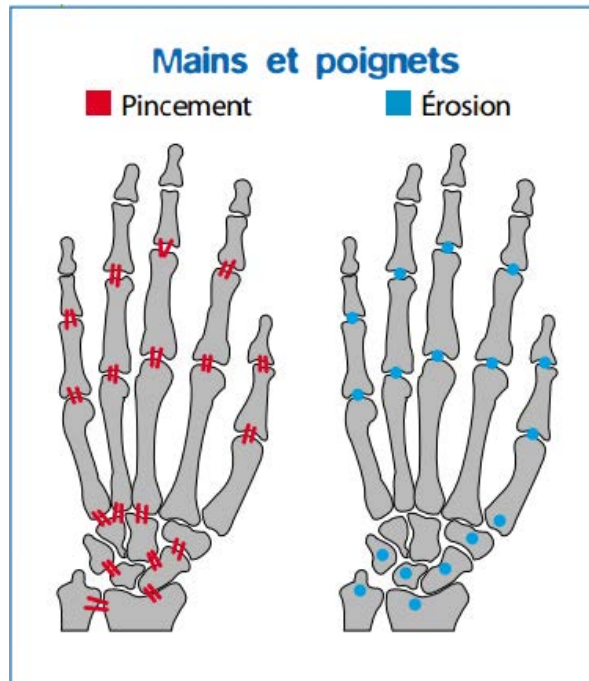
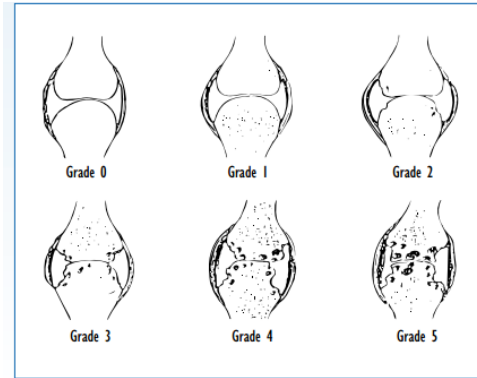


FIGURE N° 21 : SCORE RADIOLOGIQUE DE SHARP (GESPR & CRI 2007)

3.2.2.3.2 INDICE DE LARSEN

Cet indice évalue les mêmes critères que celui de Sharp mais en associant l'ostéopénie qui est la fragilisation osseuse. Plus rapide que l'indice de Sharp, celui de Larsen permet également une évaluation générale. En se basant sur un atlas de radiographie réalisée à différents stades, chaque articulation se voit attribuer une note entre 0 et 5 selon la sévérité de la lésion (Figure N° 22).

Le score obtenu pour les poignets est multiplié par 5 et le score maximum est donc de 160.



Grade 0 : Pas de lésions osseuses ou articulaires.
Grade 1 : Une ou plusieurs des lésions suivantes sont présentes : gonflement des tissus mous péri-articulaires, ostéopénie et discret pincement articulaire, les lésions sont discrètes.
Grade 2 : Présence de lésions certaines, érosion et pincement articulaire. Les érosions sont obligatoires sauf dans les articulations portantes.
Grade 3 : Destruction articulaire moyenne. Les érosions sont obligatoirement présentes pour pouvoir coter une articulation à 3.
Grade 4 : Destruction articulaire sévère. Des déformations osseuses sont présentes dans les articulations portantes.
Grade 5 : Destruction articulaire très sévère. Les surfaces articulaires ont disparu. D'importantes déformations osseuses peuvent être présentes dans les articulations portantes. Pour la cotation, le lecteur doit se référer à des planches de radiographies simples choisies comme très représentatives de chaque grade.

FIGURE N° 22 : ATLAS DE RADIOGRAPHIE POUR L'INDICE DE LARSEN (GESPR & CRI 2007)

3.2.2.4 ÉVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

Dès 1949, la préoccupation de l'impact de la PR sur la vie quotidienne du patient a fait l'objet de recherches. Steinbrocker a ainsi défini 4 classes de patients atteints de PR en fonction de leur handicap fonctionnel dû à la maladie (Tableau VIII).

<u>Classification de Steinbrocker</u>	
<u>Classe</u>	<u>Définition</u>
I	Le patient peut vaquer à ses occupations habituelles sans aucune limitation
II	Le patient à une activité normale malgré un certain handicap (douleur ou limitation des mouvements)
III	Le patient à une impotence fonctionnelle importante avec réduction nette de son activité, mais lui permettant encore quelques occupations et lui laissant une certaine autonomie
IV	Le patient à une impotence fonctionnelle totale ou subtotale. Il est confiné au lit ou cloué à son fauteuil. Il ne peut se passer de la d'une tierce personne

TABLEAU VIII : CLASSIFICATION DE STEINBROCKER (REMEDIOS 2005)

Les préoccupations de santé publique ont conduit à l'intégration des évaluations de la qualité de vie du patient dans son parcours notamment en rhumatologie. Elles permettent ainsi d'obtenir une analyse globale de la santé en prenant en compte aussi bien la santé physique, psychologique mais également les activités domestiques et sociales. Afin de procéder à cette évaluation, de nombreux outils ont été mis en place mais les plus courants sont les auto-questionnaires. Les deux plus utilisés et spécifiques à la PR sont le « *Health Assessment Questionnaire* » ou HAQ et l'Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite Rhumatoïde : EMIR.

3.2.2.4.1 INDICE HAQ

CF. ANNEXE I : LE QUESTIONNAIRE HAQ

Il s'agit d'un indice représentant la capacité fonctionnelle du patient et mesurant ses aptitudes quotidiennes dans huit domaines d'activité durant la semaine précédente. Chacun des domaines ci-dessous est exploré avec 2 à 3 questions cotées de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient («0» représentant aucune difficulté à « 3 » pour impossible à réaliser) :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| → Se lever | → La préhension |
| → S'habiller et se préparer | → Atteindre et attraper |
| → Marcher | → Autres activités |
| → Manger | |
| → L'hygiène | |

De par sa rapidité (quelques minutes), sa fiabilité et sa reproductibilité, ce questionnaire est très utilisé au cours de la PR. Néanmoins, on pourra reprocher à ce dernier de ne pas aborder l'impact social ou psychologique de la pathologie.

Le score s'obtient par la somme des cotations des 8 domaines divisée par 8. L'indice obtenu varie donc de 0 à 3.

Une PR très active a généralement un indice HAQ proche de 2.

3.2.2.4.2 ÉCHELLE DE MESURE DE L'IMPACT DE LA PR : L'INDICE EMIR :

CF. ANNEXE II : LE QUESTIONNAIRE EMIR COURT

L'indice EMIR est une version adaptée et traduite de l'indice AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scale*) qui mesure l'activité physique, la dextérité, l'aspect social (rôle et activités), la mobilité, les gestes de la vie courante, la douleur, l'anxiété et la dépression.

L'EMIR comprend 72 questions et évalue la qualité de vie des quatre dernières semaines. Devant la complexité et la longueur du questionnaire (plus de 25 minutes), une version simplifiée a été mise au point par un groupe de travail, réduisant le nombre de questions à 26 et permettant ainsi à cet EMIR court d'être intégré dans la pratique courante.

3.2.3 INTERPRETATION DE L'ACTIVITE DE LA PR

L'ensemble des critères d'évaluation décrits précédemment peut être interprétés comme suit :

LA FDA (*Food and Drug Administration*) conçoit comme active, une PR réunissant au moins 3 des critères suivants :

- NAD \geq 6.
- NAG \geq 3.
- Dérouillage matinal \geq 3.
- Vitesse de sédimentation \geq 28mm à la première heure.

L'objectif principal est bien entendu la rémission de la maladie qui se caractérise par « l'absence d'activité discernable ou une quasi-suppression de l'activité inflammatoire » (Bouaddi, et al. 2012). L'EULAR et L'ACR proposent chacun des critères définissant la rémission.

Selon l'ACR, un sujet atteint est jugé en tant que tel s'il remplit au minimum 5 des 6 critères qui suivent, et cela durant 2 mois consécutifs :

CRITERES ACR (Pinals)

ACR (American College of Rheumatology)
Le patient doit répondre depuis **au moins 2 mois consécutifs à 5 ou plus des 6 critères suivants :**

- durée de la raideur matinale n'excédant pas 15 min
- pas de fatigue
- pas de douleur articulaire (par l'anamnèse)
- pas de douleur à la pression articulaire ou au mouvement
- pas de gonflement des tissus mous des articulations ou des gaines tendineuses
- VS à la première heure (méthode Westergren) : Femmes < 30mm/h et Hommes < 20mm/h

FIGURE N° 23 : CRITERES REVISES DE REMISSION DE LA PR SELON L'ACR (GESPR & CRI 2007)

L'asthénie a été supprimée lors de la dernière révision en 1996, du fait de son étiologie variée (Prevo, Gestel et Hof 1996). Un patient doit donc aujourd'hui satisfaire à 4 des 5 critères restant durant 2 mois consécutifs pour être considéré en rémission.

Selon l'EULAR, le patient doit obtenir un score DAS-28 inférieur ou égal à 2,6 pour parler de rémission.

De nouveaux critères sont en cours d'études par l'ACR et l'EULAR. Ils sont actuellement confrontés aux précédents au cours d'études cliniques, dans le but de valider leur utilisation dans la pratique courante. Parmi les nouvelles propositions, on peut noter que l'évaluation du NAD, du NAG, de la CRP et de l'appréciation globale du malade sont réalisées sur une EVA graduée de 0 à 10 et doivent être tous inférieurs ou égaux à 1 (Felson, et al. 2011).

En France, l'HAS qualifie la PR à différents stades de son évolution ainsi (HAS 2007):

Une PR est « active » selon des degrés variables qui sont indiqués par le score obtenu par le patient au DAS-28 (Figure N° 24).

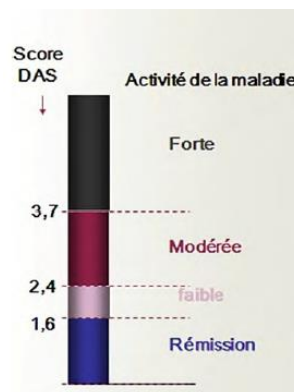


FIGURE 1 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS

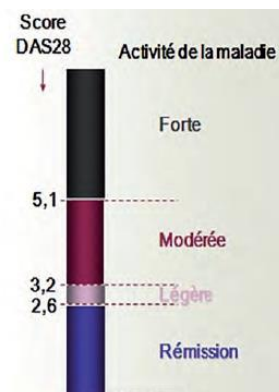


FIGURE 2 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON DAS28

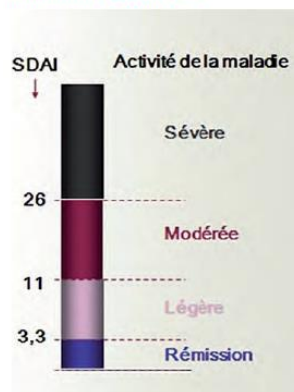


FIGURE 3 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON SDAI

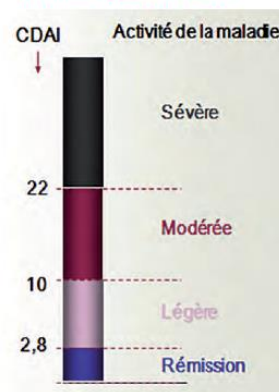


FIGURE 4 : L'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON CDAI

FIGURE N° 24 : EVALUATION DE LA PR EN FONCTION DES DIFFERENTS INDICES (BOUADDI, ET AL. 2012)

Une PR est dite « sévère » si une impotence fonctionnelle est mesurée via le HAQ (indice $\geq 0,5$), ou par la présence ou l'évolution de lésions articulaires en imagerie, ou par l'existence de manifestations extra-articulaires.

Une PR est reconnue comme « évolutive » si elle possède les caractéristiques d'une PR active auxquelles s'ajoute une progression fonctionnelle ou structurale.

Une PR « grave » est une PR sévère, qui justifie d'être contrôlée par un traitement de fond continu.

3.3 EVOLUTION D'UNE PR

3.3.1 MODALITES D'EVOLUTION

L'évolution proprement individuelle de la maladie est due à son importante hétérogénéité. Il est cependant possible de regrouper ces modes d'évolution en 3 groupes distincts :

- L'évolution monocyclique dont la régression est complète à la suite d'une seule poussée (20 % des cas).
- L'évolution progressive. Les PR avec ce mode d'évolution voient les poussées se succéder et progressent ainsi inévitablement vers un handicap majeur (10% des cas).
- L'évolution polycyclique, qui représente la majorité (70%) des cas de PR.

Dans à peu près 30% des cas, la PR sera légère avec une progression favorable, sans aucune lésion ni déformation articulaire visible. Dans ces conditions, la PR restera soit à un stade proche de la rémission, soit le syndrome inflammatoire perdurera et sera susceptible d'induire des lésions articulaires.

Par contre, dans un peu moins de 20% des cas, la PR aura une forme grave avec lésions et déformations articulaires rapides et avec ou sans manifestations extra-articulaires. Cette configuration n'est généralement pas favorable au pronostic vital du patient.

Ainsi plus de 50% des cas seront atteints d'une forme intermédiaire de PR et connaîtront une alternance de phases de rémission et de poussées.

Indépendamment d'une meilleure prise en charge, la polyarthrite rhumatoïde a généralement tendance à s'aggraver avec le temps, notamment par l'enchaînement des poussées.

3.3.2 IMPACT SOCIO-PROFESSIONNEL ET FAMILIAL

L'impact de la PR au niveau du patient, de ses milieux professionnel, familial et de son entourage sociétal est très important. Dans les premières années de la pathologie, on peut observer (Albers, et al. 1999) :

- Une baisse d'autonomie dans 59 % des cas,
- Un changement de poste nécessaire pour 51 % des patients,
- Une obtention de statut de travailleur handicapé pour 24% des cas.

En 2001, l'étude PRACTIS, portant sur plus de 1 000 personnes atteintes de PR a rapporté que pratiquement 20 % ont été reconnues comme invalides à un âge moyen de 46 ans et 35 % sont en arrêt de travail (Sany, Bourgeois, et al. 2004). Il est à prendre en compte que la poursuite de l'activité professionnelle dépend de celle exercée.

L'impact de la maladie est également présent dans le cadre social et familial du patient. Il est fréquent que les patients rapportent le fait de se sentir incompris par leur entourage. Ce sentiment est renforcé avec le handicap fonctionnel grandissant, qui amène souvent le patient à s'isoler. Un suivi psychologique sera donc primordial dans la prise en charge du patient.

Les progrès réalisés dans la prise en charge et l'éducation thérapeutiques de la PR, comme nous le verrons par la suite, amènent à réduire ces retentissements, mais les conséquences sur la vie socio-professionnelle ainsi que familiale demeurent encore très importantes.

3.3.3 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET MORTALITE

Pendant longtemps, la PR était connue comme une maladie invalidante mais non fatale. Ces considérations ont évolué avec les nombreuses études qui ont permis d'établir un rapport standardisé de mortalité (SMR) de la PR. Ce dernier a été évalué entre 1,2 et 3 pour des patients atteints (Wolfe, et al. 1994) (Gabriel, et al. 2003).

Ce rapport permet de connaître le ratio, dans une sous population, du nombre de décès observé sur celui attendu. Avec un SMR entre 1,2 et 3 pour la PR, cela signifie qu'une surmortalité comprise entre 12 et 30% a été constatée. La PR est donc à l'origine d'une

réduction de l'espérance de vie évaluée entre 5 et 10 ans (Combe 2007). Ceci peut s'expliquer par :

- la conséquence directe de la PR,
- la favorisation et l'aggravation de la PR à une autre affection.

Finalement, les décès directement attribuables à la PR sont relativement exceptionnels. Pour ces rares cas, ce sont les formes les plus sévères de la PR accompagnées de manifestations extra-articulaires qui sont responsables. En effet, cette surmortalité s'explique par la vascularite rhumatoïde, les atteintes pulmonaires et cardiaques, ou encore l'amylose.

Les risques d'incidents cardio-vasculaires sont multipliés par un facteur compris entre 2 et 4 augmentés chez les patients souffrant de PR sévères, notamment pour les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (Combe 2006) (Solomon, et al. 2003).

D'autres pathologies sont aussi favorisées par une atteinte de PR et responsables des décès, c'est le cas des lymphomes, des pneumopathies ou des infections.

4 PHYSIOPATHOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui n'est pas spécifique à un organe. Les articulations sont atteintes dans la majorité des cas, alors que les manifestations extra-articulaires sont variables et inconstantes.

Les avancées scientifiques, notamment dans le domaine de l'immunopathologie de la PR ont fait de réels progrès, permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie. Cependant, des interrogations subsistent devant la complexité et les nombreuses interactions des acteurs impliqués. Néanmoins, ces progrès ont permis de mettre au point les thérapies ciblées, véritables révolutions dans la prise en charge du patient.

D'un point de vue immunologique, la PR fait intervenir des mécanismes distincts, ceux entraînant les lésions articulaires et ceux à l'origine des lésions extra-articulaires.

4.1 PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS ARTICULAIRES

La lésion articulaire trouve son origine dans la synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu. Cette manifestation provoque une prolifération synoviale s'accompagnant de la croissance d'un pannus synovial au bord de l'articulation. Les destructions ostéo-cartilagineuses sont généralement dues à ce pannus.

Nous pouvons distinguer 4 étapes dans ce processus (Husson, et al. 2003) (Figure N° 25) :

1. L'étape d'initiation.
2. L'étape d'inflammation et du recrutement cellulaire comprenant la migration des cellules, l'infiltration de la synovite rhumatoïde et un trouble dans la régulation des cytokines.
3. L'étape de propagation synoviale et de destruction articulaire.
4. L'étape de réparation de l'articulation.

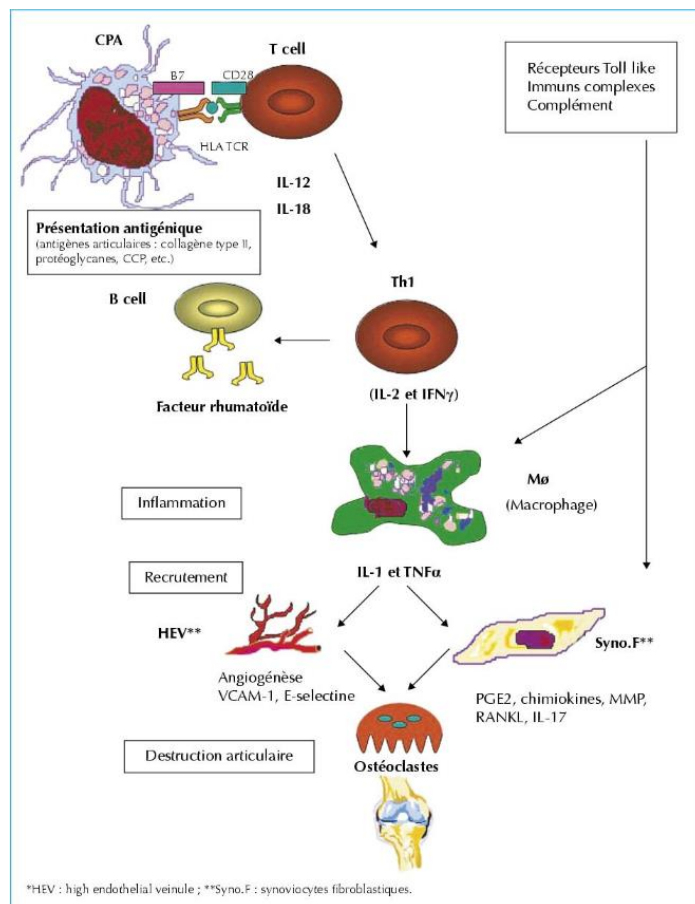


FIGURE N° 25 : LES DIFFERENTES PHASES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (BENHAMOU ET FAUTREL 2009)

Le déroulement de ces 4 phases est exhaustif, sachant qu'elles peuvent avoir lieu en même temps à différents endroits de la même articulation. Les étapes d'initiation et d'inflammation avec regroupement cellulaire sont communes aux mécanismes de plusieurs rhumatismes inflammatoires, contrairement à la phase de prolifération synoviale qui n'est présente que dans ceux possédant un caractère érosif comme dans le cas de la PR.

4.1.1 ÉTAPE D'INITIATION

Encore aujourd'hui, l'étape d'initiation reste la moins maîtrisée. Chacun des facteurs prenant part à cette étape, détaillés précédemment, exerceraient leurs influences durant cette phase.

Les lymphocytes T-CD4 (LT) ainsi que les processus de l'immunité innée seraient grandement impliqués dans cette initiation.

Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1 comme exposé précédemment) situé sur sa membrane cellulaire (Figure N° 26). Le complexe ainsi formé (Molécule de HLA-Antigène-LT) serait alors l'initiateur de physiopathologie de la PR (Radideau, et al. 2010). Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire l'interféron γ (IFN- γ) et l'interleukine 2 (IL-2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire.

Les fibroblastes, macrophages et lymphocytes B, vont être activés par l'IFN- γ et l'IL-2, et seront par la suite à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines spécifiques initiera l'inflammation et, à plus ou moins long terme, la dégradation de l'os et du cartilage.

L'antigène impliqué dans cette réaction reste encore à découvrir. Son origine peut être aussi bien endogène qu'exogène. Or il a été constaté que les anticorps majoritairement concernés étaient spécifiquement dirigés vers les protéines citrullinées, ceci pouvant laisser supposer que l'anticorps concerné est riche en résidus de ce type (Radideau, et al. 2010).

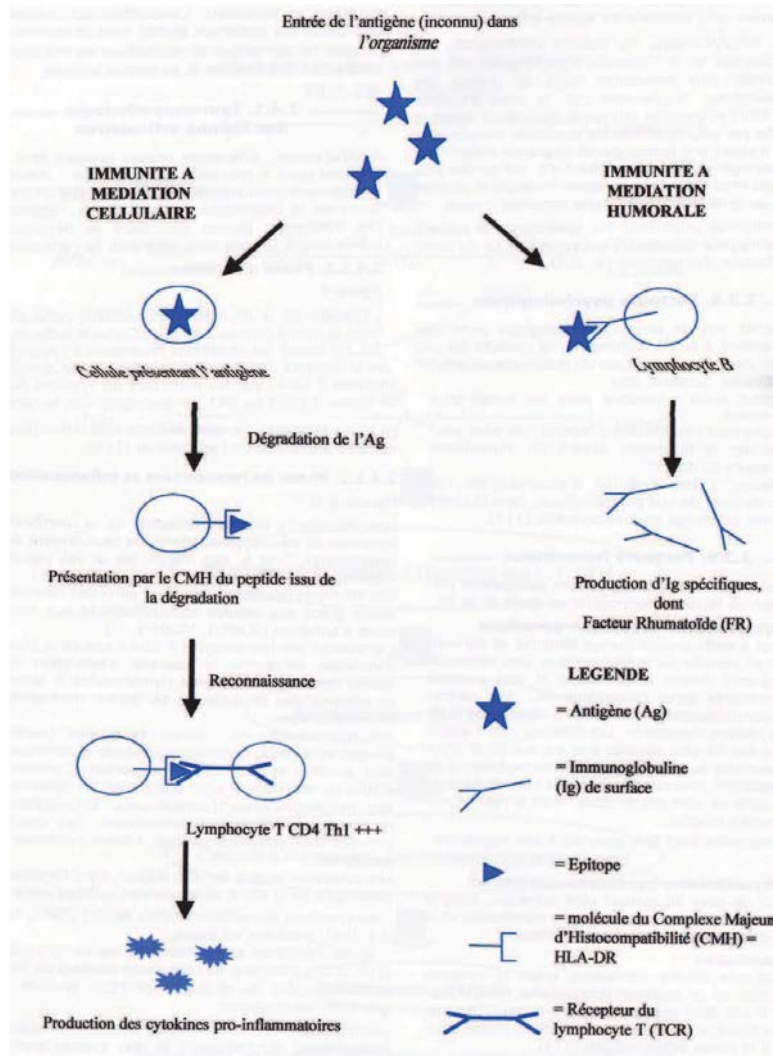


FIGURE N° 26 : RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE DANS LA PHASE D'INITIATION DE LA PR (HUSSON, ET AL. 2003)

Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (Combe 2007).

4.1.2 ÉTAPE DE RECRUTEMENT CELLULAIRE ET D'INFLAMMATION

L'apparition de l'inflammation débute, dans la plupart des cas, avec l'apparition des symptômes de la PR. Contrairement à l'étape précédente, celle-ci est étroitement liée à l'immunité acquise. Il existe trois événements importants qui expliquent le recrutement cellulaire ainsi que l'inflammation synoviale :

- la migration cellulaire du sang vers l'articulation,
- l'infiltrat des cellules de la synoviale,
- le trouble de la régulation des cytokines.

4.1.2.1 MIGRATION CELLULAIRE

L'inflammation de la synovie requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément des leucocytes (LT, LB, monocytes, granulocytes neutrophiles). Pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, on peut constater l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie et cela, dès les stades précoces de la PR.

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir : le « *vascular endothelial growth factor* » (VEGF), l'endothéline, ou l'angiostatine.

Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde : des lymphocytes T, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (Figure N° 27).

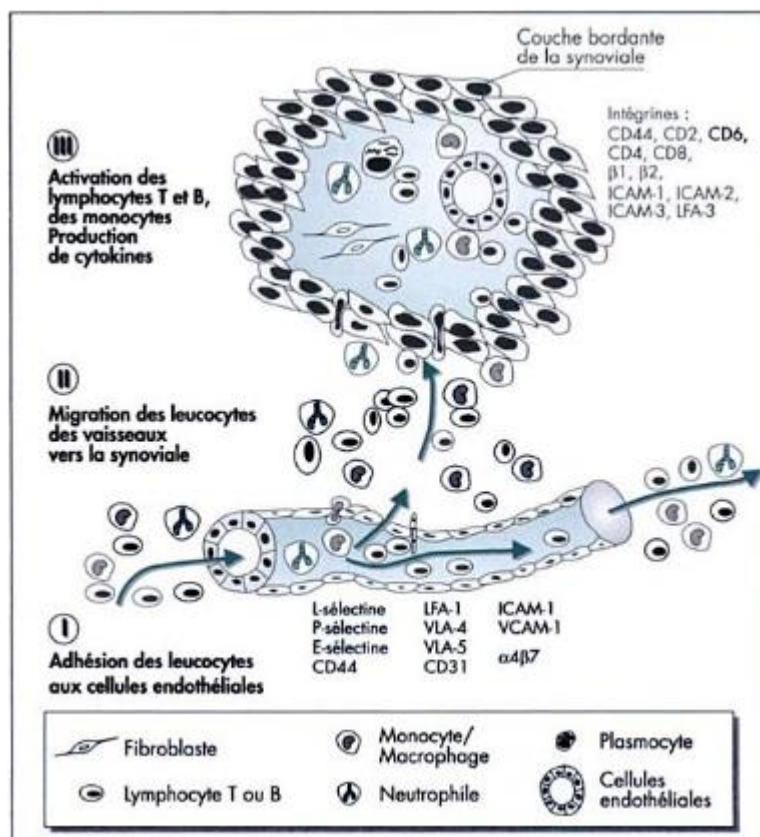


FIGURE N° 27 : MIGRATION CELLULAIRE DANS LA PR (SANY 2003)

4.1.2.2 INFILTRAT CELLULAIRE DE LA SYNOVITE RHUMATOÏDE

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la PR. La synovie présente alors un nombre important de cellules différentes toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues. L'illustration suivante présente de manière simplifiée les différents acteurs et mécanismes présents dans la synovie (Figure N° 28):

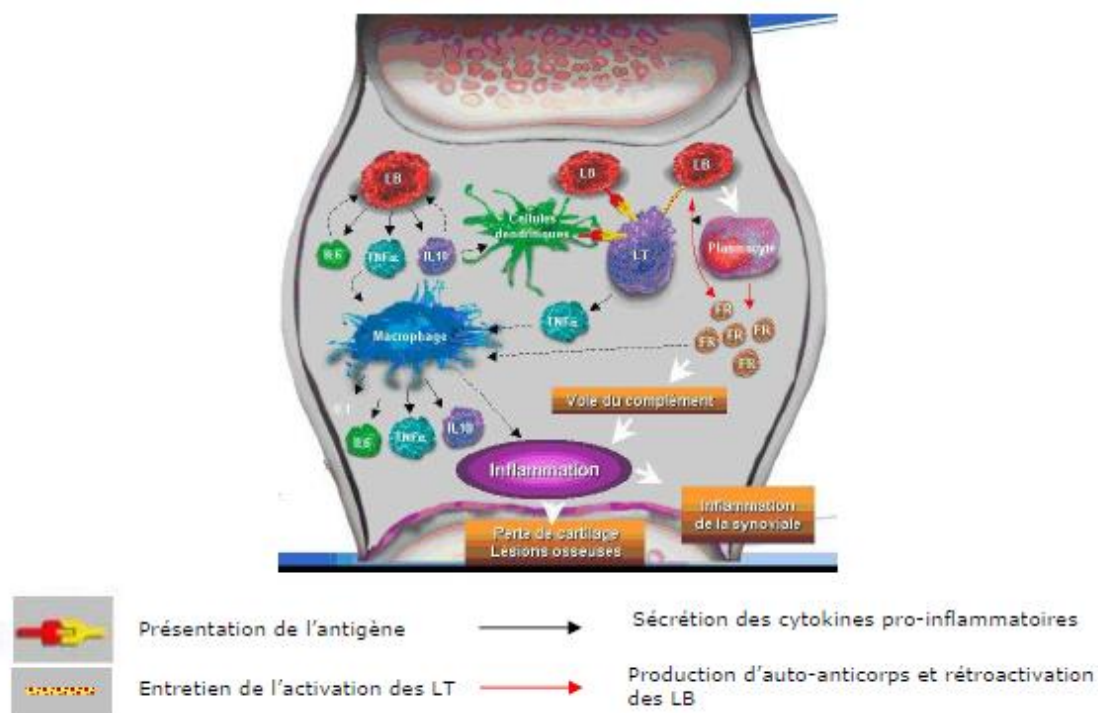


FIGURE N° 28 : ACTEURS ET MECANISMES CELLULAIRES DE LA PR (HUSSON, ET AL. 2003)

4.1.2.2.1 LYMPHOCYTES T (LT)

La capacité des LT à activer les lymphocytes B ou les macrophages octroie à ces cellules un rôle prépondérant dans l'étape d'initiation et de la migration cellulaire. Suite à leurs propres activations, les LT déclenchent une cascade d'activation qui se déroule en deux étapes (Figure N° 29).

- 1er signal : Comme nous l'avons vu, il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).

→ Le second signal : Les LT interagissent via leur molécule CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA. Cette interaction fait nécessairement suite à la précédente, son absence traduit une tolérance de l'antigène.

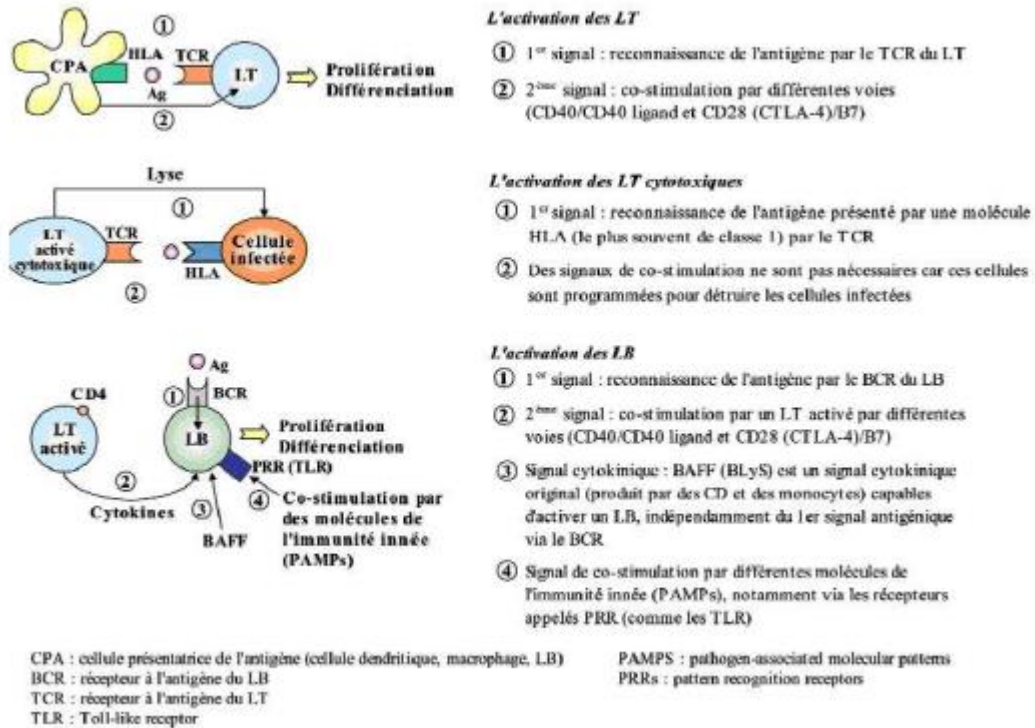


FIGURE N° 29 : LES DIFFERENTES STIMULATIONS DES LYMPHOCYTES (HUSSON, ET AL. 2003)

Les LT impliqués dans cette activation sont les LT auxiliaires CD4+ issus de la famille des LT dits « helpers » (LTh) mémoires. Le caractère « mémoire » signifie que le LT a déjà été présenté à un antigène. Les LTh peuvent se différencier en 4 sous-types en fonction de la réponse immunitaire.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4+ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes:

- Les LTh1 sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques. Ils sont pro-inflammatoires, et produisent l'IFN-γ et l'IL-2.
- Les LTh2 sont responsables de l'activation des lymphocytes B et de la sécrétion des IL-4, IL-5 et IL-10.
- Les LTh 17 secrètent l'IL-17 qui joue un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage. Ils produisent également des interleukines pro-inflammatoires : l'IL-

21 et l'IL-22. Ils jouent un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.

- Les LTh reg permettent de créer une tolérance à l'antigène, et ont un rôle anti-inflammatoire.

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1 dont la présence en quantité importante supplante l'action régulatrice des LTh rég, notamment dans leur aptitude à interrompre l'activation au niveau du second signal.

En plus des LT « helpers », d'autres types de LT interviennent dans le mécanisme induisant les lésions :

- Les LT CD8 sont de type cytotoxique et provoquent la mort cellulaire.
- Les LT CD4+,CD28- aussi appelés « *Natural Killers* » ou NK sont également de type cytotoxique. Leur activation ne dépend pas du second signal vu précédemment. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la PR notamment dans les lésions viscérales, et dans la rupture de plaques d'athérome responsable des accidents vasculaires cérébraux.
- Les LT cK sont impliqués dans une production massive de TNF α et dans le caractère chronique des lésions de la PR.

4.1.2.2.2 LYMPHOCYTES B (LB)

Les lymphocytes B sont largement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Bien que secondaire à l'activation induite par les LT, d'autres voies peuvent les activer (Figure N° 29).

- 1^{er} signal : Le lymphocyte B reconnaît l'antigène via son BCR (*B Cell Receptor*)
- 2nd signal : Le LB joue le rôle d'une CPA et interagit avec le LT en lui présentant l'antigène
- 3^{ème} signal : Indépendamment du premier signal, les LB sont activés via des interleukines produites par les LTh2.
- 4^{ème} signal : Co-stimulation des LB via diverses molécules issues de l'immunité innée comme les TLR (Toll Like Receptor)

Une fois les LB activés, ils vont se différencier en plasmocytes, et seront en mesure de produire diverses immunoglobulines dont notamment les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CPP ainsi que certains anticorps spécifiques. Parallèlement à la sécrétion de ces anticorps, les LB pourront sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , et les interleukines 1 et 6.

4.1.2.2.3 CELLULES DENDRITIQUES

Les cellules dendritiques possèdent des activités différentes selon leurs origines :

- Celles d'origine lymphoïde sécrètent les interleukines 12 et engendrent une réponse immunitaire via les LTh1
- Celles d'origine myéloïde, sont impliquées dans la tolérance à l'antigène.

D'un point de vue général, les cellules dendritiques peuvent être assimilées à des CPA, et possèdent à leur surface des molécules de co-stimulation B7 pouvant induire le second signal d'activation des LT.

4.1.2.2.4 MACROPHAGES ET SYNOVIOCYTES FIBROBLASTIQUES

Les macrophages et les fibroblastes sont activés par les LT et sont présents entre le cartilage et le pannus synovial.

Ces cellules produisent des molécules qui assurent le recrutement de cellules par chimiotactisme et qui maintiennent l'inflammation. Ces chimiokines activeront également les LTh 1.

Les macrophages sont les principaux sécréteurs d'IL-1 et de TNF α dans la région de l'articulation. On note aussi la sécrétion du « *Platelet Activating Factor* » ou PAF qui est pro-inflammatoire.

Les synoviocytes fibroblastiques sont eux, majoritairement responsables de la formation du pannus et de lésions de l'os et du cartilage.

4.1.2.2.5 POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (PN)

Les polynucléaires neutrophiles, plus présents dans la synovie que dans sa membrane, sont impliqués dans l'immunopathologie des lésions du cartilage via des molécules qu'ils produisent.

Les molécules qu'ils sécrètent ont un rôle pro-inflammatoire et se retrouvent en quantité bien plus importante chez les personnes atteintes de PR.

Parmi ces molécules, on trouve :

- Des enzymes lysosomales, responsables de la dégradation du cartilage (élastase, collagénases,...),
- La prostaglandine E2 ou PGE2,
- Le leucotriène B4
- Le PAF qui intervient dans l'activation des LT et la production des cytokines pro-inflammatoires des macrophages.
- Le monoxyde d'azote (NO) qui favorise l'angiogenèse et la perméabilité des membranes de l'endothélium. Parallèlement, le NO renforce la sécrétion de d'IL-1 et de TNF α .

4.1.2.2.6 CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

Les cellules souches mésenchymateuses ont la faculté de se différencier en de nombreux types de cellules. Leur présence au niveau de la synovie rhumatoïde n'a été découverte que récemment. Elles sont susceptibles de produire des cytokines pro-inflammatoires mais également de compenser les lésions en facilitant la réparation de l'articulation.

4.1.2.2.7 ADIPOCYTES

Les cellules grasses ou adipocytes sécrètent des adipocytokines dont l'adiponectine, et rentrent en interaction avec les macrophages. Précisons que les adipocytes et les macrophages possèdent une structure similaire (Vittecoq 2010).

L'adiponectine est retrouvée à des taux supérieurs dans la synovie chez les patients polyarthritiques. Par fixation sur les fibroblastes, elle peut engendrer la sécrétion de molécules inflammatoires comme des cytokines, PG-E2, ou VEGF (Kusunoki, et al. 2010).

4.1.2.3 DYSREGULATION DES CYTOKINES

Les cytokines sont les messagers de la communication entre cellules et ont un rôle primordial dans l'immunopathologie de la PR. Les patients atteints présentent un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Les cytokines disposent de récepteurs solubles qui résultent d'un clivage du récepteur transmembranaire et qui possèdent la faculté d'inhiber leurs actions. Dans les cas de PR, les taux de ces récepteurs solubles sont moindres et contribuent ainsi au déséquilibre des cytokines.

Ce déséquilibre est accentué également par un excès de sécrétion des cytokines Th1 et un défaut des Th2. Cette différence va stimuler les macrophages et ainsi créer une production massive de cytokine IL-1 et TNF α .

Les rôles des cytokines permettent de les classer selon 3 catégories : pro inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices. Nous détaillerons par la suite les principales.

4.1.2.3.1 CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

Leur présence majoritaire au niveau de la synovie est à l'origine des effets délétères sur l'articulation. Les cytokines des macrophages, l'IL-1 et le TNF α sont les plus importantes dans le mécanisme physiologique de la PR.

4.1.2.3.1.1 *TNFALPHA (TUMOR NECROSIS FACTOR)*

Chez un patient sain, les taux sériques de TNF α sont faibles et la cytokine joue un rôle défensif contre les infections. À l'opposé, chez un sujet atteint de PR, le TNF α se retrouve en quantité importante dans le liquide synovial, et dans des concentrations moindres dans le sérum. Ce phénomène traduit une production localisée.

Ces dernières années, le TNF α est devenu la cible de prédilection des avancées thérapeutiques avec notamment la création des biothérapies. Cet engouement se base sur les

multiples effets biologiques que la cytokine engendre : l'inflammation, l'induction des lésions du cartilage, la perte de poids ou bien encore l'asthénie (Figure N° 30, Figure N° 31). Précisons également que le TNF α est le premier messager chimique libéré et induirait la régulation des autres cytokines.

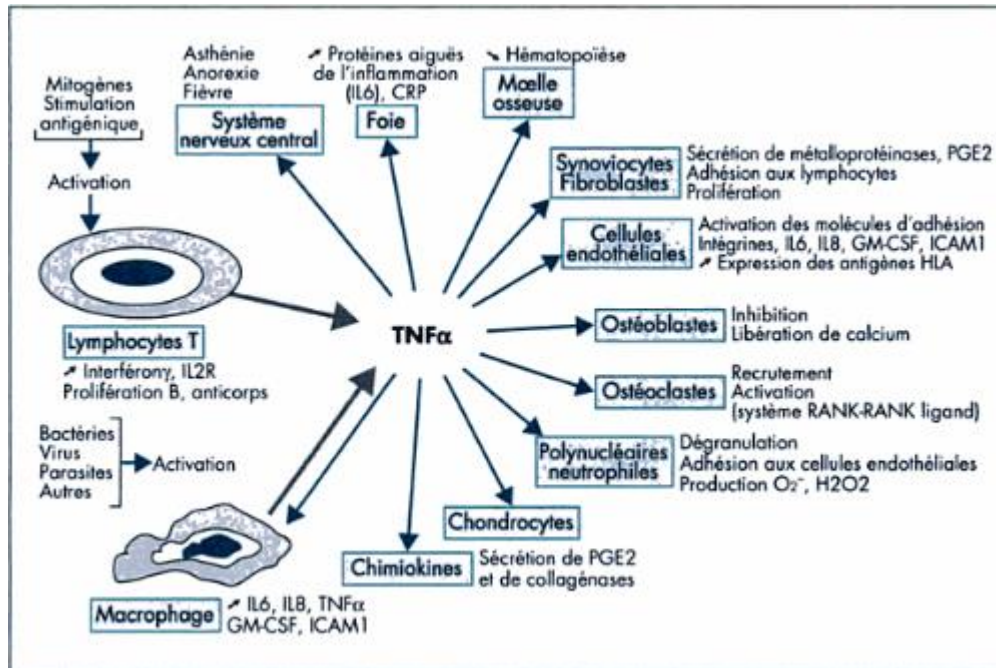


FIGURE N° 30 : ACTIVITES DU TNF α (SANY 2003)

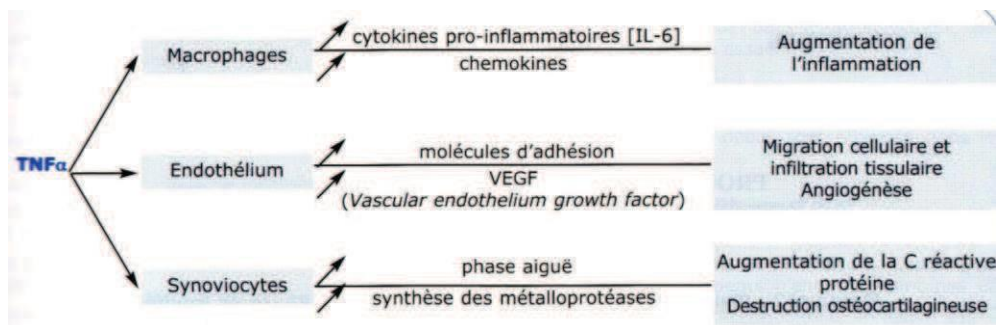


FIGURE N° 31 : CONSEQUENCES DE L'ACTIVATION DES CELLULES PAR LE TNF α (MENKES, ET AL. 2004)

4.1.2.3.1.2 INTERLEUKINE 1 (IL-1)

L'interleukine 1 possède des propriétés similaires au TNF α . Leurs actions simultanées induisent une synergie des effets délétères (Figure N° 32).

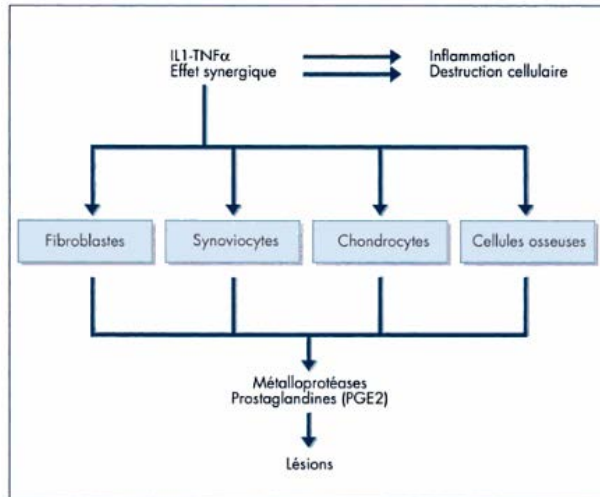


FIGURE N° 32 : ROLES DU TNF_{ALPHA} ET DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LES LESIONS (SANY 2003)

Contrairement au TNF α , l'IL-1 possède une activité locale et notamment au sein de l'articulation. Son rôle dans les lésions cartilagineuses et dans leurs délais de guérison est conséquent (Figure N° 33). L'IL-1 est également responsable :

- de l'induction d'une production massive de PGE2 et de metalloprotéase,
- de l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycanes bloquant ainsi la réparation du cartilage,
- de la stimulation de l'activité des ostéoclastes.

Pour les mêmes raisons que celles du TNF α , l'IL-1 est une cible des nouvelles thérapies.

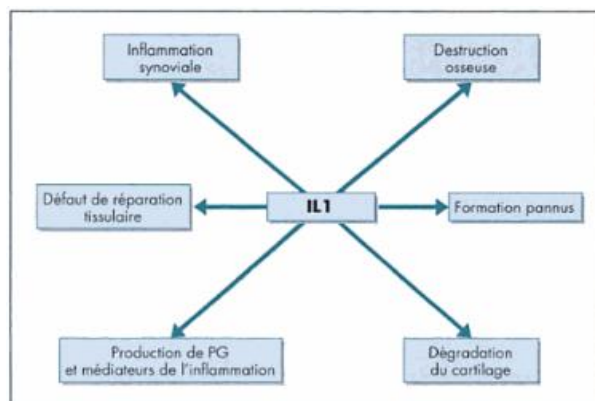


FIGURE N° 33 : ROLES DE L'INTERLEUKINE 1 DANS LES MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA PR (SANY 2003)

4.1.2.3.1.3 IL-15

L'interleukine 15 est produite par les fibroblastes de la synovie ainsi que par les macrophages. Son action se résume à attirer les LT-CD4, à induire la différenciation des LB et à refreiner les mécanismes d'apoptose.

4.1.2.3.1.4 IL-6

L'interleukine 6 a la faculté d'être soit pro-inflammatoire soit anti-inflammatoire, son activité dépendant de son environnement. Chez un patient atteint de PR, l'IL-6 est soumise aux stimulations de type Th1 et aura ainsi un rôle induisant l'inflammation. Elle sera à l'origine de la sécrétion de protéine C réactive (CRP) par le foie.

4.1.2.3.1.5 RANK LIGAND (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KAPPA B)

Le RANK ligand est un dérivé du TNF α , et joue un rôle dans la stimulation des ostéoclastes. Par conséquent, cette molécule joue un rôle important dans les lésions osseuses et se retrouve principalement dans la synovie.

4.1.2.3.2 CYTOKINES ANTI-INFLAMMATOIRES

Un patient atteint de PR connaît un déficit de l'ensemble de ses cytokines. Chacune d'entre elles constitue une hypothèse thérapeutique dans le traitement de la maladie.

- L'IL-1 Ra : cette molécule est le récepteur soluble de l'IL-1 et possède donc une aptitude inhibitrice sur cette cytokine par mécanismes d'antagonismes compétitifs.
- Les IL-4, IL-10 et IL-13 inhibent la sécrétion d'IL-1 et du TNF α .
- D'autres cytokines de cette classe existent mais leurs actions sont encore mal connues. C'est le cas de l'IL-11, IL-19, IL-20 et IL-22.

4.1.2.3.3 CYTOKINES REGULATRICES

Le phénomène de régulation de ces cytokines vis à vis de l'inflammation s'exerce de différentes façons.

- L'IL-2 permet de maintenir les cellules activées et constitue un facteur de croissance pour les LT.
- L'IL-7 est sécrétée par les fibroblastes et favorise la croissance des LB et LT. Elle joue également un rôle dans la stimulation des LB pour la sécrétion des anticorps.

- L'IFN- γ induit une élévation de l'expression des molécules HLA de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et contribue à une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF α .

4.1.3 ÉTAPE DE PROLIFÉRATION SYNOVIALE (PANNUS) ET LÉSIONS OSTÉO-CARTILAGINEUSES

Contrairement à la phase d'initiation où les lymphocytes T ont un rôle primordial, il semblerait que cette phase inflammatoire soit indépendante des LT. Ceci étant démontré par le fait que des souris immunodéficientes présentent des lésions articulaires en l'absence de LT.

Ces atteintes de l'os et du cartilage sont principalement dues à la présence du pannus synovial et à l'action combinée entre chondrocytes, ostéoclastes et métalloprotéases.

4.1.3.1 PROLIFÉRATION SYNOVIALE

Deux cellules sont impliquées dans l'accroissement de la synovie : les synoviocytes A (cellules dendritiques et macrophages) et B (fibroblastes). Encore mal connue, cette prolifération auto-entretenu pourrait être le résultat d'une activation de proto-oncogènes. On constate également une baisse de l'apoptose qui renforce la prolifération.

4.1.3.2 FORMATION DU PANNUS

L'accumulation de synoviocytes (Macrophages, fibroblastes) et de quelques ostéoclastes sur le cartilage via des molécules d'adhésion constitue le pannus synovial. Les fibroblastes seraient les acteurs principaux des lésions cartilagineuses via la libération de métalloprotéases (collagénases, gélatinases) et les macrophages, quant à eux, faciliteraient la progression du pannus.

4.1.3.3 CHONDROCYTES

Les chondrocytes sont des cellules constituant le cartilage, elles participent à la synthèse et au maintien de celui-ci, permettant son renouvellement. Dans le cadre d'une PR, ces cellules sont soumises à la sécrétion des IL-1 et des TNF- α qui provoque entre autres, la production de prostaglandine (PGE2) et de collagénase.

4.1.3.4 OSTEOCLASTES

Les ostéoclastes sont le pivot de la dégradation osseuse. Leur activité est stimulée par l'IL-1, la prostaglandine, le TNF- α ou via le système RANK-RANK ligand.

Le RANK ligand est présent sur la membrane des LT activés, des macrophages ou des ostéoblastes. Le RANK, récepteur à ce ligand, est exprimé sur la surface des ostéoclastes et de ses précurseurs, ainsi que sur les cellules dendritiques (Figure N° 34).

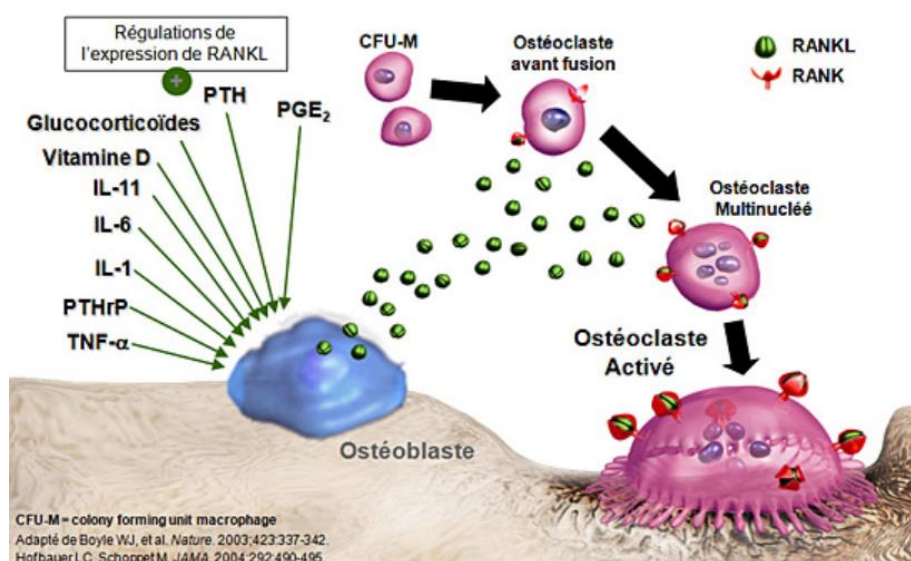


FIGURE N° 34 : RÔLE DU SYSTÈME RANK-RANK LIGAND DANS LA MATURATION DES OSTEOCLASTES (BOYLE 2003)

L'ensemble complexe et exhaustif des mécanismes biologiques impliqués dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde rend compte des complications rencontrées à l'établissement de son traitement. Cependant, l'évolution des connaissances de ces différents systèmes permet de converger vers des cibles thérapeutiques d'intérêt.

4.1.4 ÉTAPE DE REPARATION ARTICULAIRE

Si la PR tend à provoquer des inflammations et des érosions de l'articulation comme décrites précédemment, il faut également souligner les moyens mis en œuvre par l'organisme pour s'en protéger.

Pour contrer la lésion osseuse et cartilagineuse, la sécrétion de l'interleukine 10 et le procédé des TIMP (« *Tissue Inhibitor of Metalloprotéase* ») sont mis en place. Ces derniers bloquent la libération de métalloprotéases. Parallèlement, une synthèse de TGF- β

(« *Transforming Growth Factor* »), un facteur de croissance, induit la synthèse de collagène et de protéoglycanes.

Bien qu'efficaces, ces mécanismes de défenses restent surpassés par l'ensemble des actions délétères décrites préalablement.

Parallèlement aux phases d'inflammations et de destructions articulaires décrites ci-dessus, l'organisme tente naturellement de compenser ces altérations. Ainsi, sous l'influence de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (« *Transforming Growth Factor* »), un essai de réparation articulaire se produit. Ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. De plus, l'IL-10 et le système des TIMP freinent les dégradations ostéo-cartilagineuses en inhibant la libération de métalloprotéases mais leurs effets sont généralement dépassés par les cascades d'évènements décrites précédemment.

4.2 PHYSIOPATHOLOGIE DES LÉSIONS EXTRA-ARTICULAIRES

Les lésions extra-articulaires sont très variables et inconstantes. Il a été constaté que ces dernières apparaissent majoritairement chez l'homme atteint d'une PR avec des forts taux de facteurs rhumatoïdes. Les manifestations tendineuses proviennent de mécanismes sensiblement identiques à ceux des lésions articulaires expliqués précédemment. Toutefois, les complications cardiaques ou vasculaires ou encore les nodules rhumatoïdes ne découlent pas spécifiquement de ces mêmes processus. Bien que les mécanismes impliqués dans ces cas soient encore mal connus, des hypothèses sont avancées afin d'expliquer ces lésions. Les plus plausibles sont les conséquences d'un dépôt de complexes immuns, des concentrations sériques élevés d'immunoglobuline A ou l'infiltration de polynucléaires ou d'éosinophiles.

**PARTIE 2 :
PRISE EN CHARGE ET STRATEGIES
THERAPEUTIQUES**

1 PRINCIPES GENERAUX ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES

1.1 PRISE EN CHARGE

Les avancées thérapeutiques de cette dernière décennie ont permis de faire évoluer la prise en charge thérapeutique de la maladie. Avec l'apparition des biothérapies, c'est l'approche thérapeutique et ses objectifs qui ont été bouleversés. Ces traitements sont indiqués généralement chez les patients atteints d'une PR modérée à sévère en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements de fond.

Il est acquis aujourd'hui que l'instauration d'un traitement, accompagné d'un diagnostic précoce est un facteur clef dans l'évolution de la maladie sous tous ses aspects (Korpela, et al. 2004) (Anderson, et al. 2000) (Möttönen, et al. 2002). En effet, les deux premières années de la pathologie sont fortement susceptibles de voir apparaître les lésions articulaires. De ce fait, la mise en place précoce du traitement aura son impact sur la survenue de l'impotence fonctionnelle et des lésions ou encore sur la rémission. Cependant, la stratégie thérapeutique utilisée peut être à l'origine d'effets indésirables. Ainsi, comme dans toute maladie, la conduite médicamenteuse à tenir doit prendre en compte le rapport bénéfice-risque. Cette évaluation est individuelle et effectuée en fonction de l'évaluation et du pronostic de la maladie. La décision thérapeutique choisie sera donc adaptée et personnalisée.

Les objectifs de la prise en charges thérapeutiques sont variés (Chapel, et al. 2004):

- Diminuer la douleur et l'inflammation des articulations via les traitements symptomatiques
- Stopper ou à défaut freiner les destructions ou déformations des articulations
- Assurer au patient, une qualité de vie adéquate et une insertion socio-professionnelle.

Il est clair cependant que l'objectif optimal reste la rémission complète de la maladie, comme décrite auparavant.

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir divers professionnels de santé dont l'implication dépend du stade et de l'évolution de la pathologie. Du médecin généraliste au rhumatologue, en passant par les infirmières, les psychologues, les kinésithérapeutes et les pharmaciens, chaque professionnel interviendra de diverses façons dans le suivi thérapeutique du patient atteint de PR.

La prise en charge du malade peut se faire selon cinq axes principaux :

- l'information au malade,
- les traitements médicamenteux,
- la chirurgie,
- la réadaptation fonctionnelle,
- la prise en charge psychologique.

Afin de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance de la stratégie thérapeutique appliquée, un suivi bien défini de la maladie devra être réalisé, ceci dans le but d'adapter si nécessaire la stratégie mise en place.

Cette partie abordera essentiellement les principaux traitements préconisés dans les stratégies thérapeutiques actuelles.

1.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement mis en place, le praticien se basera sur les résultats obtenus aux tests suivants :

- l'indice HAQ,
- l'indice DAS (basé sur les critères EULAR),
- ou les critères d'efficacité de l'ACR.

1.2.1 SELON L'INDICE HAQ

Après une période de traitement qui reste variable selon la stratégie utilisée (en moyenne 180 jours), si une diminution d'au minimum 0,3 point du score obtenu à l'HAQ est constatée, le traitement est alors considéré comme efficace. Réciproquement, une augmentation de ce score nécessite une reconsidération du traitement.

Une stabilité du score coïncide avec un état clinique stagnant pour le patient.

1.2.2 SELON L'INDICE DAS (CRITERES EULAR)

Pour juger de l'efficacité du traitement, le DAS 28 est un outil régulièrement employé. Selon la variation de l'indice obtenu entre deux évaluations consécutives, il est possible d'interpréter l'efficacité de la stratégie (Figure N° 35).

Réponse thérapeutique			
DAS 28 Final	Amélioration (différence DAS28 initial et DAS 28 final)		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 (faible activité)	bonne réponse		
> 3,2 et ≤ 5,1 (activité moyenne)		réponse modérée	
>5,1 (forte activité)			non réponse

FIGURE N° 35 : EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE EN FONCTION DU DAS28 (GESPR & CRI 2007)

1.2.3 SELON LES CRITERES ACR

L'ACR a défini des critères permettant d'évaluer la réponse à un traitement dans les cas de PR. Ces items sont aussi appelés « critères de réponse ACR » 20 ; 50 ou 70. Ils permettent de définir une amélioration de 20, 50 ou 70% des critères évalués et sont seulement utilisés dans les études cliniques.

<p>Un patient est considéré comme répondeur ACR 20 s'il répond aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Amélioration du nombre d'articulations douloureuses d'au moins 20% <p style="text-align: center;">et</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Amélioration du nombre de synovites d'au moins 20% <p style="text-align: center;">et</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Amélioration d'au moins 20% de 3 des 5 paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • douleur évaluée par le patient • appréciation globale du patient • appréciation globale du médecin • impotence fonctionnelle appréciée par le patient (HAQ) • inflammation biologique (VS ou CRP)

FIGURE N° 36 : CRITERES DE REPOSE ACR 20 (GESPR & CRI 2007)

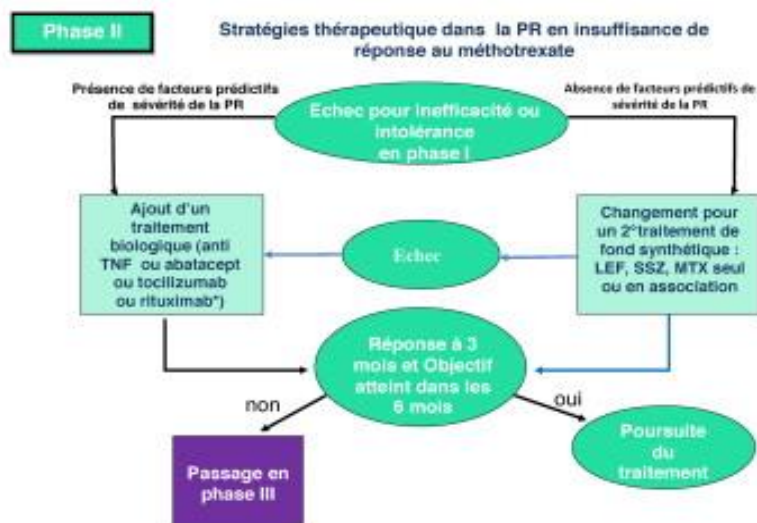
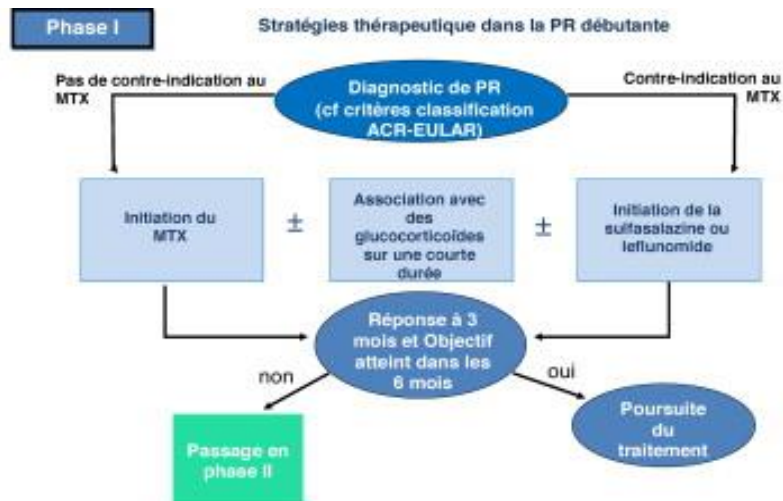
1.3 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lorsque le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde est confirmé et que le bilan initial ainsi que l'analyse du pronostic sont réalisés, les interrogations sur tournent vers la stratégie thérapeutique à mettre en place.

La stratégie thérapeutique de la PR repose sur l'idée d'instaurer le plus précocement un traitement intense et d'assurer un suivi ainsi qu'une évaluation fréquente.

En fonction de l'ancienneté de la maladie, la stratégie reposera sur la conduite à tenir suivant la réponse aux traitements suivis.

Le logigramme suivant (Figure N° 37) reprend l'ensemble de la prise charge médicamenteuse de la polyarthrite selon les recommandations 2014 de la Société française de Rhumatologie (basées sur la littérature et sur celles de l'HAS de 2007).



Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

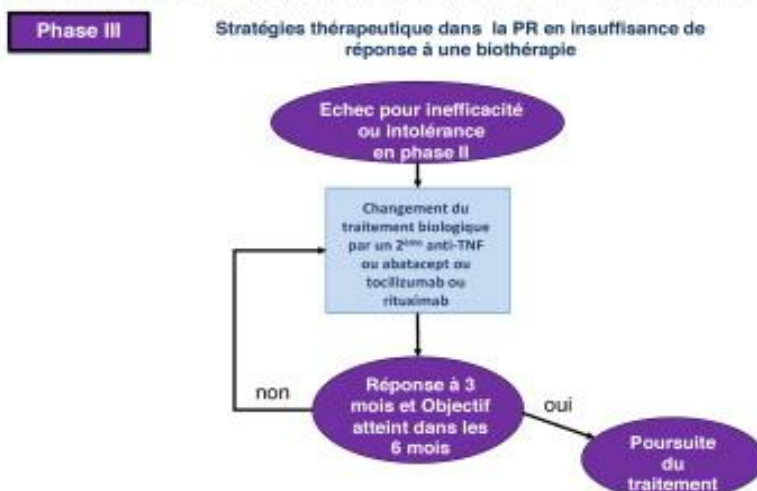


FIGURE N° 37 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA PR EN 2014 SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE (GAUJOUX-VIALAA, ET AL. 2014).

1.3.1 PR EN PHASE DEBUTANTE : TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION ET SUIVI

Dans la majorité des cas et en absence de critères de sévérité, le méthotrexate (MTX) est donné en première intention. Sa prescription est le plus souvent accompagnée de celle de folates (acide folique), notamment pour améliorer sa tolérance. En effet, le MTX est un anti-métabolite, inhibant la dihydrofolate réductase, une enzyme essentielle dans le métabolisme de l'acide folique. Une carence de cette vitamine peut potentialiser les effets indésirables du MTX. Une supplémentation en folate, généralement administrée 48h après celle du MTX, pourrait ainsi réduire la toxicité de ce dernier. Si malgré cette combinaison le MTX n'est pas supporté par le patient, il est possible de prescrire la version injectable du médicament. Enfin, pour une totale intolérance, la stratégie sera de s'orienter vers d'autres molécules telles que le léflunomide ou la sulfasalazine.

Si le diagnostic décèle un stade plus actif et sévère, la stratégie initiale sera plus intensive avec :

- Une association de MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine
- Une combinaison MTX et un anti- TNF α (Phase II)

L'ajout de corticoïdes oraux et locaux trouvera son importance dans une prescription initiale dans le but de patienter jusqu'à la pleine action du traitement de fond. Pour les corticothérapies orales, la durée de traitement devra être la plus courte possible à un dosage faible efficace sans dépassement des 10 mg par jour.

En ce qui concerne la douleur, cette dernière pourra être traitée à l'aide d'un ajout d'antalgique ou d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Afin de prévenir les effets indésirables de ces classes thérapeutiques ainsi que ceux de la corticothérapie, une prescription de protecteur gastrique tel que les IPP (inhibiteur de la pompe à proton) viendra compléter le traitement

Afin d'adapter le traitement dans les meilleurs délais et/ou de s'assurer du contrôle de la maladie durant la première année, le suivi du patient nécessitera une évaluation mensuelle. Par la suite, les visites deviendront trimestrielles. Chacune de ces consultations comprendra :

- l'indice du DAS 28, pour évaluer l'activité de la maladie et des paramètres cliniques et biologiques,
- l'évaluation de la réponse au traitement,
- le suivi de la tolérance générale du traitement (effets indésirables, interaction médicamenteuse, mise en garde),
- une recherche de potentielles manifestations extra-articulaires.

D'un point de vue de l'imagerie, l'évaluation de la progression radiologique devra être réalisée deux fois par an dans les premières années de la maladie

1.3.2 PR EN PHASE D'ETAT : TRAITEMENT ET SUIVI

Durant sa phase d'état, la maladie requiert un suivi régulier : tous les 3 à 6 mois en cas de stabilisation, chaque mois dans les cas de poussées progressives ou si le traitement de fond a été révisé. Durant les 5 premières années de la maladie ou en cas de changement de traitement de fond, le patient devra passer une analyse de progression radiographique tous les ans puis de manière plus espacée par la suite. Une évaluation de l'activité de la maladie sera également réalisée dans ce suivi et comprendra les tests suivants :

- les NAD et NAG,
- une estimation des raideurs matinales,
- une mesure sur EVA par le praticien et le patient, du niveau de douleur, de l'activité de la maladie,
- un examen biologique : CRP, et VS,
- l'indice du DAS-28 ou (CDAI et SDAI).

L'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient sera également mesuré régulièrement via le questionnaire HAQ.

Des examens complémentaires viendront compléter le suivi du patient avec notamment la recherche d'éventuels troubles cardio-vasculaires et de symptômes extra-articulaires.

Le traitement de fond établi devra être revu dans les conditions suivantes :

- l'inefficacité structurale ou clinique malgré une posologie à dose maximale tolérée durant 3 mois,
- l'échappement thérapeutique qui se définit par une détérioration continue des critères d'activité durant les deux consultations consécutives,
- l'impossibilité de diminuer les corticoïdes à une posologie inférieure ou égale à 10 mg/jour.

Devant l'échec de la stratégie de première intention, celles de deuxième et troisième intention se feront en fonction du traitement de fond initial, de la dépendance du patient aux corticoïdes, de l'activité de sa maladie, de ses intolérances et autres contre-indications ou également selon ses souhaits.

Nous pouvons donc réduire la stratégie thérapeutique de la PR en trois phases de traitement :

- La phase I correspond au traitement initial d'une PR, qui ne présente aucun signe de sévérité. La thérapie médicamenteuse est basée sur le MTX seul (voie orale ou injectable) ou sur un autre traitement de fond seul.
- La phase II est celle du traitement de la PR sévère ou du traitement de deuxième intention suite à l'échec du précédent. Elle est établie sur : soit la prescription d'un traitement de fond associé à un anti- TNF α ou soit sur des traitements de fond en associations ou soit sur une monothérapie d'anti- TNF α .
- La phase III proposera, devant l'échec des précédentes solutions, l'utilisation du MTX associé à une biothérapie différente d'un anti- TNF α ou la combinaison d'un traitement de fond avec un autre anti- TNF α .

1.3.3 PR EN PHASE DE REMISSION : TRAITEMENT ET SUIVI

Une rémission totale de la pathologie (cf. Interprétation de l'activité de la PR) est un événement qui reste, malheureusement encore assez rare. En effet, la plupart des cas en rémission ne le sont généralement que partiellement. Cependant, devant une maladie dont le niveau d'activité est faible (DAS 28 < 3,2 ou < 2,6 sans progression structurale), les recommandations sont de réduire graduellement la prise de médicaments symptomatiques comme les AINS ou les corticoïdes.

Si la rémission perdure, il est alors envisageable de procéder à une diminution puis un arrêt de traitement de fond. Il est primordial que ce processus se fasse très progressivement, sur une période de 6 à 12 mois et cela avec un suivi clinique régulier.

2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE LA PR

Les traitements médicamenteux constituent la composante la plus importante de la prise en charge de la PR (<http://www.vidal.fr>). L'arsenal thérapeutique est constitué de traitements de fond et symptomatiques.

Les traitements de fond visent directement la cause de la maladie. Ils tentent ainsi de prévenir ou de freiner l'évolution de la maladie sur ses différents plans (biologique, clinique et radiographique). Il est possible de différencier ceux dits « conventionnels » des biothérapies.

Les traitements symptomatiques visent uniquement à soulager la douleur et réduire l'inflammation. Contrairement aux traitements de fond, ils ne traitent en aucun cas la cause.

2.1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Le traitement symptomatique de la pathologie est basé sur la prescription d'antalgiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de corticoïdes. Ces derniers possèdent tous une action rapide contrairement aux traitements de fond.

2.1.1 ANTALGIQUES

Les antalgiques sont un acteur important dans la prise en charge du patient polyarthritique, de par leur capacité à soulager la douleur. Les antalgiques sont généralement bien tolérés et sont relativement dépourvus d'effets indésirables dans les conditions normales d'utilisation. La classification des antidouleurs s'effectue selon trois paliers définis selon leur puissance.

Dans le premier palier, le paracétamol fait office de favori et sera administré à raison de 3 ou 4 grammes par jour, en 3 ou 4 prises de 1 gramme espacées d'au minimum 4 heures. Malgré une bonne tolérance par les patients, le paracétamol possède une efficacité limitée pour les douleurs induites par la PR. La principale complication reprochable au paracétamol est son hépato-toxicité mais celle-ci reste exceptionnelle aux doses utilisées dans la PR.

Les spécialités contenant uniquement du paracétamol sont entre autres Efferalgan[®], Doliprane[®] et Dafalgan[®].

Le palier I compte aussi d'autres substances antalgiques mais moins utilisées dans la PR comme par exemple l'aspirine, le nefopam, les AINS (anti inflammatoire non stéroïdiens). Les AINS seront détaillés par la suite pour leur rôle anti-inflammatoire dans la PR.

Lorsque les douleurs ne cèdent pas au paracétamol, il est possible d'avoir recours aux antalgiques de palier II. Ce sont des dérivés de la morphine considérés comme faibles. Ils sont dans la majorité des cas associés à d'autres molécules notamment des antalgiques périphériques (Palier I). Bien que plus efficaces que le paracétamol utilisé seul, ces antidouleurs opiacés nécessitent une précaution d'utilisation particulière, du fait des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer. Parmi ces effets, on note les vertiges, la somnolence, les troubles gastriques et intestinaux ...

Les spécialités de cette classe sont par exemple :

- Les combinaisons codéine et paracétamol (Codoliprane[®], Efferalgan codéiné[®], Dafalgan codéiné[®]).
- le tramadol seul (Topalgic[®], Contramal[®]).
- La combinaison tramadol et paracétamol (Ixprim[®], Zaldiar[®]).
- Le dextropopoxifène, récemment retiré du marché, qui était probablement l'un des antalgiques de palier II les plus utilisés.

La classe suivante des antidouleurs de palier III est rarement sollicitée dans la pathologie. De par leur nature de dérivés morphiniques majeurs, ils possèdent des effets indésirables conséquents qui les rendent difficilement tolérables par les patients. De plus, ils sont peu efficaces dans la PR.

2.1.2 ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

Cette classe thérapeutique propose des médicaments à activités variées. Les AINS sont, en effet, des antipyrétiques, des analgésiques de classe I et essentiellement des anti-inflammatoires. Cette capacité principale consiste à inhiber la production des prostaglandines en bloquant l'activité de l'enzyme cyclo-oxygénase ou COX. La COX est une enzyme catalysant la réaction de transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine.

Il existe deux systèmes : COX I et COX II :

- La cyclo-oxygénase I est l'enzyme présente à l'état physiologique dans la majorité des tissus mais plus particulièrement dans les reins, l'estomac, et les vaisseaux sanguins. Cette COX-I catalyse la sécrétion de prostaglandines dites physiologiques.

- La cyclo-oxygénase II est active essentiellement dans les états pathologiques comme les cas d'inflammation.

Comme nous avons pu le voir précédemment, les prostaglandines sont clairement impliquées dans le processus inflammatoire, mais prennent également part dans la protection de la muqueuse et dans l'agrégation plaquettaire.

De ce fait, des AINS ciblant uniquement la COX-II comme Arcoxia[®] ou Celebrex[®] ont été développés afin de préserver la sécrétion de prostaglandines « physiologiques » et ainsi limiter la survenue d'effets indésirables. Aucune supériorité d'efficacité n'a été finalement établie chez ces AINS spécifiques vis à vis des non spécifiques.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les AINS sont fréquemment utilisés : d'une part pour lutter contre la douleur et d'autre part pour réduire les gonflements au niveau des articulations durant les poussées inflammatoires. Leur utilisation est d'autant plus intéressante que leurs actions sont à la fois rapides et puissantes.

En ce qui concerne leurs modalités d'utilisation, certaines règles sont à respecter : la durée de prescription doit être la plus courte possible à des doses minimales efficaces. Afin de limiter l'apparition d'effets indésirables, l'association de plusieurs AINS est à proscrire. De plus cette combinaison n'apporte aucune augmentation de l'efficacité anti-inflammatoire. Afin d'améliorer cette action, il est possible d'associer un AINS à un corticoïde, mais cette combinaison fera l'objet d'un suivi particulier.

Les AINS disposent d'une large gamme de molécules et de spécialités. L'aspirine est des plus connues (Kardegic[®]). Son utilisation dans la PR est cependant limitée en raison de ses nombreux effets indésirables. Sa prescription dans la pathologie se limitera à de faibles dosages (75 ou 160 mg/j) avec un rôle préventif des risques cardio-vasculaires.

Le choix de l'AINS se portera sur sa forme galénique, la tolérance du patient et sa pharmacocinétique. De ce fait, durant la PR, les AINS concernés peuvent être :

- les dérivés propioniques :
 - kétoprofène : Profénid[®], Bi-Profénid[®],
 - naproxène : Apranax[®],
 - flurbiprofène : Cebutid[®],
- les dérivés de l'indole avec l'indométacine : Indocid[®],
- les dérivés arylacétiques avec le diclofénac : Voltarène[®],
- les oxicams :

- piroxicam : Feldène[®],
- méloxicam : Mobic[®].

Si la plupart des AINS sont à prendre au moment des repas pour éviter les troubles gastriques, il existe des formes à libération prolongée (LP) qui permettent de limiter la posologie à une prise le soir (au dîner ou au coucher). Ces formes LP peuvent être associées à leurs équivalents à libération non modifiée. Parmi ces formes « retard », nous trouvons par exemple : le Voltarène LP, le Profénid LP[®], etc.

Au cours de la PR, il arrive que certaines poussées inflammatoires sévères nécessitent l'utilisation d'AINS sous forme injectable (intraveineuse ou intramusculaire).

D'un point de vue des effets indésirables, les AINS possèdent une toxicité gastrique pouvant induire des ulcères gastriques, des hémorragies digestives, ou des perforations gastriques. Cette nocivité est engendrée par l'inhibition de la COX-I qui ne peut plus produire de prostaglandine afin de protéger les muqueuses. On associe généralement aux AINS, une prescription d'IIPP : Inhibiteur de la pompe à proton avec l'oméprazole par exemple (Mopral[®]) ou les antagonistes H2 telle que la ranitidine (Raniplex[®]/Azantac[®]), dont le rôle est d'assurer une protection gastrique.

A noter que les AINS peuvent entraîner des troubles de la fonction rénale notamment chez les patients âgés et également des troubles cutanés qui restent sans gravité et stoppent à l'arrêt du traitement.

Les AINS sont donc une classe thérapeutique indispensable dans la prise en charge de la PR, notamment lors des poussées inflammatoires. Ces derniers nécessiteront cependant une utilisation particulière afin d'éviter les effets indésirables qui leur incombent et plus spécifiquement chez les personnes âgées pour lesquelles une corticothérapie à faible dose sera mieux tolérée.

2.1.3 GLUCOCORTICOÏDES OU ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS

L'efficacité des corticoïdes n'est plus à démontrer dans la prise en charge de la PR. Ils sont ainsi fréquemment prescrits pour la pathologie. La corticothérapie est assimilée généralement à un traitement symptomatique de l'inflammation. Or, il s'avère qu'à faible dose par voie orale, cette classe thérapeutique serait en mesure de limiter l'apparition de l'évolution radiographique. Ces anti-inflammatoires stéroïdiens pourraient alors être considérés comme traitement de fond en fonction des cas de PR (Kirwan 2001) (van Everdingen, et al. 2004). Il est à noter cependant, que cette indication serait réservée aux PR récentes (Kahn, et al. 2007).

En plus d'une action anti-inflammatoire, les corticoïdes proposent une action antalgique rapide. Cette double capacité justifie l'utilisation de cette classe thérapeutique dans les PR débutantes essentiellement inflammatoires, dans le but d'attendre l'efficacité du traitement de fond instauré en parallèle. Il est possible de retrouver les corticoïdes en combinaison d'un traitement de fond dans la prise en charge des PR en phase d'état, ceci dans le but de traiter les poussées inflammatoires.

L'administration des corticoïdes se fait généralement par la voie orale, bien que la voie parentérale puisse être envisagée. Cependant, il faudra prendre en compte le fait que l'utilisation de l'administration par intraveineuse augmente sensiblement les effets indésirables des corticoïdes comme par exemple l'accoutumance, ou bien l'inertie surrénalienne. Parallèlement, les fortes doses administrées en *per os* sur de courtes durées doivent être utilisées avec prudence sous peine de provoquer un effet rebond de la pathologie.

L'intervention pharmacologique des glucocorticoïdes résulte de deux principaux procédés d'action :

- L'action anti-inflammatoire est due à l'inhibition de phospholipase A2, empêchant ainsi la libération d'acide arachidonique, le précurseur des prostaglandines.
- L'action immuno-modulatrice repose sur l'inhibition de la production de certains acteurs de l'inflammation : IL1, IL2, IFN...

La prescription de corticoïdes oraux se base essentiellement sur des substances à demi-vie courte telles que la prednisolone (Solupred®) ou la prednisone (Cortancyl®) avec une prise unique le matin. Il est possible de fractionner la posologie à raison de 2/3 le matin et 1/3 le soir. La dose initiale est généralement comprise entre 10 à 15 mg/j. Lorsque l'effet thérapeutique espéré est obtenu, une diminution de la dose de corticoïdes doit être envisagée en essayant toujours de définir la "posologie minimale efficace" dans le but d'obtenir les effets bénéfiques du traitement en limitant au maximum les risques. Cette diminution doit être progressive et lente, généralement de 1mg tous les 15 jours, afin d'éviter tout regain de la pathologie. Une fois l'efficacité du traitement de fond constaté, il est théoriquement de rigueur de supprimer la corticothérapie. Dans la pratique courante, l'administration de glucocorticoïdes est maintenue à dose faible sur le long terme (Kahn, et al. 2007).

Un concept de corticothérapie a été élaboré récemment, la chronothérapie (Buttgereit, et al. 2010). Cette thérapie par corticoïdes se base sur le principe de la chronobiologie pour expliquer les symptômes par une production nocturne de cytokines comme par exemple l'IL-6. Ainsi l'administration au coucher de corticoïdes à libération différée permettrait de limiter la sécrétion

importante de ces cytokines nocturnes (Vittecoq 2010). Ce tableau thérapeutique s'avère très encourageant, plus particulièrement en ce qui concerne les dérouillages matinaux. Sans compter sur le fait que la prednisone disponible sous cette forme galénique, n'est administrée qu'en faible dose et offre ainsi une tolérance bien meilleure sur le moyen et long terme (Alten, et al. 2010).

Les corticoïdes sont sujets à un nombre important d'effets indésirables dont la fréquence augmente de manière conséquente avec de fortes doses et une administration sur le long terme. Il est donc important d'obtenir la meilleure adaptation posologique pour un rapport bénéfices / risques adéquat (Figure N° 38).

Précoces et rarement évitables :
Insomnie
Labilité émotionnelle
Hausse de l'appétit – prise de poids
Fréquents – malades ayant d'autres facteurs de risque
HTA
Diabète sucré
Hyperlipémie
Acné
Ulcère gastro-duodénal*
Fréquence liée à la posologie
Aspect cushingoïde
Inertie hypophyso-hypothalamo-surrénalienne
Sensibilité aux infections
Ostéonécrose
Myopathie
Hypokaliémie
Retard de cicatrisation
Retardés (liés à la dose cumulative)
Ostéoporose
Atrophie cutanée
Cataracte
Ostéosclérose
Rares et imprévisibles
Psychose
Glaucome
Lipomatose épidurale
Pancréatite

FIGURE N° 38 : EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE (SANY 2003)

Parmi les effets indésirables, la réduction de la densité minérale de l'os est un effet dont la rémission est possible lorsque la corticothérapie est inférieure à 6 mois. De ce fait, il sera donc nécessaire d'envisager une supplémentation en calcium et en vitamine D. Les recommandations de l'ACR sont d'associer du biphosphonate à un traitement hormonal substitutif chez la femme

ménopausée, lorsque la corticothérapie est supérieure à 3 mois à dose de 7,5 mg/j ou plus d'équivalent prednisonne (Overman, et al. 2014).

Les risques de pathologies cardiovasculaires sont également favorisés par la corticothérapie. En effet, ce traitement accentue l'évolution de facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, les troubles du métabolisme lipidique ou bien le diabète sucré. Il est donc conseillé aux personnes sous corticothérapie de mettre en place un régime pauvre en graisse, sel et sucre afin de réduire ces effets.

Lorsque les corticoïdes sont administrés en forte dose (> 10 mg/j), le risque d'infection est augmenté. Ce dernier est d'autant plus important si la corticothérapie est combinée à un immunosuppresseur.

En cas de poussée inflammatoire importante ou de complications viscérales, les corticoïdes sont administrés à forte dose par voie parentérale (aussi appelée « bolus »). Cette intervention est réalisée en milieu hospitalier car elle nécessite un suivi particulier et attentif du patient de par le risque important d'arrêt cardiaque ou de troubles ioniques. Cette perfusion de 100 mg à 1 g par jour ne doit pas excéder 3 jours consécutifs et devra être relayée par une administration orale.

2.2 TRAITEMENTS DE FOND HORS BIOTHERAPIES

Anciennement appelés « *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* » (DMARD), les traitements de fond offrent une amélioration clinique seulement après 3 mois de traitement (excepté pour le MTX, le léflunomide ou les biothérapies). Cette thérapie agit donc en complémentarité des traitements symptomatiques. Ces traitements de fond peuvent être séparés en deux catégories :

- d'une part les SMARD ou « *Symptom Modifying Anti-Rheumatic Drugs* » dont l'action permet une amélioration des signes cliniques et biologiques excepté sur la progression radiographique,
- d'autre part les DCART ou « *Disease Controlling Anti-Rheumatic Therapy* » qui, contrairement aux précédents, permettront une amélioration de la fonction de l'articulation et limiteront l'évolution radiographique.

Les traitements de fond « conventionnels » qui ne comprennent pas les biothérapies ne possèdent pas de modulation immunologique spécifique. Leurs implications dans la PR résultent dans la plupart des cas de concours de circonstances. Ces traitements de fond ont cependant fait leurs preuves à travers de nombreuses études cliniques destinées à déterminer leurs efficacités dans

la pathologie. Pour rappel, il est important d'instaurer le traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie afin d'optimiser son effet.

Cette thérapie est définie comme suspensive, ce qui signifie qu'à l'arrêt du traitement, la pathologie reprend son cours. De ce fait, le traitement de fond nécessite d'être maintenu tant que l'efficacité et la bonne tolérance de ce dernier sont conservées. On rappellera donc l'importance d'un suivi régulier du patient et de sa maladie. Parallèlement, le pharmacien jouera un rôle primordial dans l'assurance de la bonne utilisation du médicament lors de la délivrance au patient et dans la prévention des potentiels effets indésirables et interactions qui pourraient subvenir lors de son utilisation.

En première ligne de la gamme des traitements de fonds « conventionnels » se trouve le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine, ces médicaments seront détaillés par la suite. Les autres substances de cette gamme sont des traitements dont l'emploi dans la prise en charge de la PR se révèle exceptionnel.

2.2.1 TRAITEMENTS DE FOND DE PREMIERE LIGNE

2.2.1.1 LE METHOTREXATE (MTX)

Le méthotrexate est la référence du traitement de fond de la PR et il est prescrit à tout stade de la maladie. Le MTX est un anti-métabolite semblable à l'acide folique et agit en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase. Son administration s'effectue essentiellement en *per os*, *via* des comprimés délivrés sous les spécialités suivantes (comprimés de 2,5 mg : Novatrex[®], de 10mg : Imeth[®]). En cas de problèmes de tolérance, le MTX peut également être dispensé sous forme injectable (Ledertrexate[®], Metoject[®]).

CF. ANNEXE III : FICHE CONSEIL DU METHOTREXATE

2.2.1.1.1 MECANISME D'ACTION

Le MTX dispose de deux modes d'action : il bloque les processus de divisions cellulaires (immunosuppression) et il présente une action anti-inflammatoire. Ces propriétés sont dues à l'inhibition de deux enzymes : la dihydrofolate réductase et la 5-amino-imidazole-4-carboxamide ribonucléotide- transformylase.

Le blocage de la dihydrofolate réductase provoque une réduction de la production des bases puriques indispensables à la synthèse de l'ARN (acide ribonucléique) et de l'ADN (acide

désoxyribonucléique), ce qui détermine son activité antiproliférative. Le MTX inhibe également la thymidilate synthétase impliquée dans la production de précurseurs de nucléotides.

En inhibant la 5-amino-imidazo-4-carboxamide ribonucléotide transformylase, le MTX provoque une libération d'adénosine qui possède une forte action anti-inflammatoire.

L'activité pharmacologique du MTX ne limite pas à ces deux activités, il agit également sur:

- les cytokines IL-1, IL-6 et TNF α en réduisant leur activité, et en augmentant celle de l'IL-2 (Wessels, Huizinga et Guchelaar. 2008),
- le leucotriène B4 et sur les macrophages, en réduisant son activité. Cette propriété renforce son activité anti-inflammatoire,
- la production d'IgM et de FR ainsi que l'activité des LT d'où une action d'immunosuppresseur,
- l'activité des métalloprotéases.

2.2.1.1.2 EFFICACITE

Le MTX a fait l'objet de multiples études cliniques menées en double aveugle dans lesquelles le traitement était comparé à d'autres afin d'évaluer son efficacité aussi bien dans sa composante clinique, que biologique et radiologique (Berthelot et Combe. 2002). Les premiers signes des effets du MTX apparaissent généralement dans le second mois de traitement. Il est à noter que plus d'un patient sur deux est répondeur au médicament. L'ACR rapporte que chez près de 15% des patients traités, une rémission est observée. Cependant, on constate un regain de la pathologie lorsque le traitement est arrêté.

Le MTX est l'un des traitements de fond de la PR le mieux maintenu par les patients avec des taux à 60% à 5 ans et 40% à 11 ans contre 20% à 5 ans pour les autres médicaments dans cette indication (Sany 1991).

2.2.1.1.3 POSOLOGIE ET MODALITE D'UTILISATION

Aujourd'hui, l'intérêt de l'utilisation du MTX n'est plus à prouver dans la prise en charge de la PR. Cependant ses modalités d'utilisation font encore l'objet de nombreuses modifications. Les dernières recommandations approuvées émanent d'une conférence récente de consensus de rhumatologues (Visser, et al. 2009).

Ces dernières recommandations s'accordent pour commencer le traitement par MTX à raison de 10 à 15 mg/semaine avec une augmentation progressive de 5 mg par tranches de 2 à 4 semaines

et cela jusqu'à une posologie de 20 à 30 mg/semaine. Ce modèle posologique s'adapte bien entendu en fonction de la réponse et de la tolérance du patient afin de déterminer la dose efficace qui sera maintenue pour le traitement à long terme (Visser, et al. 2009).

Comme précisé précédemment, il est conseillé de combiner l'administration de MTX avec une supplémentation en acide folique à raison de 5mg minimum (la dose doit rester inférieure à celle du MTX) par semaine afin d'éviter au mieux les effets indésirables.

Dans les cas où le patient ne serait pas répondeur au MTX seul, il est possible d'y combiner un DMARD, en conservant le MTX comme base de la thérapie (Visser, et al. 2009).

2.2.1.1.4 BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Afin d'initier un traitement par MTX, il est primordial de rechercher les facteurs de risque de toxicité qu'il pourrait induire, ainsi que ses contre-indications. Le bilan doit ainsi comprendre :

- dosage d'enzymes hépatiques : transaminases et de l'albumine,
- bilan sanguin avec numération de la formule sanguine (NFS),
- estimation de la fonction rénale,
- dépistage des virus des hépatites et du HIV,
- bilan lipidique et glucidique,
- test de grossesse.

Il sera également de rigueur d'informer le patient en ce qui concerne les éventuels risques respiratoires engendrés par le traitement.

Une fois le traitement instauré, la surveillance résidera dans l'analyse régulière des enzymes hépatiques, de l'albumine, de la NFS et de la créatinine à raison d'une analyse hebdomadaires durant les 3 premiers mois de traitement puis de façon trimestrielle. Ce cycle est à réitérer en cas de modification de la posologie du MTX.

2.2.1.1.5 CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDESIRABLES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les principales contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables du traitement sont répertoriés dans la fiche pratique disponible en ANNEXE III. Les patients présentant des signes d'atteintes infectieuses, pulmonaires, hématologiques voire hépatique nécessiteront un suivi attentif particulier.

Il sera également primordial d'informer le patient sur les risques tératogènes engendrés par le MTX. En cas de souhait de grossesse, le patient (homme ou femme) devra en informer le praticien afin d'interrompre le traitement au moins 3 mois avant la conception (Visser, et al. 2009).

2.2.1.2 LA SULFASALAZINE

La sulfasalazine est dispensée sous la spécialité gastro-résistante Salazopyrine®. Cette molécule est composée d'un salicylé et d'un sulfamide comme transporteur. Sa prescription dans la PR fait généralement suite à une contre-indication au MTX mais elle peut également intervenir en complément de ce dernier.

2.2.1.2.1 MECANISME D'ACTION

Le processus d'action de la sulfasalazine reste à ce jour encore mal connu.

Cependant le sulfamide qui la compose (sulfapyridine) a démontré son rôle en tant que forme active de la molécule. L'action se situerait au niveau digestif en réduisant le taux d'IgA sécrétoires.

2.2.1.2.2 EFFICACITE

Initialement prescrite dans les entéropathies, la sulfasalazine a fait l'objet de plusieurs études cliniques afin de démontrer son efficacité dans la PR (Smolen, et al. 1999) (Pinals, et al. 1987) (Hannonen, et al. 1993). Le résultat de ces études a permis de démontrer son intérêt dans la prise en charge de la PR et précisé une efficacité supérieure lors de son association au MTX ou à une corticothérapie (Boers, et al. 1997).

Les premiers signes d'efficacité thérapeutique s'observent entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois de traitement. Le traitement connaît environ 60% de répondeurs mais présente un taux de maintien de la thérapie compris entre 20 et 30 % à 5 ans, taux faible essentiellement dû à la présence des effets indésirables.

2.2.1.2.3 POSOLOGIE ET MODALITES D'UTILISATION

Le schéma posologique de la sulfasalazine se basera sur une augmentation de la dose par semaine avec une dose initiale journalière de 500mg (soit l'équivalent d'un comprimé par jour).

L'augmentation progressive se fera par paliers de 500mg pour atteindre une posologie généralement efficace à 2g /j.

2.2.1.2.4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance instaurée lors de ce traitement sera clinique et biologique : NFS, dosage de plaquettes, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale. Elle sera réalisée tous les 15 jours lors des 3 premiers mois de traitement pour ensuite être réalisé deux fois par an.

2.2.1.2.5 CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDESIRABLES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La liste ci-dessous (Figure N° 39) présente les principaux effets indésirables et contre-indications de la sulfasalazine.

<p>Contre-indications de la sulfasalazine Hypersensibilité aux sulfamides Déficit en G6PD (non recherché systématiquement)</p> <p>Principaux effets indésirables de la sulfasalazine (environ 30 % des cas) Digestifs (20-50 % des cas, dose-dépendants) : épigastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, pancréatite Cutanéomuqueux : rash, prurit, syndrome de Lyell, aphtes, glossite Hématologiques : leucopénie (5 % des cas), voire agranulocytose, thrombopénie immunoallergique, anémie hémolytique, méthémoglobinémie (déficit en G6PD) Hépatiques (rares) : cholestase ou cytolyse Neurosensoriels : céphalées, vertiges, ataxie Oligospermie réversible Immunologiques : déficit en IgA, hypogammaglobulinémie, lupus induit</p>
--

FIGURE N° 39: SULFASALAZINE : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS (SANY 2003)

La plupart des effets indésirables de la molécule sont fréquents mais restent réversibles avec l'interruption du traitement.

Contrairement au MTX, la sulfasalazine peut-être prescrite chez la femme enceinte, en conservant une dose faible.

2.2.1.3 LE LEFLUNOMIDE

Le léflunomide est délivré sous la spécialité Arava[®] et est disponible sous forme de comprimés de 3 dosages différents (10, 20 et 100 mg). Ce médicament est prescrit en tant que traitement de fond dans la PR et principalement en seconde intention si le patient présente une contre-indication au MTX. Le leflunomide constitue la meilleure alternative au MTX dans la catégorie des traitements de fond « conventionnels » (Combe 2007).

2.2.1.3.1 MECANISME D'ACTION

Le léflunomide est un immunomodulateur. En effet, une fois métabolisé, il inhibe l'enzyme dihydro-déshydrogénase et bloque ainsi son rôle dans la production des bases pyrimidiques. Parallèlement, il bénéficie d'une action anti-inflammatoire et antiproliférative notamment sur les LT.

2.2.1.3.2 EFFICACITE

Comme pour les médicaments précédents, le léflunomide a fait l'objet d'études cliniques destinées à démontrer son efficacité *via* des procédés comparatifs avec d'autres substances. Les résultats démontrent qu'il induit une amélioration d'un point de vue clinique, biologique et radiographique (Husson, et al. 2003).

Le MTX et le léflunomide possèdent une efficacité sensiblement identique avec un taux de réponse au traitement chez pratiquement 2 patients sur 3. Le taux de maintien du traitement au léflunomide reste cependant peu élevé, ce qui s'explique par la fréquence de ses effets indésirables.

Son efficacité apparaît après 1 à 3 mois de traitement.

2.2.1.3.3 POSOLOGIE ET MODALITES D'UTILISATION

La posologie usuelle est une dose quotidienne comprise entre 10 et 20 mg/j qui dépend de l'activité de la PR et de la tolérance du patient.

La modalité posologique alternative consiste en une dose d'attaque de 100mg/j pendant 3 jours qui sera suivie par des doses d'entretien journalières de 10 à 20 mg/j. Le léflunomide dispose en effet d'une demi-vie importante, la dose initiale permet d'atteindre un plateau d'équilibre plasmatique. Il est à noter que l'HAS ne recommande pas ce schéma thérapeutique (HAS 2007).

2.2.1.3.4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Le traitement par léflunomide nécessite un bilan biologique deux fois par mois pendant les 6 premiers puis tous les deux mois. Cette analyse doit comprendre le dosage des enzymes hépatiques ainsi qu'une numération sanguine qui comprendra les plaquettes.

A l'image du MTX, le léflunomide est tératogène, il sera donc nécessaire d'écarter toute grossesse avant l'initiation du traitement.

2.2.1.3.5 CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDESIRABLES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La liste suivante (Figure N° 40) résume les principaux effets indésirables et contre-indications du léflunomide.)

Principaux effets indésirables du léflunomide
Gastro-intestinaux : diarrhée (27 % des cas), nausées (12 % des cas)
Cytolyse hépatique (10-15 % des cas)
Rash cutané (11 %), alopecie (10 %)
Hypertension artérielle (7 %), céphalées (10 %)
Pancytopenies
Contre-indications du léflunomide
Hypersensibilité au léflunomide
Insuffisance médullaire
Infection sévère évolutive
Grossesse, absence de contraception efficace, allaitement

FIGURE N° 40 : LEFLUNOMIDE : EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS (SANY 2003)

Comme expliqué précédemment, de par ses effets tératogènes, le léflunomide est formellement interdit chez la femme enceinte ou qui allaite. Il est donc nécessaire de prévoir une interruption de traitement au moins deux ans avant le souhait de conception.

Les effets indésirables tels que l'hépto-toxicité ou l'hémato-toxicité peuvent apparaître après l'interruption du traitement suite à la longue demi-vie du métabolite actif de léflunomide. Cet aspect sera à prendre en compte lors d'un changement ou d'une association de traitement de fond.

2.2.2 AUTRES TRAITEMENTS DE FOND

Les traitements, décrits précédemment, disposent d'une efficacité reconnue et sont en première ligne dans la thérapie de fond de la PR, hors biothérapie. D'autres traitements existent dans cette même indication, mais en raison d'une efficacité moindre ou d'une faible tolérance, ceux-

ci sont rarement utilisés. C'est le cas des antipaludéens de synthèse, des sels d'or et d'autres médicaments immunodépresseurs

2.2.2.1 ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE (APS)

Deux molécules sont principalement utilisées dans la prise en charge de la PR : l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la chloroquine (Nivaquine®). Ces antipaludéens sont prescrits dans la PR bénigne, seuls ou plus fréquemment en combinaison avec le MTX quand ce dernier n'est pas suffisant.

Dans la pratique courante, l'hydroxychloroquine est la plus utilisée dans la prise en charge de la maladie. Il est également possible de la voir associée à la sulfasalazine et au MTX, cette trithérapie étant réservée aux cas réfractaires.

2.2.2.1.1 MECANISME D'ACTION

Plusieurs hypothèses sont soulevées afin d'expliquer le ou les mécanismes d'action des APS :

- les APS limitent la phagocytose des monocytes et des polynucléaires ; et le chimiotactisme,
- les APS ont des propriétés immunosuppressives,
- la chloroquine peut inhiber la production d'IL1 et limiter celle de PGE2,
- une accumulation des APS dans les lysosomes permettrait l'inhibition des enzymes lysosomales et l'interception des radicaux libres.

2.2.2.1.2 EFFICACITE

Les APS (le Plaquenil® principalement) ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la PR au cours d'études cliniques dans lesquelles le Plaquenil® était confronté à un placebo (Husson, et al. 2003). Les APS n'offrent cependant aucune amélioration d'un point de vue radiographique et seront donc, comme précisé précédemment, prescrits dans les PR bénignes sans altération osseuse ni articulaire.

Le traitement sous APS est maintenu à 5 ans chez 30 % des patients, sachant que la principale cause d'interruption est l'échec thérapeutique.

L'efficacité optimale du traitement est attendue après 6 mois environ.

2.2.2.1.3 POSOLOGIE, MODALITES D'UTILISATION ET SURVEILLANCE

Le schéma posologique se résume à la prise d'un ou deux comprimés par jour, répartie en une ou deux prises, soit l'équivalent de 200 à 400 mg/j d'hydroxychloroquine. La thérapie peut éventuellement est initialisée avec une posologie de charge pouvant atteindre 600 mg/j

Un examen ophtalmologique (fond d'œil, champ visuel) sera demandé en tant que bilan pré-thérapeutique, et sera reconduit une à deux fois par an.

2.2.2.1.4 CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDESIRABLES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les contre-indications majeures des APS sont l'allaitement et la rétinopathie.

Les thérapies par APS sont relativement bien acceptées par les patients, les effets indésirables les plus incommodants mais réversibles sont ophtalmologiques : troubles de la vue ou dépôts oculaires. On constate également des effets gastro-intestinaux, nerveux (céphalées, vertiges), cutanés comme des rashes.

2.2.2.2 SELS D'OR

Découverts dans les années 20, les sels d'or sont utilisés dans la PR depuis leur apparition. Considérés comme le traitement de référence de la pathologie avant la naissance du MTX en 1980, ils sont aujourd'hui relayés à une place de traitement alternatif du fait de leur faible efficacité et de leur tolérance. Plus récemment une étude a établi que l'efficacité des sels d'or était semblable à celle de la sulfasalazine (Gaujoux-Viala, et al. 2010).

Les sels d'or sont disponibles sous plusieurs formes, par voie orale en comprimés comme le Ridauran[®] ou par voie parentérale en intramusculaire, qui est celle principalement utilisée, avec l'Allochrysine[®]

La forme injectable est disponible sous plusieurs dosages : 25, 50 ou 100 mg et chacune contient 30% d'or.

L'activité pharmacologique de ces sels est d'inhiber l'activité des enzymes lysosomales, de perturber la production de cytokines, de limiter l'activité des macrophages et la sécrétion d'IL-1.

La réponse thérapeutique sous Allochrysine[®] survient généralement après 3 ou 4 mois. Le faible taux de maintenance thérapeutique (à peine 20% à 4 ans) s'explique par la fréquence des effets indésirables.

Le schéma posologique des sels d'or par voie injectable est une administration de 50 mg chaque semaine pendant deux semaines, suivie de 50 à 100 mg jusqu'à une dose globale de 1,2 à 1,5 g. La dose d'entretien sera de 200 mg/mois.

Le suivi du traitement se fera, une fois par mois, à travers un examen clinique et biologique (protéinurie, NFS avec plaquettes).

Chez près d'un patient sur deux, les effets indésirables engendrent l'interruption du traitement. Ils sont essentiellement cutanés (rash, démangeaison), rénaux, pulmonaires, hématologiques, oculaires et digestifs.

Les patients souffrant de néphropathies, d'insuffisances hépatiques, d'eczéma ou de dermatose ne pourront bénéficier des traitements par sels d'or. Il en sera de même pour les femmes enceintes ou qui allaitent.

2.2.2.3 AUTRES MEDICAMENTS IMMUNODEPRESSEURS

2.2.2.3.1 CICLOSPORINE A

La ciclosporine A est habituellement prescrite contre les rejets de greffe. Elle est prescrite sous les spécialités Néoral[®] et Sandimmun[®]. La ciclosporine A est indiquée dans les cas de PR sévère et active pour lesquelles les traitements traditionnels (notamment le MTX) ont échoué ou n'ont pas été tolérés. On retrouve les deux spécialités soit sous forme de capsules molles (25, 50 et 100mg), soit en solution buvable de 100mg/mL. Le Sandimmun[®] sera également présenté en forme injectable à raison de 50mg/mL.

Contrairement à l'ensemble des traitements de fond préalablement détaillés, la ciclosporine agit de plus spécifiquement. Elle cible en effet les LT CD4 et se fixe à leur membrane cellulaire pour former un complexe intra-cytoplasmique. Ce procédé bloque alors la synthèse de l'interleukine 2 ainsi que d'autres cytokines. Parallèlement, elle inhibe la maturation des LT cytotoxiques.

Ce médicament dispose d'une bonne efficacité dans l'indication de la PR lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Cependant son utilisation est limitée par les effets indésirables qu'il induit (Gaujoux-Viala, et al. 2010). En combinaison avec le MTX, l'efficacité se révèle être augmentée mais il en est de même pour les effets indésirables (Salaffi, Carotti et Cervini. 1996) (Tugwell, et al. 1995).

La réponse thérapeutique de la ciclosporine apparaît généralement au cours des 3 premiers mois de traitement.

Le schéma posologique de la ciclosporine A débute par une dose initiale de 2,5 mg par kg et par jour. L'augmentation de la dose se fera de manière très progressive en fonction des effets cliniques et de la tolérance du patient. Dans tous les cas, la dose maximale sera de 5mg/kg par jour.

Le suivi du traitement sera réalisé deux fois par mois durant les 3 premiers mois. Si la ciclosporine est bien tolérée et la réponse thérapeutique adéquate, le patient sera suivi tous les mois. Chacun de ces bilans portera sur l'analyse de la créatininémie et la prise de la tension artérielle.

Les contre-indications au traitement par ciclosporine sont les cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale ou d'hypertension artérielle. On évitera également l'administration chez la femme enceinte ou qui allaite.

La ciclosporine est un immunosuppresseur et présente donc les effets indésirables de cette classe. Les principaux sont détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau IX) :

TABLEAU IX : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION D'IMMUNOSUPPESSEURS (COMBE 2006)

Effets indésirables	Médicaments immunodépresseurs responsables
Maladies malignes hémolympho-réticulopathies (leucoses aiguës en particulier)	Vraisemblablement toutes : effet oncogène démontré en rhumatologie pour le chlorambucil et le cyclophosphamide
Hématologiques leucopénie thrombocytopénie anémie	Toutes (sauf ciclosporine A)
Infections virales (zona) mycosiques bactériennes	Toutes (sauf ciclosporine A)
Cutanés érythèmes	Toutes (effet secondaire rare)
Digestifs	Cyclophosphamide Azathioprine Méthotrexate, ciclosporine A
Stérilité	Alkylants : cyclophosphamide surtout, chlorambucil parfois
Toxicité hépatique	Cyclophosphamide parfois Azathioprine parfois Méthotrexate surtout
Alopécie	Cyclophosphamide
Cystite hémorragique	Cyclophosphamide
Pulmonaires	Méthotrexate
Rénaux	Ciclosporine A

La ciclosporine est la seule de cette classe thérapeutique à être toxique pour le rein.

2.2.2.3.2 AZATHIOPRINE

Dispensée sous le nom d'Imurel[®], l'azathioprine est disponible en comprimés de 25 ou 50 mg et également en poudre pour solution injectable. Elle fait partie de la classe des immunodépresseurs et plus précisément de la famille des anti-métabolites. Elle est proposée dans les cas de PR sévères en seconde intention, quand les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés ou encore contre-indiqués.

L'administration sera en deux prises journalières à la dose totale de 2 à 3 mg/kg. Sans réponse thérapeutique à 6 mois de traitement, un changement de stratégie thérapeutique devra être envisagé.

La surveillance s'effectue *via* des examens biologiques de l'hémogramme, des enzymes hépatiques, de la créatinémie et de la bilirubinémie. Ce bilan est réalisé chaque semaine pendant les deux premiers mois et deviendra mensuel par la suite.

Les principaux effets secondaires sont détaillés dans le tableau précédent (Tableau IX).

2.2.2.3.3 CYCLOPHOSPHAMIDE

Commercialisé sous le nom d'Endoxan[®] (en comprimés ou en injectable), le cyclophosphamide est un anticancéreux pouvant être indiqué dans les formes sévères de la PR dans les cas similaires aux précédents médicaments. Son utilisation reste toutefois exceptionnelle.

Le cyclophosphamide est prescrit à raison de 1 à 2,5 mg/kg/jour en per os, en bolus mensuel de 750 mg/m² par voie parentérale tous les 6 mois, puis un tous les 3 mois.

Les effets indésirables du cyclophosphamide sont relativement fréquents et éventuellement graves. De plus, il est susceptible de favoriser un risque oncogène.

2.3 TRAITEMENT DE FOND PAR LES BIOTHERAPIES

Ces 20 dernières années ont fait l'objet de progrès considérables dans la connaissance des mécanismes immunologiques responsables de la pathologie. Cette avancée a permis de déterminer des cibles d'intérêt pour des thérapeutiques ciblées appelées biothérapie.

Ces nouvelles drogues sélectives représentent l'avancée thérapeutique la plus importante dans le traitement de la PR. Grâce à leur efficacité, les biothérapies ont engendré la révision complète des objectifs de la prise en charge de la PR.

L'avènement des biothérapies laisse espérer une rémission, du moins partielle, pour une majorité de patients.

Le ciblage de ces thérapies spécifiques est dirigé vers les cytokines d'une part, et d'autre part vers les cellules responsables de l'inflammation et de la physiopathologie de la PR. Il est ainsi possible de classer ces biothérapies selon leurs cibles spécifiques :

- le TNF- α : infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab et etanercept,
- l'IL1 : anakinra,
- l'IL6 : tocilizumab,
- les lymphocytes T : abatacept,
- les lymphocytes B : rituximab.

2.3.1 ANTI-TNF_{ALPHA}

Les biothérapies anti-TNF α sont les premières thérapies ciblées à avoir vu le jour dans la PR, et sont par ailleurs les plus utilisées. En tant que traitement coûteux, il est réservé aux PR actives et érosives qui sont également contrôlées par MTX. Quatre spécialités sont disponibles dans cette indication (HAS 2007).

2.3.1.1 LES DIFFERENTES MOLECULES

2.3.1.1.1 INFLIXIMAB OU REMICADE®

L'infliximab est une immunoglobuline monoclonale chimérique, cet anticorps est 25% murin et 75% humain. Sa spécialité Remicade® est la première biothérapie à avoir obtenu l'autorisation de

mise sur le marché (AMM) en 1999 dans l'indication de la PR. Elle est disponible sous forme injectable de 100mg.

L'infliximab est généralement prescrit en combinaison avec du MTX en traitement de fond dans les PR qui présentent une activité importante et dont la réponse thérapeutique au MTX n'est pas suffisante. Cette combinaison peut être également prescrite dans les PR sévères et évolutives chez les patients naïfs de tout traitement (Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

L'administration de Remicade[®] s'effectue par perfusion sur 2 heures à raison de 3 mg/kg. Cette opération sera réitérée à la semaine 2, à la semaine 6 puis tous les deux mois. La perfusion se fera nécessairement en milieu hospitalier.

Si aucune réponse thérapeutique n'est observable après 12 semaines, deux possibilités sont envisageables : Soit une augmentation posologique par paliers de 1,5 mg/kg sans dépasser une dose maximum de 7,5 mg/kg ; soit une réduction à 6 semaines de l'intervalle entre deux administrations.

La demi-vie est estimée à 8-9 jours.

L'intérêt de l'association avec le MTX réside dans sa capacité immunosuppressive. En effet, ce dernier permet de réduire le nombre d'ATC ciblant la partie chimérique de l'anti-TNF α . On notera également que l'efficacité de la combinaison est nettement supérieure à celle de la monothérapie anti-TNF α .

Deux grandes études cliniques ATTRACT et ASPIRE (ATTRACT Study Group 1999) (Saint Clair, et al. 2004) ont confirmé l'efficacité du Remicade[®] dans la prise en charge de la PR.

2.3.1.1.2 ADALIMUMAB OU HUMIRA[®]

L'adalimumab est une immunoglobuline monoclonale 100% humanisée. Cet anticorps est disponible sous forme de seringues ou de stylos injecteurs pré-remplis à raison de 40mg pour 0,8 mL et destinés à l'injection sous-cutanée. Il est commercialisé sous le nom d' Humira[®].

La prescription d'Humira[®] est associée à celle du MTX dans les cas de PR dont l'activité est (HAS 2007)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)) :

- soit modérée à sévère et qui précédemment était traitée aux traitements conventionnels sans réponse thérapeutique adéquate ;
- soit sévère et évolutive et dont le patient est naïf de tout traitement.

L'administration de cet anti-TNF α peut se faire en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas le méthotrexate.

Le schéma posologique d'Humira[®] est basé sur sa demi-vie de 15 jours, l'injection aura donc lieu toutes les 2 semaines. Cet intervalle peut être réduit à une fois par semaine si la réponse thérapeutique est absente ou partielle après 12 semaines de traitement.

L'administration initiale sera obligatoirement faite en milieu hospitalier. Il est à préciser que la délivrance d'Humira[®] nécessitera une prescription initiale hospitalière (PIH) ou réservée aux spécialistes (PRS).

CF. ANNEXE IV: FICHE CONSEIL HUMIRA[®]

2.3.1.1.3 CERTOLIZUMAB PEGOL OU CIMZIA[®]

Le certolizumab-pegol (CP) est une conjugaison entre un fragment d'immunoglobuline humanisé recombinant ciblant le TNF- α et une molécule de polyéthylène glycol (PEG).

Sa version commerciale Cimzia[®] qui est le second anti-TNF- α arrivé sur le marché, est proposée en seringues pré-remplies de 200 mg/mL pour un usage sous-cutané.

Cet anticorps est prescrit en combinaison avec le MTX dans les cas de PR dont l'activité est modérée à sévère, et la réponse aux traitements conventionnels est inadaptée (HAS 2007)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)). Il peut également être prescrit en monothérapie chez les patients intolérants au MTX.

Toutefois, son AMM permet uniquement une prescription en seconde intention. Cimzia[®] ne peut être ainsi administré aux personnes naïves de traitement.

Sa posologie débute par une dose initiale à 400mg soit 2 injections le même jour. Ces injections seront répétées à la semaine 2 et à la semaine 4. Les doses d'entretien de 200mg se feront tous les 15 jours soit l'équivalent de la demi-vie du produit.

Comme pour Humira[®], Cimzia[®] sera initié en milieu hospitalier. Les traitements suivants seront disponibles sur PIH ou PRS.

Il sera de rigueur de rediscuter la stratégie utilisée, si après deux semaines de traitement aucune réponse thérapeutique n'est observée.

CF. ANNEXE V : FICHE CONSEIL CIMZIA[®]

2.3.1.1.4 GOLIMUMAB OU SIMPONI®

Le golimumab, sorti en 2009, est le dernier né à ce jour en tant qu'anti-TNF- α . C'est un anticorps monoclonal de type Immunoglobuline G totalement humanisé et commercialisé sous la marque Simponi®.

Son indication dans la PR est identique à Humira® et son administration sera faite, entre autres, en association au méthotrexate, quand la réponse aux traitements de fond, notamment le MTX, a été inadéquate (HAS 2007)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

En ce qui concerne sa posologie, Simponi® est administré par voie sous-cutanée ou par auto-injection à raison de 50 mg une fois par mois.

2.3.1.1.5 ETANERCEPT OU ENBREL®

À la différence des précédents anti-TNF- α qui sont tous des anticorps, l'etanercept se caractérise par la conjugaison entre un récepteur soluble à TNF- α (domaine de liaison du récepteur membranaire) et d'un fragment court d'immunoglobuline G.

Enbrel® est délivré sous forme de seringues pré-remplies dosées à 25mg ou 50 mg pour 0,5mL et également sous forme de stylo-injecteurs dosés à 50mg/mL.

Son indication dans la PR est identique à celle du Remicade® et d'Humira® (HAS 2007)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

Enbrel® est prescrit à raison de 50mg par semaine du fait de sa demi-vie de 70 heures. Sa première administration est effectuée en milieu hospitalier et les injections suivantes seront délivrées sur PIH ou PRS.

CF. ANNEXE VI : FICHE CONSEIL ENBREL®

2.3.1.2 MECANISME D'ACTION

Les anti-TNF α agissent différemment selon leur nature. Ainsi les anticorps tels que (l'adalimumab, l'infliximab, le certolizumab pegol) et le récepteur soluble du TNF α (l'etanercept) ont un mode d'action distinct avec un objectif commun : inhiber l'activité de la cytokine TNF- α .

Le mécanisme d'action des anticorps anti-TNF α se base sur le blocage de la cytokine libre mais également par fixation à ses molécules transmembranaires. Cette dernière liaison est susceptible d'entraîner une lyse de la cellule et donc un effet cytotoxique, source de divers effets indésirables .

En ce qui concerne le récepteur soluble, son action cible uniquement les cytokines TNF α circulant. La biothérapie se fixe à ces dernières évitant ainsi leurs fixations à leur cible cellulaire. Son mécanisme est une reproduction de la régulation physiologique du TNF α . Il est à préciser que ce récepteur soluble a aussi la possibilité de se fixer à la lymphotoxine (TNF β).

Indépendamment de leur forme, les anti-TNF α inhibent identiquement les cytokines IL-1 et IL-6 et des métalloprotéases. On peut aussi ajouter à ses propriétés le blocage des facteurs favorisant la création de nouveaux vaisseaux sanguins (VEGF) et la diminution des molécules d'adhésion limitant ainsi la migration cellulaire vers la synovie.

2.3.1.3 EFFICACITE

Afin d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché (Radideau, et al. 2010) (Husson, et al. 2003) et suite à leurs commercialisations (Chen, et al. 2006), les anti-TNF α ont été étudiés à travers différentes études cliniques. Les résultats obtenus sont remarquables en monothérapie et d'autant plus supérieurs lorsqu'ils sont en combinaison avec le MTX. L'ensemble des paramètres de la PR est significativement amélioré : biologiques, cliniques et radiographiques. Cette amélioration se répercute sur l'indice de qualité de vie. Les anti-TNF α offrent ainsi aux patients la chance de retrouver des activités physiques, sociales et professionnelles normales. A l'inverse, ces médicaments semblent inefficaces vis à vis des lésions extra-articulaires et la présence des FR.

Cette efficacité remarquable est observable de quelques semaines à maximum 2 ou 3 mois.

Une fois associés au MTX, les anti-TNF α peuvent permettent aux patients polyarthritiques de limiter leur corticothérapie et leur consommation d'AINS ou d'antalgiques.

Toutefois, malgré leur efficacité impressionnante, les anti-TNF α restent des traitements suspensifs. En effet les effets de cette biothérapie disparaissent dès l'interruption du traitement.

2.3.1.4 CHOIX DE L'ANTI-TNFALPHA

La sélection de l'anti-TNF α ne repose sur aucune argumentation scientifique ni hiérarchie des molécules. De ce fait, le choix de l'anti-TNF α sera établi selon le patient et en fonction de la tolérance et des caractéristiques du produit.

Le choix de l'infliximab nécessitera de prendre en compte le fait que le patient devra se rendre régulièrement à l'hôpital pour la perfusion. De plus, la posologie sera adaptée selon son poids.

A l'inverse, l'adalimumab, le golimumab, le certolizumab pegol et l'etanercept sont utilisables à domicile.

La modalité posologique aura également son impact dans le choix de la substance. Un résumé de ces schémas est présenté dans le tableau suivant (Tableau X) :

TABLEAU X : POSOLOGIE ET MODALITES DE PRISE DES ANTI-TNF_{ALPHA} (CHEN, ET AL. 2006)

Biothérapie	Posologie	Voie	Modalités
Infliximab (Rémicade)	3 mg/Kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	IV	Perf en milieu hospitalier
Etanercept (Enbrel)	25 mg x2/Semaine	SC	52 inj/an
Adalimumab (Humira)	40 mg/15jours	SC	26 inj/an
Golimumab (Simponi)	50 mg/mois	SC	12 inj/an
Certolizumab (Cimzia)	400 mg à S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines	SC	14 inj/an

On rappellera que le certolizumab pegol ne dispose pas de l'AMM pour l'indication en première intention dans la prise en charge de la PR.

Devant une réponse thérapeutique absente ou partielle à l'un de ces anti-TNF α , il est alors possible d'utiliser une autre molécule. En effet, bien qu'ayant un mode d'action relativement proche, ceux-ci ne sont pas exactement similaires. Si le premier choix s'est porté sur l'un des anticorps, il sera logique d'orienter la stratégie sur un récepteur soluble et réciproquement.

2.3.1.5 **MODALITES D'UTILISATION ET SUIVI DU TRAITEMENT**

Initier un traitement anti-TNF α demandera au préalable, un entretien avec le patient pour l'informer des contraintes liées au traitement ainsi que des effets indésirables importants qu'il est susceptible d'engendrer. Durant cette entrevue, un examen clinique, biologique et radiographique sera réalisé et comprendra (Club Rhumatismes et Inflammation 2014) :

- un hémogramme,
- une électrophorèse de protéines sériques,
- un dosage des enzymes hépatiques,
- un dépistage des virus des hépatites B et C et du VIH (sous réserve de l'accord du patient),

- une recherche des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natifs,
- une radiographie du thorax,
- une recherche de tuberculose,
- une vérification des vaccins (antigrippal et pneumococcique),
- une recherche de foyer d'infection (dentaire, urinaire, sinusienne, ...).

Une fois le traitement instauré, la surveillance se résumera à:

- un examen clinique qui prendra en compte une évaluation par DAS 28 et l'apparition d'effet indésirable lié au traitement,
- un examen biologique contrôlant la vitesse de sédimentation, de la protéine C réactive, de l'hémogramme et des enzymes hépatiques,
- un bilan radiographique des mains, des poignets, des pieds et notamment des articulations symptomatiques.

Cette surveillance biologique et clinique s'effectuera après un mois de traitement puis au 3^{ème} mois. Dans le cas de l'infliximab, elle sera réalisée à chaque administration. D'un point de vue radiologique, l'examen sera annuel.

L'anti-TNF α sera utilisé en combinaison avec un autre traitement de fond, le MTX dans la majorité des cas. Si ce dernier ou tout autre traitement de fond ne peut pas être utilisé, il sera possible de prescrire l'anti-TNF α en monothérapie, exception faite pour l'infliximab. Dans les cas d'absence de réponse thérapeutique, il pourra être envisagé de réintroduire un traitement de fond en parallèle, de modifier la posologie de l'anti-TNF α ou de changer de substance.

Devant une intolérance, l'anti-TNF α pourra être repris ou modifié selon l'effet indésirable rencontré.

Enfin, si le patient présente une rémission de sa PR, il est conseillé de prévoir une diminution si ce n'est l'arrêt de la corticothérapie et des AINS. La réduction de la biothérapie ou de son traitement de fond associé ne sera prise en compte qu'une fois la rémission jugée comme persistante et le patient informé de la possibilité d'un regain de la pathologie.

2.3.1.6 CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'ensemble des anti-TNF α partage les mêmes contre-indications à savoir :

- hypersensibilité à l'un de ses composants,
- existence d'une infection active aigüe ou chronique,
- insuffisance cardiaque (classifiée III ou IV),

- allaitement et grossesse,
- antécédent de maladie,
- présence de maladie entraînant la disparition ou la destruction de la gaine de myéline entourant et protégeant les fibres nerveuses,
- existence de néoplasie ou hémopathie (de moins de 5 ans et évolutive).

Il sera également déconseillé de procéder à une vaccination *via* des souches vivantes sous traitement d'anti-TNF α . De plus, ces traitements ne devront pas être combinés soit entre eux, soit à l'abatacept ou l'anakinra, deux autres traitements de la PR.

Les vaccins vivants atténués sont également fortement déconseillés au cours d'un traitement par anti-TNF α .

2.3.1.7 **EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables associés au traitement anti-TNF α sont nombreux et variés. Il est donc nécessaire qu'un suivi particulier soit assuré par chacun des professionnels de santé.

Devant les effets indésirables les plus courants, il sera de rigueur de suivre les conseils présentés dans les fiches conseils de chacun des anti-TNF α disponibles en annexe (ANNEXE III à ANNEXE VII). D'autres recommandations, notamment celles apportées à la dispensation des traitements à l'officine, seront détaillées par la suite.

L'attention se portera particulièrement sur les risques infectieux et cardiaques que peuvent générer les anti-TNF α . Bien que la recherche n'ait pas conclu sur une augmentation d'un risque de lésions néoplasiques sous anti-TNF α , il sera également recommandé de renseigner et de suivre le patient sur ce risque potentiel.

Parmi les effets indésirables, voici les principaux :

- Les différentes réactions au site d'injection sont généralement bénignes et passagères.
- Les risques infectieux sont majorés et peuvent être sévères. Le TNF α joue, en effet, un acteur majeur dans la défense de l'organisme vis à vis des infections. La plupart des infections sont habituellement légères et affectent principalement les voies aériennes supérieures. Les infections cutanées sont aussi relativement fréquentes. Le traitement anti-TNF α est susceptible d'entraîner une réactivation ou le déclenchement d'une tuberculose qui peut être éventuellement grave.

- Si le risque de néoplasie n'est pas clairement mis en évidence, il est prudent de surveiller l'apparition de ces affections, comme un lymphome par exemple. En effet, l'apparition récente de ces traitements n'offre pas un recul assez important pour juger du risque qu'ils peuvent entraîner.
- Les troubles cardiaques comme une aggravation de l'insuffisance cardiaque.
- L'apparition d'auto-anticorps (auto-immunisation).
- Les troubles sanguins (anémie, thrombopénie,...).
- Les troubles respiratoires (toux, pneumopathie, dyspnée,...) tout en écartant les risques de tuberculose ou autres infections des voies aériennes.
- Les céphalées, les vertiges, et autres troubles nerveux.
- Les troubles généraux (fièvre, fatigue,...).
- Les troubles hépatiques et digestifs
- Les troubles endocriniens.
- Les troubles du métabolisme.

2.3.2 Anakinra ou Kineret[®]

L'anakinra est une protéine analogue à l'antagoniste physiologique de l'interleukine 1. De par sa structure, l'anakinra va entrer en compétition avec l'IL1 pour se lier à son récepteur. Ce blocage de la transduction du signal cause l'inhibition de l'activité de l'IL1 dont le rôle majeur dans la PR a été détaillé précédemment.

L'anakinra est disponible sous la spécialité Kineret[®] en seringues pré-remplies de 100 mg / 0,67 mL.

Son indication dans la PR est réservée aux patients non ou peu répondeurs en monothérapie par MTX (HAS 2007) (Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

Les résultats d'études cliniques évaluant l'efficacité de la combinaison MTX-Anakinra soulignent une diminution cliniquement significative des symptômes et des signes de la PR chez les patients concernés par l'indication (Husson, et al. 2003).

Bien qu'inférieure à celle des anti-TNF α , l'efficacité de la combinaison est observable d'un point de vue clinique, biologique et radiologique (Combe 2006). Cette observation permet de réserver la prescription de cette association au cas de contre-indications aux anti-TNF α .

Le traitement voit ses premiers effets observés après deux semaines et son maximum atteint dans les 3 premiers mois.

L'anakinra dispose d'une demi-vie de 4 à 6 heures. De ce fait, l'administration sera journalière à raison de 100mg en injection sous cutanée. Précisons que la dispensation de Kineret® se fera sur PIH ou PRS.

L'efficacité de l'anakinra se manifeste généralement en 2 semaines et atteint son maximum dans les 12 premières semaines de traitement. La demi-vie de l'anakinra est de 4 à 6 heures.

L'anakinra sera contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, ou d'hypersensibilité à l'un des constituants. Son utilisation sera également proscrite chez la femme enceinte ou allaitante. De plus, l'anakinra ne sera pas associé aux anti-TNF α car risque de potentialiser les effets indésirables sans réelle efficacité supplémentaire.

Parmi les effets indésirables de la molécule, on distingue des réactions légères au point d'injection, des céphalées, une potentielle augmentation du risque d'infection et quelques rares cas de troubles hématologiques.

Le suivi du patient se fera donc sur examen biologique mensuel comprenant un hémogramme pendant les 6 premiers mois. Par la suite, la surveillance sera trimestrielle.

CF. ANNEXE VII : FICHE CONSEIL KINERET®

2.3.3 AUTRES BIOTHERAPIES RESERVEES AU MILIEU HOSPITALIER

Les biothérapies présentées précédemment ont l'avantage d'être disponibles à l'officine. Cependant, il existe d'autres biothérapies dont la récente AMM ou les contraintes associées à leur utilisation font qu'elles ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier. C'est le cas du tocilizumab et de l'abatcept qui seront détaillés succinctement ci-dessous.

2.3.3.1 TOCILIZUMAB OU ROACTEMRA®

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les récepteurs de l'interleukine 6. Ce messager cellulaire est à l'origine de l'activation des lymphocytes, de la synthèse de protéines inflammatoires et de la résorption osseuse.

Le tocilizumab est commercialisé depuis 2009 en tant que RoActemra® dans différents dosages (de 80 mg à 400 mg) pour perfusion en intraveineuse.

Cette biothérapie récente a intégré l'arsenal thérapeutique de la PR. Elle est maintenant indiquée dans son traitement, notamment pour celle d'activité modérée à sévère, chez des patients polyarthritiques préalablement traités à l'aide d'un ou plusieurs traitements de fond (anti-TNF α , DMARDS,...) et qui n'y répondent pas de manière satisfaisante, ou y sont intolérants. Cette indication est destinée à l'association tocilizumab-MTX et fait donc office de 3^{ème} intention (Phase III) dans la prise en charge de la pathologie (Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)). Notons toutefois qu'une monothérapie par tocilizumab est envisageable lorsque le MTX n'est pas toléré par les patients (<http://www.vidal.fr>). La prescription initiale de cette biothérapie se fera *via* une PRS.

La combinaison RoActemra[®] - MTX bénéficie d'une efficacité prouvée dans la réduction des atteintes structurales articulaires qui sont identifiables par radiographie ; ainsi que dans l'amélioration des aptitudes fonctionnelles. En s'appuyant sur une méta-analyse, le laboratoire commercialisant le tocilizumab considère l'efficacité de son produit comme similaire à celle des autres biothérapies (HAS 2009).

Le schéma posologique de RoActemra[®] se résume à une perfusion d'une durée d'une heure, toutes les 4 semaines. La dose prescrite sera de 8mg/kg et ne pourra être inférieure à 480 mg. Toutefois, cette dernière pourra être adaptée au patient selon sa tolérance hépatique déterminée par le dosage des transaminases.

Les patients présentant des infections sévères ou une hypersensibilité à l'un des composants ne pourront recevoir ce traitement. Faute d'information concernant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de tocilizumab sera vivement déconseillée dans ces deux cas.

Le suivi pré-thérapeutique et la surveillance durant le traitement se basent sur l'analyse de l'hémogramme, des enzymes hépatiques et du bilan lipidique. Il conviendra également d'identifier tout signe d'infection, de rechercher une sérologie aux hépatites, à la tuberculose ou au VIH, et de réaliser un bilan cardiaque (Club Rhumatismes et Inflammation 2014).

Le tocilizumab est à l'origine de divers effets indésirables qui ont pu être identifiés lors des dernières études cliniques :

- potentialisation du risque infectieux,
- aggravation des diverticulites,
- réaction aux sites d'injection,
- trouble lipidique avec notamment une élévation du taux de cholestérol,
- augmentation des enzymes hépatiques.

2.3.3.2 ABATACEPT OU ORENCIA®

L'abatacept ou Orenzia® est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique lié au lymphocyte T (CTLA-4) et une partie du fragment constant (Fc) modifiée d'anticorps (IgG1).

Les lymphocytes T, comme décrit précédemment, sont grandement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Ils sont responsables de la cascade inflammatoire et dans la maturation des ostéoclastes. Orenzia® permet de moduler l'activité de ces LT en agissant sur la co-stimulation (deuxième signal permettant au LT de devenir actif) et freine ainsi la prolifération de ces cellules et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (Radideau, et al. 2010).

Orenzia® est disponible en flacon de poudre dosé à 250mg permettant la préparation de solution injectable.

L'abatacept est prescrit en combinaison avec le MTX pour les PR dont l'activité est soit modérée, soit sévère et dont les patients n'ont pas répondu suffisamment ou ont été intolérants au traitement de fond basé sur au moins un anti-TNF (HAS 2012). Cette association a démontré une diminution de l'évolution des lésions structurales et une amélioration des aptitudes fonctionnelles (HAS 2012). Tout comme le tocilizumab, l'abatacept est utilisé en 3^{ème} intention dans la prise en charge de la pathologie (Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

L'abatacept a fait l'objet de plusieurs études cliniques (Radideau, et al. 2010). Les constats qui en résultent définissent une efficacité similaire à celle de l'infliximab mais avec l'avantage d'induire moins d'effets indésirables et de soutenir une réponse thérapeutique potentiellement plus persistante dans le temps. Cette même réponse semble également progresser dans le temps.

L'administration de l'abatacept s'effectue par perfusion d'une demi-heure par voie intraveineuse et est obligatoirement réalisée en milieu hospitalier (sur prescription PRS). Les injections se font ensuite toutes les deux semaines pour le premier mois, puis deviennent mensuelles. Chacune d'entre elles sera dosée en fonction du poids du patient, à raison de 500 mg pour ceux pesant moins de 60kg, 1g pour les plus de 100kg, et 750mg pour ceux dont le poids est compris entre ces deux bornes (HAS 2012).

L'Orenzia® est contre-indiqué chez les personnes présentant des cas d'infections sévères ou ayant un historique de néoplasie dans les 5 dernière années. Les femmes enceintes et allaitantes ne pourront pas également utiliser cette biothérapie.

L'abatacept ne devra pas être associé à une autre biothérapie. De plus, sa co-prescription à un autre médicament immunomodulateur ou immunosuppresseur devra faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration de vaccins vivants atténués pendant un traitement par abatacept est également fortement déconseillée.

Afin d'instaurer ce traitement, le praticien doit réaliser le suivi suivant (Club Rhumatismes et Inflammation 2014) :

- recherche d'historique d'infection et de tuberculose,
- recherche d'une BPCO,
- contrôle des vaccinations,
- analyse de l'hémogramme,
- radiographie du thorax,
- dépistage des virus des hépatites B et C et du VIH (après accord du patient),
- dépistage d'une atteinte néoplasique.

La surveillance pendant le traitement sera réalisée à chaque perfusion lors de l'initiation du traitement puis de façon trimestrielle. Elle se fera sur la base d'un examen clinique comprenant entre autres la recherche d'effets indésirables et du score de l'indice DAS 28. Parallèlement un examen biologique trimestriel sera effectué *via* un dosage des enzymes hépatiques et d'un examen de l'hémogramme. Chaque année, la surveillance radiographique sera de rigueur.

Parmi les principaux effets indésirables, on observe (Radideau, et al. 2010) :

- ceux liés au mode d'administration (perfusion) : céphalées, hypotension, étourdissements, ...),
- la potentialisation du risque infectieux (broncho-pulmonaire),
- les troubles digestifs et cutanés (prurit, rash),
- l'hypertension artérielle,
- une augmentation du risque de néoplasie.

2.3.3.3 **RITUXIMAB OU MABTHERA[®]**

Le rituximab est une immunoglobuline monoclonale chimérique (une partie murine et une partie humaine). Cet anticorps cible le CD20 des lymphocytes B matures. Une fois le complexe rituximab-CD20 formé, le lymphocyte B concerné est détruit par lyse cellulaire. Cette biothérapie permet ainsi une destruction sélective des lymphocytes B dont le rôle dans la PR a été préalablement établi.

Le rituximab est disponible sous la spécialité commerciale Mabthera[®]. Elle est destinée à la perfusion intraveineuse et est dosée soit à 100 mg / 10 mL, soit à 500 mg / 50 mL.

Initialement prescrit dans le traitement des lymphomes, le Mabthera[®] a rejoint l'arsenal thérapeutique de la PR en 2006. En combinaison avec le MTX, le rituximab est indiqué dans les PR actives et sévères dont les patients ont répondu de manière non satisfaisante ou ont présenté une intolérance aux traitements de fond avec au moins un anti-TNF α (HAS 2012)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (Tableau XI)).

A l'image de l'abatacept et du tocilizumab, le rituximab est donc un traitement de 3^{ème} intention (Phase III).

Les études portant sur le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde mettent en évidence son efficacité dans le ralentissement de l'évolution des dommages structuraux articulaires ainsi que dans l'amélioration des aptitudes fonctionnelles (<http://www.vidal.fr> s.d.). Le Mabthera[®] confirme également son efficacité à deux ans dans la composante radiologique. Enfin, l'intérêt de la combinaison avec le MTX a également été souligné à travers d'autres études cliniques qui démontrent une efficacité supérieure dans ces conditions d'utilisation.

Le modèle posologique du rituximab est basé sur des cures réalisées en milieu hospitalier, tous les 8 à 10 mois. Chacune de ces administrations est composée de deux perfusions de 1g de rituximab espacées de 2 semaines et précédées d'une injection de corticoïde (100 mg de méthylprednisolone). Après chacune des cures, le taux de lymphocytes B chute brusquement et réapparaît progressivement, nécessitant une nouvelle administration.

L'apparition de la réponse thérapeutique survient habituellement dans les 5 premiers mois de traitement. Si la première cure n'apporte aucune efficacité, il est alors recommandé d'envisager une autre stratégie thérapeutique.

Les contre-indications liées à l'administration du rituximab sont les suivantes (<http://www.vidal.fr> s.d.):

- hypersensibilité à l'un des constituants,
- infections sévères,
- trouble cardiaque : insuffisance ou maladie cardiaque sévère,
- allaitement et grossesse.

Parmi les principaux effets indésirables observés lors du traitement, on peut noter :

- les réactions associées au mode d'administration (perfusion),
- les infections respiratoires,

- les douleurs abdominales,
- les troubles généraux : fatigue, céphalée,
- les spasmes,
- les troubles cardiaques,
- dans de rares cas : encéphalopathie, apparition d'auto-anticorps.

Avant d'instaurer le traitement par rituximab, un bilan pré-thérapeutique devra être réalisé et devra comprendre (Club Rhumatismes et Inflammation 2014) :

- une recherche :
 - d'un historique ou la présence d'insuffisance cardiaque
 - d'un historique ou de la présence d'infections sévères ou de cancer
 - sérologique pour les hépatites B et C, et pour le VIH (selon l'accord du patient),
- une vérification du statut vaccinal avec une vaccination systématique contre le pneumocoque,
- un ECG
- un hémogramme,
- une radiographie du thorax,
- un dosage des immunoglobulines G, M et A.

Une fois le traitement mis en place, le patient sera surveillé biologiquement tous les 3 mois avec notamment hémogramme, dosage de la protéine C réactive et dosage de la vitesse de sédimentation. D'un point de vue radiologique, le contrôle sera annuel et ciblera les mains, les poignets et les pieds.

Ce traitement ne demandant pas de suivi clinique particulier, la surveillance se basera donc sur celle de la PR en générale.

2.3.3.4 **RESUME DE L'INDICATION DES BIOTHERAPIES DANS LA PR**

Le Tableau XI, ci-dessous, résume les principales situations dans lesquels les biothérapies sont indiquées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

**TABLEAU XI : PRINCIPALES SITUATIONS DES BIOTHERAPIES INDIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PR
(CANTAGREL 2012)**

DCI (nom commercial)	En association au méthotrexate			En monothérapie
	PR active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF	En cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée
Infliximab (Remicade)	X	X		
Étanercept (Enbrel)	X	X		X
Adalimumab (Humira)	X	X		X
Certolizumab (Cimzia)	X	X		X
Golimumab (Simponi)	X	X		
Abatacept (Orencia)		X	X	
Rituximab (Mabthera)			X	
Tocilizumab (RoActemra)		X	X	X

2.3.4 FUTURES BIOTHERAPIES

L'avancée scientifique actuelle contribue à développer une meilleure connaissance des procédés immunopathologiques et physiopathologiques de la PR. Ces progrès mènent la recherche sur la voie de nouvelles thérapies qui enrichiront l'arsenal thérapeutique dans un futur proche.

En plus d'élargir les classes thérapeutiques actuelles, les patients peuvent espérer bénéficier de molécules innovantes. Les axes de recherche sont en effet nombreux avec notamment (Lafitte 2007) :

- la voie des cytokines :
 - la régulation de l'IL-18 ou l'IL-15 qui sont pro-inflammatoires,
 - l'utilisation de l'IL-4 ou l'IL-10 qui sont anti-inflammatoires,
- la régulation des molécules d'adhésion et des chemokines impliquées dans la migration cellulaire,
- la régulation de certaines voies de signalisation intracellulaire,
- la régulation du système Rank-Rank ligand,
- l'utilisation d'ostéoprotégérine,
- La voie des inhibiteurs de métalloprotéases,
- le blocage de la citrullination des anticorps citrullinés.

Indépendamment de ces axes de recherche, la thérapie cellulaire et génique offre une ouverture sur des horizons de traitement très prometteurs.

Par ailleurs, un vaccin dit « thérapeutique » est en cours d'étude. Il permettrait au patient de lui produire ses propres inhibiteurs de l'inflammation. Débuté en 2012 et encore en cours, le premier essai mené chez un nombre restreint de patients commence à montrer une bonne efficacité et tolérance.

2.4 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX PAR VOIE LOCALE

Agir localement est une composante indispensable dans la prise en charge de la PR. Cette supplémentation au traitement médicamenteux offre un soulagement efficace et rapide aux patients. Ces traitements locaux seront uniquement dispensés par un spécialiste tel que le rhumatologue. Parmi ces interventions, on trouve les ponctions ou infiltrations de corticoïdes, les lavages articulaires et la synoviorthèse.

2.4.1 PONCTIONS ET INFILTRATIONS DE CORTICOÏDES

La ponction permet d'extraire, au niveau de l'articulation, du liquide articulaire dans le but de diminuer l'épanchement de liquide synovial. Suite à cette intervention, le soulagement ressenti par le patient est pratiquement immédiat.

Parallèlement, les infiltrations de corticoïde se révèlent être très efficace bien que temporaires et devront être espacées d'au moins trois mois. Si la même articulation nécessite une infiltration fréquente, il sera recommandé de s'orienter vers la synoviorthèse. Ces injections de corticoïde ont pour but de réduire et calmer l'inflammation qui est à l'origine de la douleur, du gonflement et de la gêne fonctionnelle.

Elles sont essentiellement indiquées dans le cas d'inflammation de l'articulation réfractaire au traitement afin de soulager le patient et lutter contre l'épanchement de la synovie. Le corticoïde recommandé par l'HAS est un produit retard nommée Hexatrione[®] (hexacétonide de triamcinolone) (HAS 2007) Un repos de 2 à 3 jours de l'articulation concernée est nécessaire pour une meilleure efficacité de l'intervention. Bien que des douleurs puissent apparaître après l'injection en raison de la nature du produit injecté, il sera de rigueur de signaler leurs persistance pouvant traduire une infection.

Ces infiltrations peuvent être aussi indiquées dans les atteintes non articulaires comme dans le cas des ténosynovites.

2.4.2 SYNOVIORTHESES

La synoviorthèse est une injection intra articulaire d'une substance ayant pour but de détruire, et d'abraser les cellules présentes qui se sont multipliées dans la synovie. L'intérêt premier de cette intervention est de lutter contre le pannus synovial. Une synoviorthèse est indiquée dans les cas d'infiltrations successives de corticoïde dans la même articulation. Elle sera préférentiellement administrée sur une articulation disposant d'un cartilage sain afin de maximiser son efficacité. Comme pour l'infiltration, la zone traitée devra être mise au repos pendant 3 jours.

Il existe deux types de synoviorthèses :

- une synoviorthèse chimique avec l'injection d'acide osmique. Toutefois l'utilisation de ce produit provoque de nombreux effets indésirables et tend donc à être de moins en moins fréquente,
- une synoviorthèse isotopique avec l'injection d'un isotope radioactif.

Les synoviorthèses seront généralement suivies d'une injection de corticoïde afin de prévenir les réponses douloureuses suite à l'intervention.

2.4.3 LAVAGE ARTICULAIRE

Le lavage articulaire consiste à assainir la cavité articulaire et réduire le taux de cytokines pro-inflammatoires à l'aide de sérum physiologique. Le nettoyage sera suivi d'une injection d'Hexatrione® intra articulaire.

Cet assainissement de l'articulation peut être proposé en tant qu'alternative intermédiaire entre les infiltrations répétées et la synoviorthèse.

3 TRAITEMENT CHIRURGICAL

De nos jours encore, la polyarthrite rhumatoïde peut provoquer de profondes lésions osseuses et articulaires, obligeant le patient à recourir à la chirurgie.

La chirurgie sera essentiellement recommandée dans les cas de troubles articulaires persistants. La prise de décision fera appel à une concertation pluridisciplinaire (patient – rhumatologique – chirurgicale – rééducateur fonctionnel).

La chirurgie sera particulièrement indiquée en cas de symptômes articulaires locaux persistants. La décision d'un acte chirurgical devra bien sûr faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire comprenant le patient, le chirurgien, le rhumatologue et une équipe de rééducation fonctionnelle.

L'intérêt de la chirurgie est, tout d'abord, de réguler la douleur tout en améliorant le fonctionnement de l'articulation afin de limiter l'incapacité fonctionnelle. Elle permet également d'éviter les déformations articulaires ainsi que les ruptures de tendons (HAS 2007).

Elle répond à deux principes généraux (Nizard 2005) :

- la chirurgie dite conservatrice ayant pour but de tenter d'arrêter la destruction de l'articulation *via* l'excision du pannus synovial,
- la chirurgie dite non conservatrice réservée aux cas de destruction majeure de l'articulation. Elle se définit par l'excision du tissu synovial ainsi que du cartilage détruit. Elle est généralement suivie d'une arthroplastie ou d'une arthrodèse.

Les interventions chirurgicales possibles au cours de la pathologie sont variables et nombreuses. En effet, elles dépendent de la localisation et de la gravité de l'atteinte articulaire. Les principaux actes chirurgicaux sont :

- l'arthrodèse qui consiste au blocage incomplet ou total de l'articulation,
- l'arthroplastie se définit par la pose d'une prothèse,
- la synovectomie qui consiste en l'ablation partielle ou totale de la membrane synoviale.

L'arthroplastie et l'arthrodèse seront réservées aux stades avancés de l'évolution de la PR.

4 TRAITEMENTS PHYSIQUES, READAPTATION ET REEDUCATION

La prescription de traitements physiques, de réadaptation et de réduction est à réaliser le plus tôt possible et ne doit en aucun cas être négligée.

Le procédé de réadaptation consiste à redonner un maximum d'autonomie à une personne handicapée. Il ne doit pas être confondu avec la rééducation, dont le but est de prévenir ou de corriger une atteinte récente. Dans la majorité des cas, la rééducation précède la réadaptation.

Les actes dispensés dans ces disciplines s'adapteront en fonction du patient et bien entendu de son handicap. Elles se baseront également sur ses besoins et son environnement. La prise en charge du patient se fera avec l'intervention de différentes professions comme les kinésithérapeutes, ou les ergothérapeutes et aura pour objectifs :

- d'atténuer la douleur,
- d'éviter ou de traiter les altérations articulaires (déformations),
- de préserver ou de recouvrir une mobilité et une stabilité articulaires,
- de préserver les performances musculaires
- de permettre au patient de s'adapter à l'évolution de son handicap.

Ainsi, dans les débuts de la maladie, un patient apprendra les bons gestes afin de « ménager » ses articulations et sera encouragé à conserver une activité physique régulière. Il sera également éduqué à la bonne utilisation de ses orthèses pour limiter l'altération de l'articulation.

Dans des stades plus avancés, les séances auront pour rôle de maintenir une autonomie du patient aussi longtemps que possible.

4.1 KINESITHERAPIE ET MASSAGES

La kinésithérapie est une combinaison de techniques actives, passives, ou encore mécaniques. Son but est de restaurer la totalité des mouvements et donc de la fonction (AFPRIC 2012).

Les massages dispensés visent la relaxation ainsi que l'effet décontractant et antalgique. Le masseur prendra soin de respecter l'inflammation et le seuil de tolérance à la douleur du patient. Cette activité sera toujours dispensée en combinaison avec des traitements physiques.

Afin de préserver ou recouvrir les amplitudes articulaires, il sera recommandé d'effectuer des mobilisations passives et des postures à chaque stade de la PR. De plus, en fonction de l'état articulaire et général du patient, il sera préconisé de pratiquer le renforcement musculaire.

Dans le cas de PR plus sévères engendrant une impotence fonctionnelle conséquente, la kinésithérapie interviendra pour maintenir les aptitudes fonctionnelles au déplacement.

4.2 ERGOTHERAPIE

L'ergothérapie est un principe de réadaptation et rééducation qui s'appuie sur l'activité physique (AFPRIC 2012).

Cette spécialité combine différentes techniques en fonction du handicap du patient :

- démarches de réadaptation et de rééducation gestuelles par des activités manuelles : menuiserie, poterie, etc.,
- apprentissage de mouvements techniques pour compenser une invalidité empêchant l'accomplissement d'une tâche.

Ces techniques devront être entreprises le plus tôt possible et considérées comme une composante importante du traitement de la maladie. Elles permettront en effet de protéger les articulations des patients *via* des gestes adaptés (Figure N° 41) et de limiter les conséquences du handicap par de l'aide technique ou d'orthèses conçues par l'ergothérapeute.

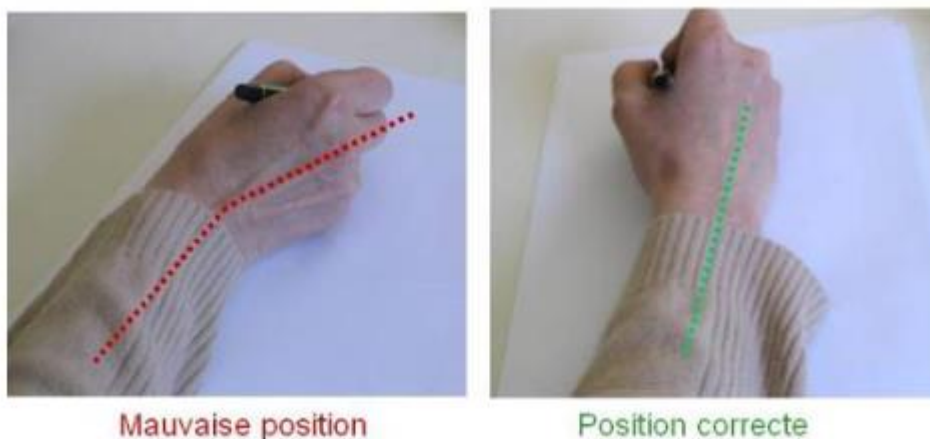


FIGURE N° 41 : EXEMPLE D'EXERCICE DE CORRECTION DU GESTE EN ERGOTHERAPIE (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012)

4.3 ORTHESES

Les orthèses se définissent comme des dispositifs destinés à immobiliser ou stabiliser les articulations. Elles permettent une réduction de l'inflammation articulaire, la prévention ou la correction d'une déformation ou permettent d'accompagner le patient dans ses mouvements. Les ergothérapeutes conçoivent les orthèses sur mesure. Toutefois, il est possible d'obtenir des modèles de séries en officine. La majorité des appareils prescrits au cours de la PR sont ceux de la main. Au cours de la maladie, ce sont le plus souvent des orthèses des mains qui sont prescrites (Figure N° 42).



FIGURE N° 42 : EXEMPLE D'ORTHESE POUR LA MAIN ET LE POIGNET RHUMATOÏDES (SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE 2012)

Les orthèses sont réparties en 3 types :

- les orthèses dites de repos qui contraignent l'articulation à une immobilisation dans une position définie afin de réduire les tensions douloureuses ainsi que les contractures musculaires. Elles permettent également de prévenir son enraidissement dans une mauvaise position. Il est nécessaire de les porter durant la nuit et occasionnellement en journée lorsque l'articulation n'est pas sollicitée. Elles sont généralement prescrites lors des poussées inflammatoires touchant les mains et les poignets.
- les orthèses dites de fonction sont, contrairement à celle de repos, portées durant une activité afin d'en aider la réalisation et simultanément de limiter la douleur. Grâce à ces orthèses, l'articulation est préservée de mouvements néfastes pouvant apparaître avec sa déformation.

- Les orthèses plantaires dans lesquelles il est possible d'intégrer les chaussures et les semelles orthopédiques. Elles sont conçues afin de freiner les altérations du pied et d'améliorer le confort durant la marche.

PARTIE 3
ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT :
VERS UN PATIENT-EXPERT

1 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément essentiel et fait partie intégrante de la prise en charge du patient souffrant de maladie chronique et notamment de PR. Cet apprentissage est complémentaire et ne peut donc en aucun cas se substituer aux traitements physiques et médicamenteux. L'ETP est pluridisciplinaire et vise à obtenir une participation du patient aussi bien sur son traitement que sur l'amélioration de sa qualité de vie.

1.1 L'ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT

Bien que le suivi thérapeutique et la santé des patients demeurent les principaux intérêts du corps médical, l'ETP est devenue une des préoccupations de santé publique et de notre société. Elle se définit comme étant l'aide proposée aux patients ainsi qu'à leur famille, voire à leur entourage, dans le but d'obtenir et d'entretenir des connaissances sur leur maladie, les traitements qui lui sont associés, de collaborer aux soins, de prendre en charge leur état de santé et de préserver voire d'améliorer leur qualité de vie (Ministère de la Santé 2007).

Il est à noter que les pratiques actuelles se limitent souvent à fournir de l'information, et transmettre du savoir et du savoir-faire sans prendre en compte, ou du moins que partiellement, la composante sociale, environnementale et personnelle jouant un rôle important dans les problèmes de santé.

1.2 UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

La préoccupation concernant l'ETP est clairement visible depuis ces dernières années. En effet, ces dernières décennies ont vu se succéder différents textes officiels visant à instaurer l'ETP en tant qu'une des priorités de santé publique :

- 1980 : Le Conseil de l'Europe atteste qu'une personne a le droit de connaître l'information recueillie sur sa santé et préconise les programmes dans lesquels les patients participent activement à leur traitement.
- 1998 : L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établit les aptitudes à retrouver dans les professions concernées. On retrouve : l'organisation, la mise en œuvre et l'évaluation de programme et d'activités thérapeutiques se basant sur le patient (son expérience, sa représentation) et qui se concentrent sur la pédagogie à gérer sa pathologie.

- 1999 : L'accréditation des établissements de santé nécessite désormais de bénéficier d'actions d'éducation destinées au patient, d'une part sur sa maladie et ses traitements et d'autre part selon ses besoins.
- 2000 : Il est fait mention dans la conférence nationale de santé, au cours de la proposition 8, de renforcer l'ETP ainsi que la diffusion aux futurs intervenants des pratiques éducatives liées à leur profession.
- 2002 : La loi du 4 mars établit le droit à une personne de consulter les informations propres à sa situation de santé et d'être considérée et reconnue en tant qu'acteur-partenaire de sa santé avec les différents professionnels.
- 2007: 4 objectifs sont développés dans le cadre d'un programme d'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de pathologies chroniques :
 - améliorer les connaissances et la gestion de la maladie de chacun des patients,
 - développer la prévention,
 - améliorer la vie au quotidien des patients,
 - anticiper les conséquences de la pathologie sur la qualité de vie du patient.
- 2007 : Élaboration d'une méthodologie de structuration de programme d'ETP dans le cadre des pathologies chroniques (Ministère de la Santé 2007).
- 2009 : La loi réformant l'Hôpital est basée sur l'ETP et la considère pour la première fois, en tant que thérapie à part entière (cadre, financement, mode).

1.3 INTERET D'UNE ETP

L'utilisation de programmes d'ETP est encore récente mais semble constituer un axe majeur dans la prise en charge des patients dont les méthodes sont aussi bien plébiscitées par les patients que par le corps médical. L'ETP est, bien entendu, un complément et non un substitut de la prise en charge de la pathologie. Devant une augmentation du nombre de patients atteints de pathologies chroniques, les professionnels de santé font face à des situations pouvant se révéler difficiles à vivre. En effet, les soignants peuvent se sentir impuissants à persuader, expliquer, «responsabiliser» leurs patients chez qui ils recherchent un concours actif. Les messages éducatifs qui semblent simples aux professionnels peuvent, chez certains patients, s'avérer compliqués à instaurer alors qu'ils sont indispensables au traitement. À l'opposé, le patient peut, de son point de vue, ressentir de l'incompréhension ou penser ne pas être entendu (Buttet 2003).

Notons qu'il existe une distinction entre « l'éducation thérapeutique » et « l'information faite au patient ». Contrairement à l'information, l'ETP se basera sur le sens et la nature des connaissances que le patient s'appropriera. C'est dans cette optique que l'ETP vise à donner des compétences à ce dernier afin de le conduire vers un statut de « Patient-Expert ».

1.4 VERS UN PATIENT-EXPERT

Les programmes d'éducation de santé destinés au patient sont des formations structurées et continues, dont la finalité est de contribuer à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient.

L'ETP doit prendre en compte la singularité du patient : âge, connaissances, niveau d'éducation, composante socio-professionnelle, croyances et aptitudes de raisonnement.

« Elle se caractérise par un véritable transfert planifié et organisé de compétences du soignant vers le patient et s'inscrit dans une perspective où la dépendance du malade fait progressivement place à sa responsabilisation et au partenariat avec l'équipe de soins. » (Décret n° 2010-904 du 2 août 2010)

Dans cette démarche le patient va acquérir :

- des connaissances sur sa maladie (origine, évolution, éventualités thérapeutiques, etc.),
- des compétences dans la gestion de sa pathologie (Haute Autorité de Santé 2007) :
 - ↳ du point de vue de l'auto-soin :
Compétences définies par l'OMS lui permettant de prendre les décisions qui modifieront l'effet de la maladie sur sa santé :
 - soulager ses symptômes,
 - prendre en compte les résultats d'une auto surveillance,
 - adapter ou initier des doses de prises de médicaments,
 - instaurer des changements de mode de vie,
 - réaliser des gestes techniques et des soins,
 - prévenir des complications évitables,
 - prévenir et affronter les difficultés liées à la maladie,
 - inclure son entourage dans la gestion de la maladie.
 - ↳ Du point de vue de l'adaptation :
Compétences personnelles et interpersonnelles, physiques et cognitives.

Elles concèdent aux individus la maîtrise et la direction de leur existence et permettent de développer l'aptitude à vivre au sein de leur environnement. :

- connaissance et confiance en soi,
- gérer ses émotions et son stress,
- développer un raisonnement créatif et une réflexion critique,
- développer des compétences de communication et de relations interpersonnelles,
- définir un choix décisionnel et résoudre un problème,
- définir des buts à atteindre et faire des choix,
- d'étudier, s'évaluer, se renforcer.

L'acquisition de ces compétences et d'une connaissance solide sur sa maladie amènent le patient vers une certaine expertise qui, toutefois, n'est pas scientifique. Elle est en effet issue de son vécu de la pathologie, des symptômes qu'il a rencontrés au quotidien et de ses relations avec les proches. Cette expertise est également développée auprès de l'équipe éducative, l'amenant ainsi à ce rôle de « patient expert » qui sera l'acteur de sa propre prise en charge.

1.5 INTERVENANTS

1.5.1 PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Selon les recommandations de la Haute Autorité de de santé 2007 (HAS 2007), tout professionnel de santé impliqué dans la pathologie chronique du patient peut lui proposer un programme d'ETP ou contribuer à son information.

La création d'un tel projet ou l'intégration à une équipe d'ETP nécessite le suivi d'une formation spécifique à cette démarche éducative. Ces qualifications sont dispensées par des programmes autorisés par les Autorités Régionales de Santé (ARS) et leur permettent d'acquérir de nouveaux savoirs, définis par l'OMS : compétences relationnelles, pédagogiques et d'animation, méthodologiques et d'organisation.

Le professionnel de santé, ainsi formé, pourra alors développer son propre programme ou diriger son patient vers une équipe éducative plus adaptée aux besoins de ce dernier.

Précisons que d'autres professions peuvent être impliquées telles que le médecin du travail, infirmières, pharmaciens, kinésithérapeutes ou assistantes sociales.

1.5.2 ASSOCIATIONS DE PATIENTS

L'ETP fait intervenir de nombreuses associations de patients atteints de pathologies chroniques. Elles permettent d'assurer un relais d'information et des interventions au sein des programmes. Ces associations font généralement appel à des spécialistes ou des patients afin de partager leurs expériences.

1.6 ÉTAPES DE LA DEMARCHE EDUCATIVE

La démarche éducative peut être décomposée en quatre étapes (HAS 2007):

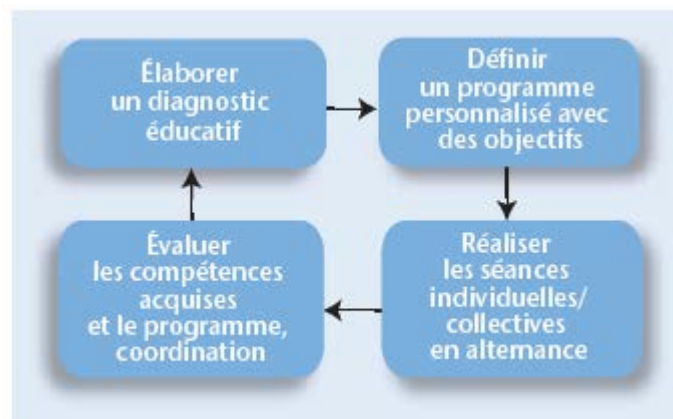


FIGURE N° 43 : COMPOSITION D'UN PROGRAMME ETP (HAS 2007)

1.6.1 DIAGNOSTIC EDUCATIF

La démarche éducative débute par un diagnostic éducatif afin d'identifier les besoins du patient, d'évaluer ses attentes et son projet (Malaval, et al. 2006) (HAS 2007).

Le diagnostic se compose d'une série d'entretiens qui sont réalisés de manière individuelle entre le patient et chaque représentant des disciplines associées à l'ETP. Il est réalisé en premier lieu et dans la continuité du programme. En effet, le diagnostic éducatif peut évoluer au cours de l'ETP selon l'évolution du patient et de sa pathologie. Le diagnostic sera donc reproduit autant de fois que nécessaire.

L'entretien repose sur un guide, afin d'aider à structurer l'échange pour apporter des informations aussi bien au professionnel qu'au patient (cf. ANNEXE VIII : Exemple d'un guide d'entretien de diagnostic éducatif d'une ETP (PR)) (Malaval, et al. 2006). Il permet de recueillir des

renseignements importants concernant le patient afin de déterminer les objectifs et l'orientation de son programme comme par exemple :

- sa connaissance des pathologies, ses croyances, son degré d'apprentissage,
- son environnement socio-professionnel, son entourage et sa famille, ses loisirs,
- sa personnalité, son caractère, sa façon de faire face la maladie,
- ses projets,
- sa focalisation sur un autre problème de santé comme un cancer par exemple.

Ces indications ne sont pas exhaustives mais doivent néanmoins dresser un portrait fiable de la condition du patient au moment de l'entretien. Ces informations sont rapportées dans son dossier médical et seront traitées par l'ensemble des intervenants afin de formuler le diagnostic éducatif.

En se basant sur ce recueil d'informations et son analyse, l'équipe va élaborer un plan d'éducation qui sera proposé au patient. La validation des objectifs nécessitera son accord ainsi que celui de son soignant (spécialiste ou médecin traitant) et ces derniers seront inscrits dans un contrat d'éducation.

1.6.2 CONTRAT D'EDUCATION

Les objectifs pédagogiques issus du diagnostic éducatif sont formulés avec le patient et ne doivent pas être confondus avec ceux de la thérapie ou du soin.

L'équipe médicale envisage avec le patient l'apprentissage de compétences d'auto-soin et d'adaptation nécessaires à la gestion et le « vivre au mieux » sa maladie, en se basant sur ses projets personnels et la stratégie thérapeutique qui lui est associée.

La planification des séances d'ETP sera ensuite évoquée en commun accord avec les deux parties.

L'éducation thérapeutique du patient est donc une coopération entre l'équipe de l'ETP qui s'engage à faire la transmission des savoir-faire et des connaissances au patient, qui de son côté s'engage à suivre, à apprendre et mettre en pratique ces principes. Cet engagement des deux parties fera ainsi l'objet d'un contrat.

À tout moment de l'ETP, le patient a la possibilité de revenir sur les objectifs et les aspects de son programme et peut également en sortir pour y revenir ultérieurement.

1.6.3 MISE EN ŒUVRE DE L'ETP

Une fois l'entretien éducatif réalisé, les objectifs et modalités déterminés et le contrat formulé, le programme peut alors débiter.

La démarche d'éducation peut être un programme individuel ou collectif :

- Le choix individuel permettra à l'équipe soignante de fixer des objectifs plus personnels. Les séances associées favorisent l'accès au programme à des personnes manifestant une déficience physique, sensorielle ou cognitive. Ce choix permet aussi au patient d'être accompagné par son entourage.
- Dans une démarche collective, l'équipe peut aborder des objectifs que l'ensemble des patients peut avoir en commun. Ce procédé invite à l'échange entre les participants, favorise les transmissions des expériences et permet de rompre le phénomène d'isolement rencontré chez certains patients.

La dispensation de la démarche peut s'effectuer :

- dans une structure médicale : hôpital, clinique, centre de jours, etc,
- au cabinet libéral médical ou paramédical,
- à domicile.

La durée d'une ETP est variable selon le patient et la pathologie concernée. Selon les recommandations de l'HAS, les séances individuelles durent 30 à 45 minutes et 45 minutes pour les séances collectives. Les sessions en groupe consécutives devront prévoir des pauses de 45 minutes et n'accueilleront que 8 à 10 personnes (HAS 2007).

La structuration des séances (individuelles et collectives) est faite selon 3 étapes :

- la préparation,
- le déroulement,
- l'analyse.

Le programme d'ETP peut alterner séances individuelles et collectives.

1.6.4 ÉVALUATION

L'évaluation est destinée au patient, chez lequel on estime les acquisitions de compétences d'auto soin et d'adaptation. Un bilan de ses connaissances est également réalisé.

Cette appréciation est réalisée, en premier lieu, en fin de la première démarche éducative (ETP initiale) et sera réitérée fréquemment afin d'observer le maintien ou non des acquis. L'évaluation offre la possibilité de situer le patient vis-à-vis des objectifs préalablement définis lors du diagnostic éducatif, et de visualiser le chemin déjà parcouru et celui qu'il reste à faire.

Les résultats issus de ces tests conduisent à une mise à jour des données du diagnostic éducatif du patient et, de ce fait, à une nouvelle proposition de programme éducatif afin de renforcer, d'ajuster ou d'approfondir ses connaissances.

Cette évaluation est basée sur des tests ((auto-)questionnaires, échelle) qui sont propres à chaque pathologie chronique et programme d'ETP, et dont l'équipe éducative devra connaître les limites et les avantages.

1.7 UN PROCESSUS CONTINU

L'ETP est établie dans le temps et ne se résume pas uniquement à un diagnostic éducatif à un instant précis. Ce dernier va en effet évoluer au cours de la démarche éducative qui nécessitera d'être réadaptée.

Selon les recommandations de l'HAS, l'ETP est conseillée dans les premiers temps de la maladie, dès l'annonce du diagnostic initial et correspond donc à « l'ETP initiale ».

Par la suite, lorsque le besoin s'impose comme avec l'apparition de complications, une modification du traitement, ou bien en cas de besoins psycho-sociaux particuliers, le programme est alors appelé « ETP de renforcement » ou « de reprise ».

1.7.1 ETP DE SUIVI OU RENFORCEMENT

Cette variation de programme a pour but :

- de consolider les compétences acquises préalablement dans l'ETP initiale,
- de proposer de nouvelles compétences à acquérir selon la progression de la situation du patient ou de la thérapie,
- d'aborder des modalités de programme plus souple : fréquence, durée, forme individuelle / collective,
- d'accompagner le patient sur ses essais et expériences lors de son ETP initiale.

1.7.2 ETP DE SUIVI APPROFONDI OU REPRISE

Cette version du programme est proposée dans différents cas :

- suite à l'évaluation individuelle, de difficulté à l'apprentissage, à l'apparition d'une nouvelle phase de la pathologie ou dans l'environnement du patient ,
- suite à l'actualisation du diagnostic éducatif des problèmes liés à l'ETP.

1.8 LE RETARD FRANÇAIS DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

L'ETP induit une responsabilisation et développe un rôle préventif chez le patient qui conduit à une baisse de 57 % des coûts indirects et 16 % des coûts directs pour l'Assurance Maladie sur les 3 trimestres suivant le programme. Bien que ce constat soit encourageant, « de nombreux efforts restent à fournir pour que l'offre de soins de la France en ETP soit à la hauteur des besoins » déclarait récemment le secrétaire général de la société d'éducation thérapeutique européenne. Ce retard sera rapidement comblé devant le développement rapide de nouvelles démarches d'ETP entreprises par les établissements privés de soins de suite et de réadaptation.

2 ETP DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

2.1 DEMARCHES EDUCATIVES POUR PATIENTS POLYARTHRIQUES

Dans la prise en charge de la PR, diverses approches de démarches éducatives ont été étudiées. On peut distinguer les programmes éducatifs comprenant de l'information, des conseils, de la pédagogie thérapeutique du patient et, d'un autre côté, les approches psycho-éducatives, cognitivo-comportementales et enfin les prises en charge pluridisciplinaires.

Les procédés éducatifs donnent à l'information du patient, une place prépondérante. Elle est entreprise de manière descendante : du soignant vers son patient, notamment par l'intermédiaire de brochures thématiques sur la PR, offrant au malade la possibilité d'enrichir ses connaissances et d'entreprendre des démarches de modifications comportementales (Cf. ANNEXE IX : Exemple de fiche thématique (PR) d'une ETP). Le « conseil » viendra en support de l'information, avec l'écoute et le soutien social (Malaval, et al. 2006).

Les démarches psycho-éducatives et cognitivo-comportementales offrent également une aide aux patients polyarthritiques pour faire face à la pathologie. Elles intègrent des composantes psychologiques, comme par exemple, la relaxation ou la gestion du stress.

Enfin, l'approche pluridisciplinaire fait intervenir un ensemble important de professionnels de santé et paramédicaux déjà impliqués dans le traitement global du patient.

2.2 OBJECTIFS EDUCATIFS

Les objectifs d'un programme éducatif visant les patients polyarthritiques sont, comme dans toute ETP, particuliers à chaque patient. Ils sont définis lors de l'entretien individuel pour répondre aussi bien aux besoins du patient qu'aux nécessités d'une prise en charge adéquate du point de vue du soignant. Les objectifs pédagogiques globaux ont été déterminés, avec la participation des associations de patients, lors des études préalables à l'élaboration des programmes proposés aujourd'hui (Tableau XII).

TABLEAU XII : OBJECTIFS EDUCATIFS GLOBAUX DES PATIENTS POLYARTHRIQUES (LE LOET, ET AL. 2012)

TABLEAU 1	Objectifs éducatifs généraux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde
	<ul style="list-style-type: none">■ Mieux connaître la maladie■ Connaître les principes généraux du traitement et l'importance du traitement de fond dans le contrôle de la maladie■ Gérer le traitement de fond et les biothérapies (compétences d'autosoins et de sécurité)■ Gérer la douleur et la fatigue■ Mettre en pratique les conseils d'ergothérapie■ Réaliser une autogymnastique et une activité physique adaptée■ Modifier si nécessaire le mode de vie alimentaire■ Connaître l'association des rhumatismes avec le risque l'ostéoporose ou de maladies cardio-vasculaires en vue de la prévention de ces pathologies■ Savoir communiquer sur la maladie avec l'entourage familial, social, professionnel■ Mieux se situer psychologiquement■ Mieux faire face à la maladie

La réalisation de ces objectifs repose sur des séances individuelles / collectives ou sur leur alternance et qui sont menées par des équipes multidisciplinaires. Les compétences à acquérir évoluent selon l'ancienneté de la maladie, de sa gravité, la phase possible de rémission et des caractéristiques propres au patient, de son aptitude à se soigner et son environnement. Dans les stades initiaux de la PR, les objectifs concernent l'adaptation à la maladie (annonce du diagnostic), les connaissances sur la PR, les principes de base du traitement et leurs effets indésirables ainsi que la gestion des douleurs dans l'attente de l'efficacité des traitements (Tableau XIII).

TABLEAU XIII : OBJECTIFS EDUCATIFS DE GESTION DE LA DOULEUR CHEZ DES PATIENTS POLYARTHRIQUES (LE LOET, ET AL. 2012)

TABLEAU 2	Objectifs éducatifs pour gérer la douleur
	<ul style="list-style-type: none">■ Différencier une douleur inflammatoire d'une douleur mécanique■ Connaître la différence entre AINS et antalgique, et entre AINS et corticoïde■ Savoir quel médicament peut être géré par le patient lui-même, et dans quelles limites il est possible de modifier la dose de corticoïdes■ Savoir dans quel cas il vaut mieux prendre un antalgique plutôt qu'un AINS, et les différentes façons de prendre un antalgique (prise anticipée)■ Connaître les moyens non médicamenteux du dérouillage matinal■ Adopter les moyens non médicamenteux de lutter contre la douleur : chaud/froid, repos en bonne position, orthèses de repos et de fonction■ Être capable de fractionner les activités■ Comprendre le rôle des émotions sur la douleur■ Savoir qui appeler en cas de crise douloureuse aiguë■ Savoir communiquer avec l'entourage sur la douleur

Devant la réticence de certains patients à utiliser les traitements de fond comme le méthotrexate ou les biothérapies, les programmes ont intégré des procédés de motivation dans les entreprises éducatives. Dans les cas de rémission de PR, les nécessités éducatives évoluent. Il reste à affronter les complications imprévues du traitement (Tableau XIV) mais également à protéger les articulations, à réaliser des mouvements gymnastiques et à garder une activité physique. Cette pédagogie du patient l'aide à s'orienter vers des activités en adéquation avec son état articulaire, à gérer ses douleurs qui surviennent durant le sport et lui apprend, finalement que l'activité physique est un moyen de combattre la fatigue.

TABLEAU XIV : COMPETENCES ESSENTIELLES DANS LA SECURITE DES BIOTHERAPIES (LE LOET, ET AL. 2012)

TABLEAU 3	Principales compétences de sécurité des biothérapies
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arrêt des biothérapies en cas de fièvre et prise en charge rapide ■ Arrêt des biothérapies en cas d'intervention chirurgicale en fonction du délai variable selon le type de biothérapie ■ Arrêt des biothérapies en cas d'extractions dentaires, antibio prophylaxie en cas de soins dentaires importants ■ Reconnaissance des signes d'alerte en cas d'effet indésirable ■ Gestion des vaccins ■ Conservation des biothérapies sous-cutanées et précautions en cas de voyage ■ Précaution en cas de désir d'enfant

2.3 RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ETP DU PATIENT POLYARTHRIQUE

Dans la prise en charge multidisciplinaire de la PR, le pharmacien garde un rôle prépondérant lors de la dispensation à l'officine notamment dans le conseil, la prévention et l'orientation médicale, mais également au cours des programmes d'ETP et, de ce fait, lors des entretiens pharmaceutiques. L'emploi des biothérapies, l'observance thérapeutique et le respect du calendrier vaccinal relèvent, en effet, de ses compétences.

2.3.1 PHARMACIEN ET ETP

Élaborer et proposer un protocole d'ETP nécessite l'intervention de divers professionnels de santé et reste, toutefois, impossible sans l'implication d'un médecin. Un pharmacien peut donc construire un programme éducatif en s'associant à d'autres professions de santé et soumettre son projet aux autorités compétentes (Agence Régionale de Santé), ou bien intégrer un programme existant. Cependant, cette intégration peut se révéler difficile devant la dominante hospitalière de ces programmes. Néanmoins, le pharmacien trouvera plus facilement sa place dans les phases de démarches éducatives et multidisciplinaires. En effet, ces étapes abordent des thèmes en relation

avec ses compétences, comme la gestion des traitements et l'observance. À cela s'ajoute l'apparition et l'essor des biothérapies qui font l'objet, au sein de l'ETP, d'une composante dédiée à leur utilisation.

2.3.1.1 UTILISATION DES BIOTHERAPIES

L'utilisation des biothérapies constitue une partie primordiale des démarches d'ETP. Des séances abordant leur bonne utilisation sont fortement recommandées, notamment durant les entretiens pharmaceutiques. En soutien à cette démarche, l'Association Nationale De Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR) a mis à disposition des pharmaciens, sur son site internet, des livrets d'information destinés aux patients (ANNEXE IX : Exemple de fiche thématique (PR) d'une ETP). Ces fiches, destinées au grand public, disposent d'un message médical adapté, ce qui en fait de véritables outils de communication. Elles offrent la possibilité au pharmacien d'établir un réel dialogue avec le patient et permettent à ce dernier d'assimiler plus facilement l'intérêt d'un traitement par biothérapie.

Cette entrevue avec le patient doit se concentrer sur la reconstitution des biothérapies, les modalités d'injection (alterner les sites et s'assurer de la tolérance au point d'injection) et l'assurance de la pratique des injections en dehors de contexte infectieux. La délivrance de biothérapie par le pharmacien sera donc associée aux questions relatives à ce risque « Êtes-vous fiévreux ? ou fébrile ? ». Ainsi devant une suspicion d'infection, l'officinal pourra prendre contact avec le spécialiste afin de réorienter le patient dans le but de suspendre le traitement en cours dans l'attente de la disparition de l'épisode infectieux.

2.3.1.2 OBSERVANCE

La prise en charge thérapeutique de la PR comprend régulièrement un nombre important de médicaments. On parle de polymédication au-delà de quatre. À cela s'ajoute le fait que ces traitements sont prescrits par différents médecins (rhumatologue, généraliste, etc.) et sur de multiples ordonnances, ce qui est susceptible d'entraîner soit des répétitions de prescription, voire des oublis ou des confusions. La réussite d'un traitement thérapeutique repose, en effet, sur le respect de la prescription. Toutefois, les traitements de la PR, de par leurs caractères « à vie », peuvent régulièrement occasionner des inobservances. Ces manquements à la thérapie sont favorisés par :

- la polymédication,
- la complexité de la posologie ou des modalités de prise,

- les difficultés d'administration, surtout en ce qui concerne les biothérapies,
- la survenue d'effets indésirables,
- le manque de communication avec les professionnels de santé.

2.3.1.2.1 DETECTION D'UNE INOBSERVANCE

Le pharmacien est en mesure de déceler tout manquement d'observance en examinant en premier lieu les dates de renouvellement des prescriptions, les quantités délivrées et les possibles retours de médicaments périmés.

Durant un entretien pharmaceutique d'une trentaine de minutes dans le cadre d'une ETP, le pharmacien peut effectuer un test d'observance qui se compose, entre autres, d'un questionnaire précis sur les habitudes du patient. Le test de Morisky et al. (Morisky, Green et Levine 1986), reconnu et validé scientifiquement, est l'un des plus utilisés de nos jours et comprend un ensemble de 8 questions auxquelles le patient doit répondre par « oui » ou « non ». Cet exercice offre la possibilité au pharmacien d'évaluer le degré d'observance de son patient sachant que l'obtention d'au moins 7 réponses négatives détermine un « bon observant ».

- 1 « *Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde ?* »
- 2. « *Au cours des deux dernières semaines, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments contre la polyarthrite ?* »
- 3. « *Avez-vous déjà réduit ou cessé de prendre votre médicament sans en parler à votre médecin ou pharmacien, parce que vous vous êtes senti moins bien lorsque vous l'aviez pris ?* »
- 4. « *Lorsque vous voyagez ou quittez la maison, oubliez-vous parfois d'emporter votre médicament ?* »
- 5. « *Avez-vous oublié vos médicaments hier ?* »
- 6. « *Lorsque vous sentez que votre polyarthrite est sous contrôle (moins de symptômes), avez-vous parfois tendance à arrêter de prendre vos médicaments ?* »
- 7. « *Prendre tous les jours des médicaments est un véritable inconvénient pour certaines personnes. Avez-vous déjà ressenti un sentiment de lassitude vis-à-vis des prises de votre traitement pour la polyarthrite ?* »
- 8. « *Éprouvez-vous souvent des difficultés à vous souvenir de prendre tous vos médicaments ?* ».

2.3.1.3 CALENDRIER VACCINAL ET RISQUE INFECTIEUX

Le pharmacien peut également contribuer à enseigner la prévention du risque infectieux. Cette prophylaxie est primordiale dans la prise en charge de la PR chez un patient utilisant des biothérapies.

Le statut vaccinal des intéressés est généralement mal connu et constaté comme insuffisant. L'équipe médicale doit ainsi s'assurer de la bonne compliance au calendrier vaccinal dans cette situation.

Devant une maladie auto-immune comme la PR, il semble légitime de s'interroger sur la nécessité de la vaccination chez ces patients. Aucune donnée scientifique à ce jour n'a démontré de potentiel lien entre l'utilisation de vaccin et les poussées évolutives de la maladie. Cependant, il est clairement établi que ces patients sont plus susceptibles de contracter des infections pulmonaires (pneumonie, bronchite, etc.), d'où le rôle de la prévention.

Par ailleurs, bien que les patients soient majoritairement sous traitement immunosuppresseur (Méthotrexate), les vaccins préconisés dans la PR gardent leur intérêt, aussi bien dans la synthèse d'immunoglobulines G que dans la durée de l'effet protecteur. Un contrôle du statut immunitaire pourra venir confirmer cette efficacité en cas de doute. À noter que les vaccins inactivés ou basés sur des fractions polysaccharidiques ne présentent aucun risque pour ces patients. De ce fait, ceux vis-à-vis de la poliomyélite, du tétanos, de la diphtérie, de la coqueluche et d'H. Influenzae inscrits dans le calendrier vaccinal du patient atteint de PR. Les vaccins antigrippal et anti-pneumococcique (3 à 5 ans) viennent compléter la liste.

Concernant les vaccins vivants atténués, ceux-ci seront contre-indiqués en association avec les biothérapies ou les immunosuppresseurs, ou sous une corticothérapie dont la dose journalière est supérieure à 10 mg. Ainsi, les patients concernés éviteront le vaccin ROR (rubéole, oreillons, rougeole) ou celui anti-fièvre jaune. Cette prévention ne peut être préconisée qu'après un arrêt des traitements d'au moins 3 mois.

2.4 DESCRIPTION D'UN MODELE D'ETP – L'ÉCOLE DE LA PR DE GRENOBLE

Un exemple d'éducation du patient polyarthritique sera abordé dans ce chapitre. Cette démarche éducative possède la caractéristique de mettre en avant les compétences du pharmacien dans le cadre d'une approche individuelle complémentaire à l'École de la PR.

Le terme d' « École de la PR » englobe une approche systémique et pluridisciplinaire du patient, en tenant compte de la personne ainsi de son environnement.

Sous l'impulsion du professeur Phelip, le service de rhumatologie de Grenoble s'est concentré dans les années 90 à cette dimension globale d'accompagnement du patient. En 1991, ce service a développé une démarche thérapeutique dans le domaine des rhumatismes inflammatoires chroniques, reposant sur ce principe d'école (Phelip, et al. 1992). En un peu plus de vingt ans, l'École a assuré l'éducation de centaines de patients, en conservant son format d'origine : une hospitalisation de jour (HDJ) de 3 journées en petit groupe. Depuis quelques années, l'école offre une démarche éducative complémentaire et individuelle. Cette évolution est réalisée conjointement avec celle des progrès médicaux et l'intérêt des pouvoirs publics.

2.4.1 MISE EN PLACE DU PROGRAMME D'ETP

Le programme spécifique à la PR est intégré dans un projet plus global « Education thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques du bassin Grenoblois ». Il est établi sur les recommandations de la HAS, de la loi HSPT (Hôpital, Santé, Patients et Territoires) datant de 2009 : article L1161-2 ainsi que sur les décrets du 4 août 2010 concernant l'ETP (Légifrance 2014).

Ce projet a été soumis et accepté par l'ARS en 2010.

2.4.2 RECRUTEMENT DES PATIENTS

Les patients polyarthritiques sont orientés par leurs médecins traitants, leurs spécialistes (rhumatologue, consultation hospitalière) ou via un réseau régional de santé. Le programme leur est proposé lors de leur passage en HDJ indépendamment de leur historique de traitement ou du degré de sévérité de la maladie. À noter qu'il n'est en aucun cas imposé.

2.4.3 L'ÉCOLE, UNE DEMARCHE DE GROUPE

2.4.3.1 FONCTIONNEMENT DE L'ÉCOLE

Dans le cadre de la démarche éducative relative à la PR, un module spécifique regroupant autour du patient tous les intervenants potentiels de sa prise en charge a été mis en place. Indépendamment des thérapies médicales et de rééducation, il est proposé à un petit groupe de patients (4 ou 5 personnes) d'améliorer ou de développer leurs connaissances sur la maladie et cela quels que soient leurs stades d'évolution respectifs.

Cette démarche éducative de l'École, définit trois objectifs :

- connaître et maîtriser la maladie,
- prévenir les altérations articulaires,
- respecter des règles d'économie articulaire.

Le séjour en HDJ des patients se déroule sur 3 jours successifs, soit un peu plus d'une vingtaine d'heures. Le séjour débute par l'accueil du patient et une présentation des objectifs du dispositif. Cette étape est réalisée par une infirmière qui aura un rôle coordonnateur et sera présente sur toute la durée du programme. Le parcours se poursuit par une évaluation clinique individuelle, chaque corps de métier impliqué rencontre le patient tour à tour.

Un programme fixe d'interventions d'une heure chacune et d'intervenants différents est alors proposé aux participants (Figure N° 44) :

JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
8h30 Accueil individuel	3 ou 4 rééducateurs	9h Entretien articulaire quotidien + Réflexion	1 Kiné	9h Table ronde (activités physiques)	1 Kiné
9h15 Réflexion médicale vécu de la maladie (corps, famille, attitude/crise...)	Diaporama Questions de patients			9h45 Pratique de l'activité physique	1 Kiné
10h15 Pause		10h Préparation Repas	2 ergothérapeutes	10h45 Pause	
10h30 Entretien articulaire quotidien (thème 1)	1 Kiné			11h Relaxation	1 Kiné
12h Repas		Repas « maison »		12h Repas	
13h30 Chirurgie main		13h30 Gestion activités de la vie quotidienne + Appareillage	1 ergothérapeute	13h30 Chaussage	
14h Diététique		15h Assistante sociale		14h30 Chirurgien orthopédiste	
15h Balnéothérapie	1 Kiné	16h Réflexion traitement	Pharmacien	15h30 Synthèse	
16h15 Entretien individuel	2 rééducateurs				

FIGURE N° 44 : PROGRAMME DE L'ETP EN GROUPE DE L'ÉCOLE DE LA PR DE GRENOBLE (CHU DE GRENOBLE 2013)

Le médecin rhumatologue abordera la pathologie dans son ensemble et apportera au groupe des éléments d'information et de réponses sur la physiopathologie, les localisations éventuelles et les possibilités thérapeutiques.

Le chirurgien orthopédiste se concentrera sur ses interventions visant à supprimer les douleurs et à rétablir une indépendance fonctionnelle. Dans son rôle d'expert, il insistera également sur la précocité d'un geste chirurgical, à ne pas considérer comme une dernière solution face à des

déformations articulaires mais de préférence comme le maintien de la fonction lorsque les amplitudes de mouvement restent limitées.

Le podologue exposera les différentes altérations articulaires du pied engendrant des déformations et proposera les solutions de chaussage ou d'orthèse adaptées à chacun des cas présentés.

De manière plus pratique, les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes ainsi que les diététiciens aborderont leur domaine respectif avec le groupe de patients. Ces derniers participeront à des ateliers de gymnastique, de relaxation, de balnéothérapie ou gestuels dans lesquels ils pourront être mis en situation, assistés ou non d'aide technique. Des conseils nutritionnels sont également apportés lors d'une séance de confection d'un repas, atelier dans lequel ils pourront découvrir et appréhender des gestes d'économies articulaires. Une démonstration d'appareils de repos ou de corrections ainsi que leurs conditions d'utilisation leur sera proposée afin qu'ils puissent découvrir les bénéfices qu'offre une réadaptation fonctionnelle via les techniques de rééducation.

Un médecin du travail accompagné d'une assistante sociale viendra apporter un complément d'information sur les sollicitations possibles des structures d'aides et sur l'environnement psychosocial.

Le pharmacien viendra, à travers différents exercices, développer les compétences du patient, à mieux connaître, reconnaître et à mieux suivre son traitement et ses prescriptions selon les classes thérapeutiques.

Le troisième jour se solde par une synthèse du séjour, dans laquelle les patients formulent leurs avis et ressentis sur le déroulement du programme. .

Cette forme de programme fonctionne à raison de 5 à 6 sessions par an.

2.4.3.2 OUTILS ET CHOIX DIDACTIQUES

Les besoins en outils des différents ateliers du programme varient selon la séquence et les intervenants. L'ergothérapeute se base sur les activités du quotidien pour ses exercices (cuisine, écriture, arts plastiques, etc.). Le pharmacien aura recours à des activités comme le tri de boîtes de médicaments : le développement des outils dépend des séquences et des intervenants. Ces derniers pourront avoir recours à des puzzles thématiques à reconstituer ou des classeurs imagés pour appuyer leurs explications. L'atelier d'ergothérapie fonctionne autour des activités de la vie quotidienne. L'atelier animé par le pharmacien utilise par exemple l'activité « tri de boîtes de médicaments » (Roos, et al. 2005). Cet exercice consiste à disposer sur une table un grand nombre de boîtes de

médicaments disponibles sur le marché et à faire choisir au patient ceux qui lui sont connus et d'en expliquer leur usage. Son intérêt est de sensibiliser le patient à la diversité des traitements médicamenteux indiqués dans la PR, en étudiant les caractéristiques similaires et surtout leurs divergences.

L'interactivité reste le maître mot du programme car elle permet de retenir l'intérêt du patient. L'appellation « École de la PR » a été choisie à ce titre. Ce type de parcours sur quelques jours à l'avantage de favoriser les échanges informels durant et entre les interventions, aux repas, entre les patients et les intervenants et entre les patients eux-mêmes.

2.4.3.3 AVANTAGES DU PROGRAMME COLLECTIF

L'efficacité et le bénéfice issus d'une séance de groupe dépend essentiellement de son interactivité. Une démarche collective peut être un échec complet si celle-ci se limite à un exposé pédagogique à des patients passifs. A l'opposé, lorsque l'interaction est présente, ces séances assurent une stimulation et une confrontation des différents points de vue. Les patients suivant ce programme modifient plus facilement leurs opinions et leurs comportements plutôt qu'en séances individuelles. Au sein d'un groupe, de nouvelles attitudes suggérées par certains participants peut entraîner le ralliement des autres patients à ce qui est alors perçu comme la norme à respecter.

Parmi les avantages des ateliers collectifs, on peut relever :

- Une rupture de l'isolement des patients qui prennent alors conscience que d'autres personnes partagent leurs ressentiments vis-à-vis de la maladie,
- Un encouragement à chercher un soutien dans leur entourage et à dialoguer plus efficacement avec le corps médical,
- Une sollicitation à l'échange et à l'apprentissage grâce aux retours d'expériences des participants,
- Une acceptation facilitée des conseils et des critiques constructives car venant de personnes partageant la même pathologie.

2.4.3.4 LIMITES DU PROGRAMME EN GROUPE

Par retour d'expérience, d'études et d'audits successifs, l'École de la PR a évalué ses avantages mais également ses limites. Ces dernières sont de plusieurs ordres :

- Les patients intégrant le programme sont souvent très peu voire totalement inconnus de l'équipe soignante. La raison vient :
- du procédé de recrutement se déroulant pour la majeure partie en ville ou via des relais d'information (association de patients, ARS),
 - de l'accès aux dossiers médicaux qui s'avère pour la plupart impossible pour l'équipe médicale,
 - du fait qu'aucune sélection clinique n'est réalisée en amont de l'intégration dans le programme : les patients participent donc avec une hétérogénéité de stade d'évolution de maladie. Il est clair que les attentes et le vécu d'un patient en phase débutante ne sont pas les mêmes que ceux d'un patient à stade sévère. Un mélange de stade comme celui-ci peut être alors anxiogène et destructeur pour des patients en phase débutante à la vue d'un autre présentant des déformations articulaires et souffrant beaucoup.
- Ensuite, l'absence de diagnostic éducatif personnalisé ne permet pas au patient ni à l'équipe éducative de faire une mise au point sur les besoins et les attentes mutuelles.
- De plus, devant la différence de profils patients impliqués, la difficulté reste d'adapter les sujets abordés à la réalité clinique et aux besoins réels de chacun.
- Enfin, une fois le parcours complété par le patient, aucun réel suivi n'est proposé.

En prenant compte des points soulevés et décrits précédemment, l'École de la PR a développé une démarche complémentaire basée sur le suivi personnalisé et individuel.

2.4.4 SUIVI INDIVIDUALISÉ EN HOPITAL DE JOUR

2.4.4.1 CONTEXTE DE MISE EN ŒUVRE

En 2005, l'École de la PR a développé son projet de suivi personnalisé sur la base du programme « Apprivoiser » sponsorisé par le laboratoire MSD.

Le recrutement des patients ciblés s'effectue lors de leur administration de biothérapie en HDJ. Cette modalité de recrutement implique que les patients sont vus au moins tous les deux mois par un rhumatologue hospitalier, du fait de la prescription des biothérapies.

L'équipe éducative en charge d'assurer le suivi individualisé est pluridisciplinaire :

- 1 médecin,
- 1 pharmacien,

- 4 kinésithérapeutes,
- 1 ergothérapeute,
- 1 infirmière,
- 1 aide-soignante.

Chacun des intervenants a suivi une formation dans le cadre du programme « Apprivoiser » et a participé à deux séminaires de 3 jours dans lesquels les concepts d'ETP suivants ont été travaillés (notamment à travers des mises en situation) :

- l'écoute active et la relation d'aide,
- l'entretien,
- le diagnostic éducatif,
- la gestion des émotions,
- la gestion des patients « en crise »,
- Les objectifs pédagogiques adaptés, accessibles et évaluables,
- la manipulation d'un outil interactif.

2.4.4.2 **ORGANISATION ET MISE EN PLACE DU DIAGNOSTIC EDUCATIF**

La démarche se déroule ainsi :

- Le patient est inclus par une infirmière avec un rôle coordonnateur, qui propose à chaque patient un planning qui lui est propre afin que ce dernier soit suivi par les mêmes éducateurs. Le suivi est proposé dans le cadre des soins.
- Un éducateur est dédié au patient nouvellement inclus afin de réaliser le diagnostic éducatif. Cet entretien est basé sur un modèle existant (Green, et al. 1980) permettant l'identification et l'analyse des éléments explicatifs du patient, et mettant en évidence :
 - Les facteurs prédisposant ou « internes » (connaissances, attitudes, valeurs, perceptions, etc.),
 - Les facteurs favorisant ou « institutionnels » (disponibilité des ressources, accessibilité des structures, organisation de la prise en charge, etc.),
 - Les facteurs de renforcement (attitudes et comportement du personnel sanitaire, des pairs, des parents, des employeurs, etc.).

Chaque séance fait ainsi l'objet d'une définition d'objectifs éducatifs établis avec le patient et permet alors l'élaboration de la session avec les thèmes envisagés. L'intervalle entre deux entretiens est de l'ordre de 8 semaines. (Figure N° 45).

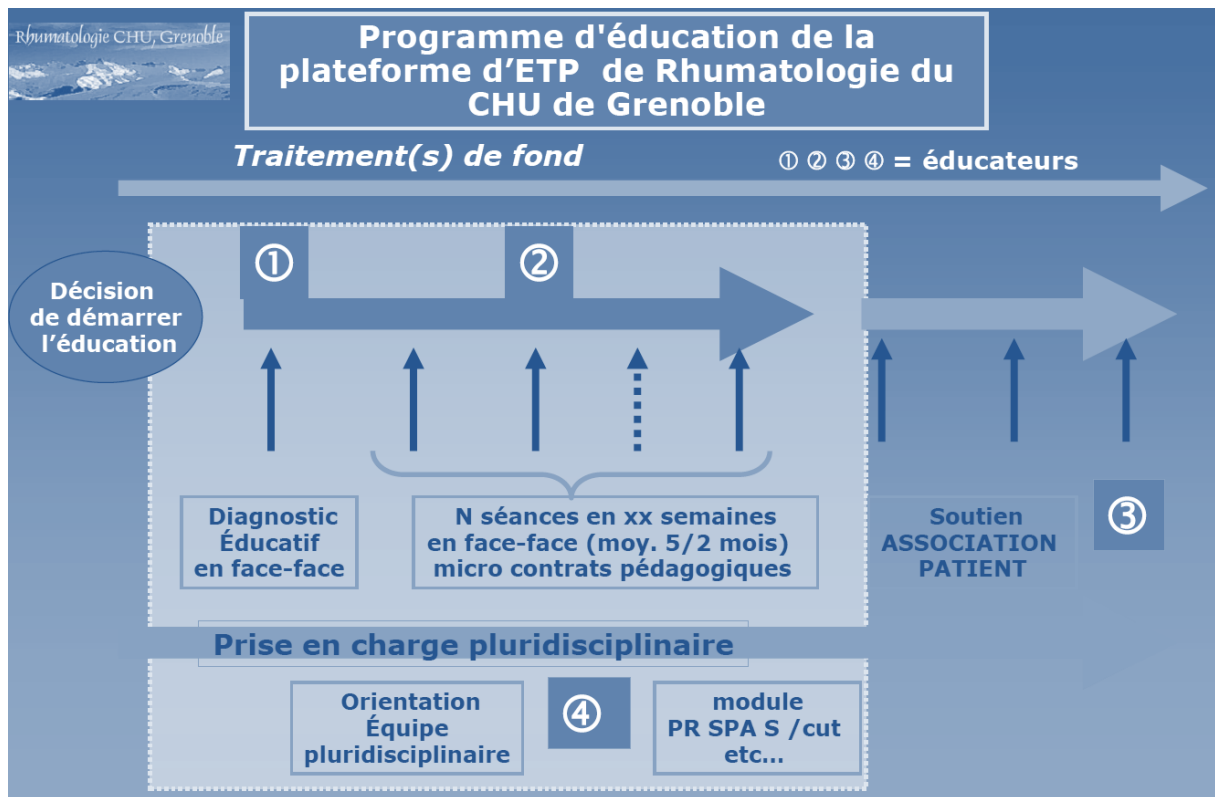


FIGURE N° 45 : PROGRAMME D'EDUCATION DE LA DEMARCHE D'ETP

2.4.4.3 SUPPORTS PEDAGOGIQUES

L'outil éducatif utilisé est celui du programme « Apprivoiser ». C'est un portfolio de planches thématiques partagées en 8 familles (Figure N° 46) :

<p>FAMILLE 1 : MOI & LES AUTRES AVEC LA PR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Mon parcours avec la maladie 1.2 L'impact de la maladie sur mes santés 1.3 Interagir avec ma famille et mes proches 1.4 Ma vie sexuelle et ma vie sensuelle 1.5 Maîtriser stress, dépression, angoisse et calme intérieur 1.6 Conforter mon apparence physique 1.7 Affronter une réalité qui me dépasse <p>FAMILLE 2 : MES ARTICULATIONS AU QUOTIDIEN</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Connaître et comprendre les articulations 2.2 Reconnaître et comprendre l'inflammation des articulations 2.3 Protéger mes articulations par des gestes et des aides techniques adaptés 2.4 Renforcer mes articulations par la gymnastique quotidienne et le dérouillage du matin 2.5 Protéger mes articulations avec des orthèses 2.6 Aménager mon environnement 2.7 Protéger mes pieds 	<p>FAMILLE 3 : LA DOULEUR ET LA FATIGUE AU QUOTIDIEN</p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Quand j'ai trop mal pour agir 3.2 Faire face à mes douleurs quotidiennes 3.3 La fatigue qui m'abat 3.4 Faire face à la fatigue dans ma vie quotidienne 3.5 Préserver mon sommeil <p>FAMILLE 4 : LES TRAITEMENTS EN GENERAL</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Organiser mes médicaments au quotidien 4.2 Faire face aux effets indésirables du traitement 4.3 Lassitude ou difficultés à prendre mon traitement 4.4 Mon traitement est-il efficace ? 4.5 La polyarthrite équilibrée ou en rémission : c'est possible ! 4.6 Gérer mes stocks de médicament et mes déplacements 4.7 Faire le point sur les médecines douces
<p>FAMILLE 5 : LES TRAITEMENTS DANS LE DÉTAIL</p> <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Mieux connaître et m'organiser avec les AINS 5.2 Mieux connaître et m'organiser avec les corticoïdes 5.3 Mieux connaître et m'organiser avec les infiltrations et ponctions articulaires 5.4 Mieux connaître et m'organiser avec les traitements de fond 5.5 Mieux connaître et m'organiser avec une biothérapie 5.6 Mieux connaître et m'organiser avec une intervention chirurgicale 5.7 M'organiser avant et après une intervention chirurgicale <p>FAMILLE 6 : MON SUIVI ET MES SOINS</p> <ol style="list-style-type: none"> 6.1 Identifier mon équipe pluridisciplinaire 6.2 Comprendre l'information médicale et les résultats d'analyse 6.3 Organiser mes déplacements et rendez-vous médicaux 6.4 Anticiper une hospitalisation de plusieurs jours 6.5 Tenir le journal de mes besoins et de l'évolution de ma maladie 6.6 Faire le point sur l'alimentation 6.7 Prendre soin de mon corps 	<p>FAMILLE 7 : FAIRE APPEL A L'AIDE DES AUTRES</p> <ol style="list-style-type: none"> 7.1 Parler de ma polyarthrite et partager le secret 7.2 Chercher de l'aide 7.3 Accepter le besoin d'être aidé(e) 7.4 Faire valoir mes droits 7.5 Faire appel aux associations <p>FAMILLE 8 : MES PROJETS DE VIE</p> <ol style="list-style-type: none"> 8.1 Continuer de travailler 8.2 Désir d'enfant ou contraception 8.3 Pratiquer un sport ou une activité physique adaptée 8.4 Besoin de spiritualité ou de sens à ma vie 8.5 M'investir dans une nouvelle oeuvre

FIGURE N° 46 : LES 8 FAMILLES ABORDEES DU PORTFOLIO "APPRIVOISER" (D.R. BERTHOLON 2007)

Le dialogue entre le patient et l'éducateur amène à remplir les réponses et au final à la définition d'objectifs adaptés et durables.

À chaque entretien, le patient débute par une évaluation de sa santé grâce à un abaque évaluant les cinq dimensions suivantes au moyen d'une EVA (Figure N° 48).

- santé physique,
- vie sociale,
- vie sexuelle,
- vie affective,
- équilibre psychologique.

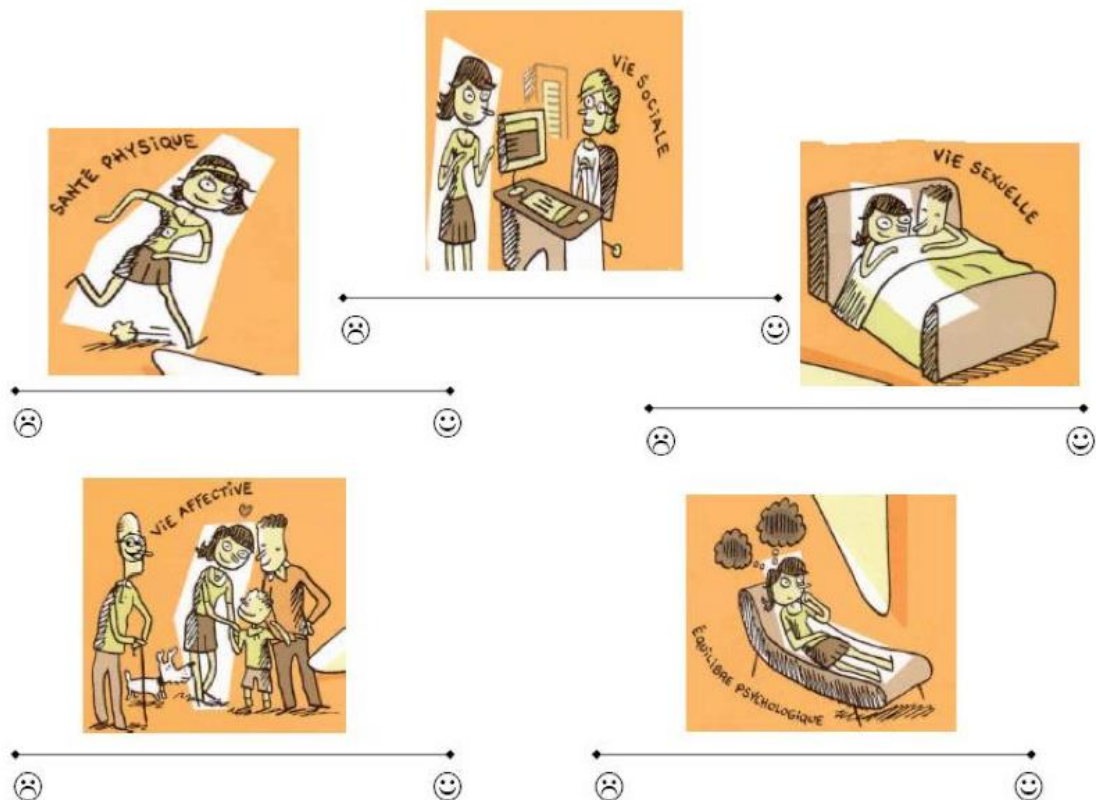


FIGURE N° 48 : EVA DE LA SANTE PERÇUE PAR LE PATIENT DANS L'ENTRETIEN D'ETP (D.R. BERTHOLON 2007)

Cette évaluation permet de cartographier la santé perçue par le patient afin de juger de l'évolution de chacun de paramètres dans le temps.

Ces entretiens répétés permettent de dresser et de compléter le diagnostic éducatif. Le suivi est alors assuré en identifiant les problèmes, les avancées, les préoccupations du patient ainsi que les objectifs définis et atteints. Ce bilan est retranscrit dans le dossier du patient permettant ainsi

d'informer le reste de l'équipe éducative. Lors de la sortie du patient du programme, une copie est adressée au médecin traitant. Chaque nouvelle séance débute ainsi par la synthèse de la séance précédente.

Ce modèle d'ETP propose ainsi toutes les caractéristiques recommandées. Le patient dispose d'un suivi individualisé, pluridisciplinaire et évalué lui permettant de progresser à son rythme et de l'adapter à ses besoins. Dans un souci d'amélioration, l'école de la PR fait actuellement l'objet d'études qui permettront de déterminer si son efficacité sera ressentie sur la qualité de vie des patients et de connaître le retour des patients ayant suivi cette démarche éducative.

2.5 REVUE DE LA LITTÉRATURE, QUELLE EFFICACITE CHEZ LES PATIENTS POLYARTHRIQUES?

En 2010, une étude a revu et établi l'ensemble des objectifs de chaque programme d'ETP destiné à la PR et en a constaté les améliorations obtenues dans ces différents domaines (Albano et al. 2010) :

- douleur et sa gestion, selon 9 études,
- handicap, selon 6 études,
- fatigue, selon 4 études,
- statut fonctionnel / Capacité physique, selon 4 études,
- compétence d'auto soins, selon 14 études,
- connaissances de la maladie, selon 11 études,
- activité physique, selon 4 études,
- adhésion au traitement, selon 3 études,
- « faire face à la maladie », selon 4 études.

Une récente étude constate une efficacité discordante concernant l'amélioration de l'état psychologique suite à un ETP.

2.6 PERSPECTIVES D'EVOLUTION

2.6.1 DEVELOPPEMENT DE L'INFORMATION.

Afin d'assurer le développement de l'ETP, il est primordial d'améliorer l'information de l'existence de tels programmes aux premières lignes de soins, notamment les praticiens (médecin, pharmacien, kinésithérapeute, etc.).

Ainsi ces corps de métiers seraient à même de connaître l'ETP, les programmes disponibles au niveau régional, dans l'éventualité de réaliser ou de participer à un programme.

2.6.2 DEVELOPPEMENT DE LA FORMATION

Encore récemment l'éducation thérapeutique était très peu intégrée dans la formation initiale des acteurs médicaux et paramédicaux (Foucaud, et al. 2008). Des études de 2011 et 2012 montrent qu'aujourd'hui son enseignement reste très variable dans ses objectifs, son programme et ses moyens pédagogiques. Ces dernières études rapportent que c'est au sein des IFSI (Institut de Formation des Soins infirmiers) que l'enseignement est le plus important parmi l'ensemble des formations initiales des acteurs médicaux. Néanmoins, celui-ci souffre d'un manque de références à des contenus théoriques.

En ce qui concerne la médecine et la pharmacie, son enseignement est tributaire de l'intérêt que porte le corps enseignant à cette démarche. Les cours en relation avec l'éducation thérapeutique se résument généralement à ceux traitant du problème de l'observance thérapeutique. Les étudiants découvrent souvent les pratiques d'ETP lors de stages en milieu hospitalier.

Il a été clairement démontré que le suivi d'une formation appropriée avait un impact qualitatif conséquent sur l'intervention éducative dispensée.

Deux niveaux de formations existent :

- niveau 1 : Formation continue de 40h pour devenir éducateur ou Diplôme Universitaire de 100h pour gérer un programme d'ETP.
- niveau 2 : Il relève de formations universitaires, niveau master, destinées aux coordonnateurs de programme D'ETP.

2.6.3 DEVELOPPEMENT DE LA DISPONIBILITE

La majorité des programmes est dispensée dans les centres hospitaliers ou des centres spécifiques à l'ETP. Le consensus des associations de patients incite à développer cette pratique dans la ville et d'assurer un relais avec les praticiens libéraux et autres professions paramédicales afin de toucher une population de patient plus importante et de faciliter ainsi l'accès à ces démarches.

2.6.4 DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX OUTILS, UTILISATION DE NOUVEAUX SUPPORTS

L'ETP n'est pas un concept ou procédé figé. En permanence les praticiens, les laboratoires pharmaceutiques et les associations de patients développent ou utilisent de nouveaux outils didactiques afin de rendre l'apprentissage plus ludique, actif et interactif. L'éducation thérapeutique passe également par l'auto-formation et l'auto-suivi et de nombreux outils font leur apparition dans la sphère digitale comme en témoignent les deux exemples ci-dessous.

1. Dans un souci d'assurer un bon usage des biothérapies, le laboratoire Abbvie® en partenariat avec des associations de patients a développé un site internet pour aider les patients dans leur utilisation et leurs connaissances de leurs traitements anti-TNF α (Figure N° 49).

The screenshot displays the Abbvie Care website interface. At the top left is the logo 'abbvie care with you**'. To its right is a navigation menu with 'Parcours bon usage anti-TNF α ' highlighted. A search bar with 'Rechercher' and an 'OK' button is on the right. Below the header is a horizontal menu with categories: 'Accueil', 'Vous êtes malade', 'Vous êtes professionnel de santé', 'Vous êtes médecin spécialiste', 'Les adresses utiles', 'Glossaire', and 'Accès presse'. The main content area features several colored boxes: a pink box for patients with chronic inflammatory conditions, an orange box for healthcare professionals, a green box for specialists, and a large green box for 'Retrouvez votre Espace Personnel'. A section titled 'Pourquoi un site anti-TNF α ?' explains the site's purpose and lists conditions like rheumatoid arthritis and Crohn's disease. A 'Comment y naviguer ?' link is at the bottom.

FIGURE N° 49 : SITE WEB ABBVIECARE : PARCOURS BON USAGE ANTI-TNFALPHA (ABBVIE 2008)

2. L'association de patients ANDAR et la Société Française de Rhumatologie ont collaboré avec des laboratoires afin de développer un service de « fiche e-santé » Sanoia®. Ce service numérique permet au patient de s'informer sur l'aspect médical, social et vie pratique, d'effectuer un auto-suivi de sa PR. C'est également un support d'échange entre les soignants et le patient (Figure N° 50).

De plus, le système informatisé utilisé dans cette application permet d'analyser une grande quantité d'informations. Ces données saisies exclusivement par des patients permettent aux chercheurs d'améliorer leurs connaissances ou de découvrir de nouveaux faits liés à la PR. Cette démarche offre aussi la possibilité d'observer les effets rapportés des médicaments dans leurs utilisations courantes.

FIGURE N° 50 : SITE WEB : SANOIA : MODULE DE PR (AIMSU 2014)

2.6.5 RENFORCER LA COOPERATION AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.

Avec l'avènement des réseaux sociaux et autres forums, les patients échangent, parlent de leur maladie et partagent leurs expériences. Des associations regroupent les patients atteints de PR.

2.6.5.1 PRINCIPALES ASSOCIATIONS DE PR



→ L'**ANDAR** (Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde)

<http://www.polyarthrite-andar.com>

Cette association de 1984, est uniquement dédiée à la PR



→ L'**AFLAR** (Association Française de Lutte Anti Rhumatismale).

<http://www.aflar.org>

Association de 1972 à dimension européenne et internationale, intervient à l'EULAR.

→ L'**AFP** (Association Françaises des Polyarthrites).



<http://www.polyarthrite.org>

Association de 1988. Comme l'AFLAR, elle est consacrée à tous les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Tous ces organismes sont des associations loi 1901. Ils fonctionnent donc grâce aux dons et aux contrats de partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques.

2.6.5.2 LEURS ROLES

Les associations de patients sont des acteurs dans :

- l'information dispensée au patient et son entourage : sur la maladie, le parcours de soins, les éventualités thérapeutiques et l'aspect socio-professionnel. Ces renseignements sont généralement délivrés soit sur le site internet ou sous forme de brochure, CD, livret ou de revues,
- la délivrance de conseils pour la vie quotidienne et l'hygiène de vie,
- la sensibilisation des professionnels de la pathologie et du grand public via des salons, des congrès ou des événements,
- le soutien et la contribution à la recherche (appel au don, événement caritatif,
- la défense des droits des malades,
- les liens entre le monde médical et le patient.

ASSOCIATIONS ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

Les associations sont très impliquées dans l'ETP et contribuent énormément à l'avancée de cette démarche, notamment :

- en informant les patients sur l'existence des programmes d'ETP,
- en participant directement aux programmes sous différents aspects ,
 - contribution financière à l'élaboration des projets et programmes déjà en cours,
 - élaboration de supports didactiques et d'information utilisés dans l'ETP (ex : brochure de bonne utilisation des médicaments vulgarisées pour les patients, portfolio),
- en assurant le rôle de relais avec l'ETP, en renseignant / conseillant le patient.

3 ENQUETE DE LA SATISFACTION ET DE L'IMPACT RESSENTI PAR LES PATIENTS D'UNE ETP BASEE SUR LE PROGRAMME

« APPRIVOISER »

L'ETP est recommandée par l'HAS pour tout patient atteint de PR (HAS 2007). Les démarches pédagogiques associées sont nombreuses et variées, mais une majeure partie repose sur le programme « Apprivoiser ». Ce projet a été élaboré par les associations de patients, sponsorisé par le laboratoire MSD et est destiné à l'éducation thérapeutique des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques. Ce programme est ainsi intégré dans une majorité de démarches éducatives et dispose dans le cadre de la PR d'un module dédié à cette pathologie.

Une enquête a donc été élaborée dans le but de déterminer la satisfaction et l'impact que peuvent avoir de tels programmes éducatifs sur les patients polyarthritiques.

3.1 MATERIEL ET METHODE

Afin d'évaluer le retour des patients ayant suivi un programme ETP basé sur « Apprivoiser », un auto-questionnaire de 35 questions a été mis en ligne via le site internet SurveyMonkey. Ce questionnaire aborde différents domaines comme : le profil du patient, sa satisfaction du programme, l'impact et l'utilité perçus sur les thèmes de la santé, des connaissances, des problématiques abordées et modifications de comportements.

Parmi les centres utilisant le programme « Apprivoiser » dans leur démarche éducative, 7 ont accepté de proposer à leurs patients de remplir le questionnaire en leur fournissant l'adresse web du sondage :

- CHU de Grenoble,
- CHU de Rouen,
- CHU d'Angoulême,
- CHU Saint-Antoine à Paris,
- CHU de Rennes,
- CHU de Nice,
- CHU de Bordeaux.

Les patients ciblés étaient ceux ayant bénéficié d'au moins 1 séance d'ETP du module PR proposé par le centre dont ils dépendaient.

La sollicitation des patients a débuté en avril 2014. Le nombre de patients sollicités est inconnu. Entre avril 2014 et juillet 2014, 58 questionnaires ont été collectés et 52 ont pu être analysés.

Ci-dessous un extrait du questionnaire que les patients ont été amenés à compléter (Figure N° 51).

***4. Avez vous participé à un programme d'Education Thérapeutique (ETP)**

oui : répondez aux questions suivantes
 non : allez directement à la question 10 Merci

5. Si oui , comment en avez vous entendu parler ?

médecin
 ami
 internet
 association patient
 autre

6. Ce programme a-t-il répondu à vos attentes sur :

	oui	non
Connaissance de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Partage expérience avec autres patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confiance dans votre traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Relation avec votre médecin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. A la suite de ce programme , vos proches :

	oui	non
<input type="checkbox"/> Vous prennent plus au sérieux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Vous comprennent mieux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Prennent plus soin de vous	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Ça n'a rien changé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> C'est pire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Avec votre médecin , après le programme d'éducation thérapeutique

	oui	non
<input type="checkbox"/> Vous comprenez mieux ce qu'il vous dit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Vous comprenez mieux ce qu'il attend de vous	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Vous pouvez mieux lui parler de vos problèmes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

FIGURE N° 51 : EXTRAIT DU QUESTIONNAIRE DE L'ENQUETE EFFECTUEE AVEC LE SITE INTERNET SURVEYMONKEY (GERHARD 2014)

3.2 RESULTATS

Sur les 52 questionnaires analysés, 46 ont été complétés par des femmes soit 88,5 %. L'âge moyen des participants a été évalué à 48,14 ans. Près de 38 % ont une activité professionnelle, 60,6 % sont mariés ou en couple avec des enfants.

On retrouve des antécédents de polyarthrite rhumatoïde familiale chez 19,7 % de ces patients.

La pathologie de 29.5 % des patients évolue depuis moins de 5 ans, 35,2 % depuis plus de 10 ans. Tous les patients présentent des poussées inflammatoires.

En ce qui concerne le traitement médical, 51,4 % des patients ont une prescription de méthotrexate, 78,6 % sont sous corticothérapie avec 10 % depuis moins de 2 ans et 25,9 % ont entrepris un sevrage progressif ; 83 % bénéficient d'une biothérapie (dont 78 % des anti-TNF α) et enfin 73,1 % prennent des AINS.

Du point de vue des symptômes, 73,2 % connaissent des déformations articulaires dont 40,6% se situent aux mains/poignets. On constate également que 17,3 % ont des raideurs articulaires.

Concernant l'intégration dans le programme d'ETP, 58 % ont suivi 1 à 3 séances, 19 % ont bénéficié de 4 à 5 séances, 23 % plus de 5 séances. Pour plus d'un patient sur deux, la dernière séance date de moins de 2 mois. 100 % des patients sont suivis sur un parcours individualisé et 85% suivent des séances de groupes.

La satisfaction globale du programme d'ETP suivi est de 86% et plus précisément :

- 92 % sur l'accueil,
- 89 % sur la pertinence et la clarté des informations,
- 92 % sur la facilitation de l'expression du patient,
- 84 % sur la compréhension du programme,
- 83 % sur l'intérêt de son expérience antérieure.

Environ 90 % des patients conseilleraient l'ETP à un patient atteint de PR.

Dans plus de 80 % des cas, les informations fournies dans le programme sont jugées applicables dans le quotidien. Toutefois, les patients sont seulement 70 % à avoir trouvé de réelles solutions applicables et 67 % d'entre eux ont modifié leur comportement. Les modifications du comportement ciblent essentiellement les attitudes des patients vis à vis de la maladie (« vivre avec » et définir des projets futurs). Près de 75 % attestent en avoir retiré un bénéfice certain et 88 % des patients ont développé de meilleures connaissances sur leur pathologie.

Dans le programme ETP de chaque patient, 6 thèmes sont en moyenne abordés :

- la connaissance de la maladie dans plus de 85 % des cas,
- la connaissance et la gestion des médicaments dans 84 % des cas,
- la gestion des effets indésirables dans 78% des cas,
- l'éducation et l'économie gestuelle dans 77% des cas,
- la gestion des douleurs et de la fatigue associée dans 69% des cas,

- la santé psychologique dans 68% des cas,
- la communication et la relation avec les autres dans 63% des cas,
- l'hygiène de vie dans 61% des cas.

Les patients ont constaté une amélioration de différents domaines de santé notamment dans :

- 69 % des cas l'équilibre psychologique,
- 67% des cas la vie sociale,
- 64% des patients la santé physique,
- 49% la vie affective,
- 30%, la vie sexuelle.

Par ailleurs, 75% des patients affirment que l'ETP a amélioré leur relation avec leur entourage et 80 % avec leur médecin.

L'utilité et l'efficacité sont renforcées avec le nombre de séances. De plus, le bénéfice est supérieur chez les femmes et les patients de moins de 45 ans ou ayant une PR supérieure à 5 ans.

Enfin le portfolio didactique d' « Apprivoiser » a été utilisé dans 89% des cas.

3.3 CONCLUSION - DISCUSSION

La démarche éducative basée sur le programme « Apprivoiser » se révèle être clairement appréciée par les patients inclus dans ce procédé. Deux tiers d'entre eux en retirent une efficacité d'un point de vue du changement comportemental visant à mieux faire face à la maladie. On constate également que dans l'éventail des thèmes abordés, les principaux sujets traités dépassent les connaissances cognitives et s'orientent plus significativement vers des compétences de savoir-faire et de savoir-être. Ce travail permet ainsi d'identifier les messages insuffisamment assimilés ou ceux sollicités par les patients et devant faire l'objet d'un complément d'éducation.

L'analyse de l'impact ressenti par l'intéressé reste cependant limitée par le manque d'homogénéité des patients et de l'avancement de leur suivi éducatif respectif. À cela s'ajoute l'absence de moyen d'évaluation précis comme des échelles ou des questionnaires pour mesurer l'amélioration dans chaque domaine.

Pour autant, cette étude offre, du point de vue du patient, une vision globale de la démarche d'éducation thérapeutique au sein des services hospitaliers proposant ce modèle d'ETP.

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette pathologie invalidante à l'hétérogénéité variée se définit par une atteinte articulaire sérieuse entraînant une invalidité fonctionnelle encore trop souvent rencontrée. Du fait de son impact social et économique important, la PR constitue un véritable problème de santé publique.

La compréhension de sa physiopathologie, bien que très complexe, est en constante évolution et tend en parallèle vers une meilleure prise en charge de la pathologie. Il est ainsi acquis qu'un diagnostic et une mise en place de traitement de façon très précoce freinent significativement l'évolution de la pathologie et permettent une amélioration de la qualité de vie des patients polyarthritiques avec un objectif de rémission.

Les progrès pharmaceutiques des dernières années permettent une prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de PR comportant de nombreuses possibilités de traitements. L'avènement des biomédicaments a permis cette avancée majeure et offre un avenir plus optimiste aux patients.

Néanmoins, le traitement de la PR ne se limite pas à la prescription et la dispensation d'un médicament. La prise en charge du patient polyarthritique nécessite, en effet, une démarche pluridisciplinaire complète. Cette approche comprend son information et son éducation thérapeutique précoces. Le patient reçoit également un soutien psychologique continu et rencontre les différents professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge à travers des entretiens individuels ou collectifs. L'ensemble de cette équipe éducative accompagne ainsi le patient dans son combat contre la maladie et lui fournit l'aide nécessaire pour ralentir au mieux la progression de la pathologie, avec l'objectif de préserver une qualité de vie sociale et professionnelle satisfaisante.

Cette démarche éducative permet au patient d'apprendre à réagir face aux poussées et d'acquérir des compétences et des connaissances qui ont fait l'objet d'un travail d'équipe, basé sur un programme et une méthodologie pédagogique adaptés.

De plus, un suivi individualisé sera associé à cette ETP et reposera sur le diagnostic éducatif. Il offre la possibilité d'identifier les problématiques non médicales ou différentes de celles relevées par le médecin, mais propres à chaque patient et à sa relation avec la maladie. L'ETP aura alors pour objectif de proposer au patient des réponses ou du moins des orientations de réponses à chacune de ses problématiques personnelles. Cette étape de la démarche éducative fera l'objet d'un contrat passé avec son éducateur. L'accord rassemblera ainsi les actions nécessaires à l'atteinte des objectifs préalablement déterminés et permettra de guider le patient vers le programme le plus adapté

(individuel, collectif, etc.). Devant la diversité des programmes d'ETP et des différentes pratiques, il est plus que nécessaire de mettre en place des outils précis permettant d'évaluer ces démarches, ceci dans l'intérêt du patient afin de l'orienter vers celui qui correspondra le mieux à ses besoins.

L'éducation thérapeutique, en tant que pratique structurée à l'image de celle du soin, trouve ainsi peu à peu sa place et sa reconnaissance dans notre société. Les associations de patients militent pour que l'offre et l'accès à l'ETP ne soient pas limités aux centres hospitaliers ou spécialisés, mais soient étendus aux villes et aux professions médicales et paramédicales de proximité.

Dans ce souci d'extension de l'ETP, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle primordial. La profession dispose en effet des compétences nécessaires, d'un excellent maillage du territoire, d'une grande amplitude d'ouverture et de disponibilités qui lui confèrent une accessibilité importante. Indépendamment de la dispensation des traitements médicamenteux, le pharmacien a un rôle d'écoute, de conseil et d'accompagnement. En effet, la formation du pharmacien d'officine lui permet, en parallèle de son rôle traditionnel de spécialiste du médicament, de conseiller le patient sur des thérapeutiques complémentaires, sur l'acquisition et les modalités d'usage d'orthèses ou encore sur l'obtention d'aides techniques et d'appareillages. De plus le pharmacien peut informer le patient sur ses droits et l'orienter vers des associations de malades qui jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la prise en charge des patients.

La loi HPST a initié cette dynamique en donnant de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien d'officine, qu'elle consacre comme un acteur à part entière du système de soins. Elle élargit ainsi son rôle comme l'accompagnement du patient pour les pathologies chroniques et l'éducation thérapeutique. Dans cette démarche, le pharmacien s'engage à disposer d'un espace de confidentialité afin de réaliser ces entretiens individuels.

A l'instar des programmes de suivi des traitements par AVK, ou de certaines pathologies chroniques comme l'asthme qui se sont mis en place dans les officines, on peut facilement imaginer voir apparaître dans un futur proche, un programme similaire destiné aux biothérapies et pourquoi pas à la polyarthrite rhumatoïde.

« Tu me dis, j'oublie.

Tu m'enseignes, je me souviens.

Tu m'impliques, j'apprends. »

Benjamin FRANKLIN

BIBLIOGRAPHIE

- Aho, K., M. Koskenvuo, J. Tuominen, et J. Kaprio. «Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins.» *J Rheumatol*, 1986: 13(5):899-902.
- Albers, J.M., H.H. Kuper, P.L. van Riel, M.L. Prevoo, M.A. Van't Hof, et A.M. Van Gestel. «Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease.» *Rheumatology (Oxford)*, May 1999: 38(5):423-30.
- Aletaha, D., T. Neogi, et A.J. Silman. «Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.» *Arthritis Rheum*, Sep 2010: 62(9):2569-81.
- Alten, R., et al. «Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone.» *J Rheumatol.*, Oct 2010: 37(10):2025-31.
- Anderson, J.J., G. Wells, A.C. Verhoeven, et D.T. Felson. «Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration.» *Arthritis Rheum*, 2000: 43, (1), 22-29.
- Arnett, F.C., S.M. Edworthy, et D.A. Block. «The American Rheumatism Association - revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum*, 1988: 31 : 315-324.
- ATTRACT Study Group. «Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial.» *Lancet*, Dec 1999: 4;354(9194):1932-1939.
- Bang, S.Y., K.H. Lee, S.K. Cho, H.S. Lee, K.W. Lee, et S.C. Bae. «Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared épitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status.» *Arthritis Rheum.*, Feb 2010: 62(2):369-77.
- Benhamou, M., et B. Fautrel. «Biothérapies et rhumatismes inflammatoires.» *Médecine Thérapeutique*, Jul-Aug-Sept 2009: (3)-188-96.
- Berthelot, J., et B. Combe. «Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes.» *Revue du rhumatisme*, 2002: 69 : 72-83.
- Bessett, L., M. Camerlain, F. Morin, P. Raïche, et A. Turcotte. «Pour l'avancement de la rhumatologie.» Dans *Cahier du participant*, de Atelier de formation. Montréal: FMOQ, 2004.

- Blaschke, S., G. Schwarz, D. Moneke, L. Binder, G. Müller, et M. Reuss-Borst. «Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis.» *J Rheumatol*, Apr 2000: 27(4):866-73.
- Boers, M., A.C. Verhoeven, H.M. Markusse, M.A. van de Laar, R. Westhovens, et J.C. van Denderen. «Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis.» *Lancet.*, Aug 1997: 2;350(9074):309-18.
- Borges, H., J.M. Schnyder, J.G. Frey, et J.M.Tschopp. «Atteinte pulmonaire et polyarthrite rhumatoïde.» *Rev Med Suisse*, 2009: 5:2276-2280.
- Bouaddi, I., et al. «Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde.» *Rhum*, Mar 2012: 19:19-23.
- Boyle, W.J. «RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes.» *Nature*, 2003: 423 337-342.
- Buttet, P. «Education concept for patient-centered care.» *Rech Soins Infirm.* 73 (2003): 41-48.
- Buttgereit, F., et al. «Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis.» *Ann Rheum Dis.*, Jul 2010: 69,(7):1275-80.
- Cantagrel, A. «Prise en charge actuelle de la PR : les biothérapies.» *La revue du praticien*, 2012: Vol 62 - 1105.
- Chapel, H., M. Haeney, S. Misbah, et N. Snowden. *Immunologie Clinique : De la théorie à la pratique, avec cas cliniques*. Édité par De Boeck. Bruxelles, 358p., 2004.
- Chen, YF., et al. «A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost effectiveness.» *Health Technology Assessment*, 2006: 10, 1-229.
- CHU de Grenoble. «Fiches conseils de dispensation.» *Documents internes du service de rhumatologie*. Grenoble, 2012.
- Combe, B. «Early Rheumatoid Arthritis : Strategies for prevention and management.» *Best Prat Res Clin Rheumatol*, 2007: 21:27-42.
- Combe, B. «Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et aspects cliniques.» Dans *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 14-220-A-10. 2007.
- Combe, B. «Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement.» Dans *Encyclopédie médico-chirurgicale 2006*, 1-23. 2006.

- . «Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde.» *Revue du Rhumatisme*, 2007: 74, (3),14-21.
- . «Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde.» *Revue du Rhumatisme*, 2007: 74, (3),14-21.
- Costenbader, K.H., D. Feskanich, L.A. Mandl, et E.W. Karlson. «Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women.» *Am J Med.*, Jun 2006: 119,(6):503 e1-9.
- Cutolo, M., B. Seriola, B. Villaggio, C. Pizzorni, C. Craviotto, et A. Sulli. «Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis.» *Ann N Y Acad Sci*, Jun 2002: 966:131-42.
- Décret n° 2010-904 du 2 août 2010. «Décret relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient.010.» 2010.
- Deighton, C.M., J. Wentzel, et G. Cavanagh. «Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis.» *Ann Rheum Dis*, 1992: 51:182-5.
- Deo, S.S., R.R. Shetty, K.J. Mistry, et A.R. Chogle. «Detection of Viral Citrullinated Peptide Antibodies Directed Against EBV or VCP: In Early Rheumatoid Arthritis Patients of Indian Origin.» *J Lab Physicians.*, Jul 2010: 2(2):93-9.
- Eberhardt, K., L. Rygdren, E. Fex, B. Svensson, et F.A. Wolleim. «D-penicillamine in early rheumatoid arthritis : experience from a 2-year double blind placebo controlled study.» *Clin Exp Rheumatol.*, Nov-Dec 1996: 14,(6):625-31.
- Ernest, H.S, M.D Choy, et S. Panayi. «Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis.» *the new England Journal of Medecine*, March 22 2001: 344(12):907-16.
- Felson, D.T., et al. «American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.» *Arthritis Rheum.*, Mar 2011: 63(3):573-86.
- Foucaud, J., M-J. Moquet, F. Rostan, E. Hamel, et A. Fayard. «Etat des lieux de la formation initiale en ETP du patient en France, résultat d'une analyse globale pour 10 professions de santé.» *Evolution 12* (2008): N° 12 : 1-6.
- Fox, R.I., M. Luppi, P. Pisa, et H.I. Kang. «Potential role of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis.» *J. Rheumatol*, Jan 1992: 32:18-24.
- Gabriel, S.E., C.S. Crowson, H.M. Kremers, M.F. Doran, C. Turesson, et W.'Fallon. «Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years.» *Arthritis Rheum*, Jan 2003: 48(1):54-8.

- Gaujoux-Viala, C., et al. «Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis.» *Ann Rheum Dis.*, Jun 2010; 69,(6):1004-9.
- Gaujoux-Vialaa, C., et al. «Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.» *Revue du Rhumatisme*, Juillet 2014: Volume 81, 303–312.
- Gough, A., et al. «Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome.» *Arthritis Rheum*, Aug 1994: 37(8):1166-70.
- Green, L.W., M.W. Kreuter, S.G. Deeds, et K.B. Partridge. *Health education planning : a diagnostic approach*. Édité par Mayfield Pub. Co. 1980.
- Guillemin, F., C. Bregeon, J. Coste, J. Pouchot, R. Dropsy, et J. Sany. «Le questionnaire EMIR court pour les études longitudinales de la qualité de vie dans la polyarthrite rhumatoïde.» *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, Juin 2000: 43, (5), 229–235.
- Hamad, M. Ben, et al. «Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders.» *Clin Exp Rheumatol*, Mar-Apr 2011: 29(2):269-74.
- Hannonen, P., T. Möttönen, M. Hakola, et M. Oka. «Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis : a 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study.» *Arthritis Rheum.*, Nov 1993: 36,(11),1501–1509.
- HAS, Haute Autorité de Santé. *Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels*. Service communication, 2007.
- Hayem, G. «La polyarthrite rhumatoïde.» *La revue du Praticien*, Oct 2012: 8; monographie.
- Husson, M.C., et al. «Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique.» *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*, Août-septembre 2003: XXIV, 5.
- Kahn, M.F., T. Bardin, O. Meyer, et P. Orcel. «Cortisonothérapie et polyarthrite rhumatoïde : le point.» *L'actualité rhumatologique*, 2007: 497 p.
- Kallberg, H., et al. «Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis.» *Am J Hum Genet.*, May 2007: 80(5):867-75.
- Kirwan, J.R. «Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis.» *Rheum Dis Clin North Am.*, May 2001: 27,(2):389-403.

- Korpela, M., et al. «Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN- RACo study.» *Arthritis Rheum.*, Jul 2004: 50,(7):2072-81.
- Kusunoki, N., et al. «Adiponectin stimulates prostaglandin E(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.» *Arthritis Rheum*, Juin 2010: 62(6):1641-9.
- Lafitte, A. *Nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde et essor de biothérapies innovantes.*, [thèse d'exercice], Rouen, 2007: 388 p.
- Le Loet, X., B. Lequerre, V. Goeb, et O. Vittecoq. T. «La Revue du Praticien.» *Objectifs thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde*, 2012: 62 : (8) - 1094-1098.
- Lie, B.A., et al. «Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study.» *Ann Rheum Dis.*, 2007: 66, (12),1604-1609.
- Malaval, M.T., J.S Quintrec, J.S Giraudet, et A. Kahan. «opinion de patients et professionnels de santé sur un entretien à visée éducative (diagnostic éducatif) pour des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.» *Education du patient et enjeu de santé*, 2006, éd. 1: Vol. 24, n°1.
- Masi, A.T., J.C. Aldag, R.T. Chatterton, R.F. Adams, et A.E. Kitabchi. «Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset?» *Rheumatol.*, 2000: 59 Suppl 2:II/54-61.
- Masi, A.T., S.L. Feigenbaum, et R.T. Chatterton. «Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems.» *Semin Arthritis Rheum*, Aug 1995: 25(1):1-27.
- Menkès, C.J., Y. Allanore, J-S. Giraudet-Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, et A. Kahan. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Paris: Elsevier Masson, 2004.
- Morand, E.F., et M. Leech. «Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis.» *Immunol Cell Biol.*, Aug 2001: 79,(4):395-9.
- Morisky, D.E., L.W. Green, et D.M. Levine. «Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence.» *Med Care*, Jan 1986: 24(1):67-74.
- Möttönen, T., et al. «Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination- disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum.*, Apr 2002: 46,(4):894-8.

- Nizard, R. «Principes de la chirurgie dans la polyarthrite rhumatoïde.» *La revue du praticien.*, 2005: (55), 2158-2159.
- Oliver, J.E., et A.J. Silman. «Risk factors for the development of rheumatoid arthritis.» *Scand J Rheumatol*, May-Jun 2006: 35(3):169-74.
- Overman, R.A., J.C. Toliver, J.Y. Yeh, M.L. Gourlay, et C.L. Deal. «U.S. adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis.» *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014: 44, (7),1496-1503.
- Pasero, G., P. Pellegrini, U. Ambanelli, M.L. Ciompi, V. Colamussi, et G. Ferraccioli. «Controlled multicenter trial of tiopronin and d-penicillamine for rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum.*, 1982, éd. 25, 923-929.
- Phelip, X., et al. «The rheumatoid arthritis school : a form of teamwork : rheumatology, state of the art.» *Rheumatology*, 1992, éd. Elsevier science publishers : 427-428.
- Pinals, R.S., S.B. Kaplan, J.G. Lawson, et B. Hepburn. «Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial.» *Arthritis Rheum.*, Apr 1987: 30,(4):459.
- Plenge, R.M., M. Seielstad, et L. Padyukov. «TRAF1–C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis — A Genomewide Study.» *New Eng J Med.*, 2007: 357:1199-1209.
- Pratesi, F., C. Tommasi, C. Anzilotti, D. Chimenti, et P. Migliorini. «Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum*, Mar 2006: 54(3):733-41.
- Prevo, M.L., A.M. Van Gestel, et M.A. Van T Hof. «Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score.» *Br J Rheumatol.*, Nov 1996: 35(11):1101-5.
- Radideau, E., S. Bah, C. Dupont, et P. Hilliquin. «Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept.» *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*, 2010: Editorial 2010, XXXI, 5.
- Roos, J., B. Allenet, P. Gaudin, R. Juvin, et J. Calop. «Education thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : description du programme MédiPR.» *Journal de Pharmacie Clinique*, Déc 2005: 24 (4) 217-223.
- Saint Clair, S.T., et al. «Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.» *Arthritis rheum.* 50 (2004): 3432-3443.

- Salaffi, F., M. Carotti, et C. Cervini. «Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis.» *Scand J Rheumatol.*, 1996: 25(1):16-23.
- Sany, J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. John Libbey Eurotext Ed., 2003, 297p.
- . «Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases.» *The Journal of rheumatology*, 1991: 18:9, 1323-7.
- Sany, J., et al. «Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists.» *Ann Rheum Dis*, Oct 2004: 63,(10):1235-40.
- Saraux, A. «Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde.» *La Lettre du Rhumatologue*, 2000: 253, 18-21.
- Saraux, A., J.M. Berthelot, G. Chales, C. Henaff, J.B. Le Thorel, et S. Hoang. «Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later.» Nov 2001: 44(11):2485-91.
- Sharp, J.T., D.Y. Young, G.B. Bluhm, A. Brook, et A.C. Brower. «How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis?» *Arthritis Rheum*, Dec 1985, éd. 28: 28(12):1326-35.
- Silman, A.J. «Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis.» *J Rheumatol*, Jan 1997: 24(1):194-6.
- Silman, A.J., et al. «Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study.» *Br J Rheumatol*, 1993: 32(10):903-7.
- Smolen, J.S., J.R. Kalden, D.L. Scott, B. Rozman, T.K. Kvien, et A. Larsen. «Efficacy and safety of léflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind randomized, multicentre trial.» *Lancet*, Jan 1999: 23;353(9149):259-66.
- Solomon, D.H., E.W. Karlson, E.B. Rimm, C.C. Cannuscio, L.A. Mandl, et J.E. Manson. «Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis.» *Circulation*, 2003: Mar 11;107(9):1303-7.
- Stolt, P., C. Bengtsson, B. Nordmark, S. Lindblad, I. Lundberg, et L. Klareskog. «Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases.» *Ann Rheum Dis.*, Sep 2003: 62(9):835-41.

- Sugiyama, D., K. Nishimura, K. Tamaki, G. Tsuji, T. Nakazawa, et A. Morinobu. «Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies.» *Ann Rheum Dis.*, 2010: Jan;69(1):70-81.
- Syversen, S.W., G.L. Goll, D. Van Der Heijde, R. Landewe, B.A. Lei, et S. Odegard. «Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin : results from a 10-year prospective study.» *Ann Rheum Dis.*, Feb 2010: 69(2):345-51.
- Takeda, T., Y. Mizugaki, L. Matsubara, S. Imai, T. Koike, et K. Takada. «Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum.*, Jun 2000: 43,(6):1218-25.
- Tong, G., X. Zhang, W. Tong, et Y. Liu. «Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis.» *Hum Immunol.*, 2013: 74(5):586-92.
- Toussirot, E., et J. Roudier. «Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update.» *Joint, Bone, Spine*, 2007: Oct;74(5):418-26.
- Tugwell, P., et al. «Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group.» *N Engl J Med.*, Jul 1995: 20;333(3):137-41.
- van Everdingen, A.A., D.R. Siewertsz van Reesema, J.W. Jacobs, et J.W. Bijlsma. «The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies.» *Arthritis Rheum*, 15 Apr 2004: 51(2):233-8.
- Visser, K., et al. «Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative.» *Ann Rheum Dis.*, Jul 2009: 68, (7),1086-1093.
- Wessels, J.A., T.W. Huizinga, et H.J. Guchelaar. «Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.» *Rheumatology (Oxford)*, Mar 2008: 47,(3):249-55.
- Wilder, R.L. «Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.» *J Rheumatol.*, Mar 1996: 44:10-2.
- Wiles, N.J., M. Lunt, E.M. Barrett, A.J. Silman, D.P. Symmons, et G. Dunn. «Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational

cohort, using propensity models to adjust for disease severity.» *Arthritis Rheum*, May 2001: 44(5):1033-42.

Wolfe, F., et al. «The mortality of rheumatoid arthritis.» *Arthritis Rheum*, Apr 1994: 37(4):481-94.

Zhao, J., G. Li, J. Xu, X. Zhang, et Z.i Zhang. «Performance of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese patients.» *Joint, Bone, Spine*, Oct 2010: 80, 1, 482-7.

WEBOGRAPHIE

Abbvie, Laboratoires. *Parcours Bon Usage anti-TNF alpha*. 2008. <http://www.abbviecare.fr/> (accès en juin 2014).

AFPRIC, Association des polyarthritiques et des rhumatisme. *Association des polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires*. 2012.
<http://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=82ddb1a89f87d028c924526e652fcbe2>
(accès en juin 2014).

AIMSU, Association pour l'Information Médicale en Situation d'urgence. *Sanoia et la Polyarthrite Rhumatoïde*. 2014. <http://www.sanoia.com/e-sante/Polyarthrite-Rhumatoide.php> (accès en juin 2014).

ANDAR, Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde. «Bien connaître HUMIRA®, Pour mieux vivre son traitement.» *Polyarthrite-ANDAR*. Sept 2011. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/A4_Notice_HUMIRA_OK.pdf (accès en juin 2014).

CHU de Grenoble. *Education Thérapeutique du Patient*. Octobre 2013. http://www.rhumatologie-grenoble.com/public/patients_GP.asp?CCrypt=AA5398BC (accès en juin 2014).

Club Rhumatismes et Inflammation. *Club Rhumatismes et Inflammation*. 2014. <http://www.cri-net.com/> (accès en juin 2014).

Combe, B. «Pronostic à long terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.» *Société Française de Rhumatologie*. 2006.
<http://sfr.larhumatologie.fr/Data/Flashconfs/2006/SympoTempActu/189/> (accès en juillet 2014).

D.R. Bertholon, (Schering-Plough). «Les Journées de la Prévention - Portfolio APPRIVOISER.» *INPES - SANTE*. Édité par INPES - SANTE. Mars 2007.
http://www.inpes.sante.fr/jp/cr/pdf/2007/Session3/session3_2903_apm/D.R.%20Bertolon.pdf (accès en juin 2014).

Diapothèque du COFER. 2011. <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php> (accès en juin 2014).

Gerhard, W. *Questionnaire sur votre Education Thérapeutique*. Mai 2014.
<https://fr.surveymonkey.com/> (accès en août 2014).

GESPR & CRI . «Dossier pratique.» *Groupe d'Experts Spécialisés dans la Polyarthrite Rhumatoïde*. CRI : Club du Rhumatisme et de l'Inflammation. 2007. www.cri-net.com/formation/ (accès en juin 2014).

HAS, Haute Autorité de Santé. «Commission de transparence.» *Avis Orenicia® 2012*. 2012.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/orencia_14032012_avis_ct10284.pdf. (accès en juin 2014).

—. «Commission de transparence.» *Avis Mabthera® 2012*. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_18072012_avis_ct_12242.pdf (accès en juin 2014).

—. «Commission de transparence.» *Avis Roactemra®*. 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra_-_ct-6352.pdf (accès en juin 2014).

—. «Guide méthodologique HAS.» *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*. juin 2007. <http://www.has-sante.fr> (accès en juin 2014).

—. «Polyarthrite rhumatoïde, synthèse des recommandations.» *Recommandations professionnelles*. 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf (accès en juin 2014).

—. «Recommandations professionnelles.» *Polyarthrite rhumatoïde : Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits)*. 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_des_resumes_traitements_de_fond.pdf (accès en juin 2014).

—. *Rheumatoid arthritis - Diagnosis and initial management*. Synthèse des recommandations. Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en- (accès en juin 2014).

—. *Rheumatoid arthritis - Diagnosis and initial management*. Synthèse des recommandations. Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en- (accès en juin 2014).

<http://www.vidal.fr>. *Vidal France*. s.d. <http://www.vidal.fr> (accès en juillet 2014).

La clinique du pied. *La clinique du pied*. 2011. <http://www.clinique-pied.com/differents-types-de-griffes.php> (accès en juin 2014).

- Légifrance, Site Internet-. *Légifrance*. 2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> (accès en juillet 2014).
- MediPedia L'Encyclopédie des maladies. *Les symptômes de la polyarthrites rhumatoïdes*. 2014. http://fr.medipedia.be/picture_polyarthrite_polyarthrite:-inflammation-de-l'articulation_10607_10657&src=http://fr.medipedia.be/Files/media/photos/Polyarthrite/Gallery/inflammation-articulation_en-images.jpg?iframe=true&width=670&height=420 (accès en juillet 2014).
- Ministère de la Santé. «Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques et des Solidarités.» *Site Web du Ministère de la Santé*. 2007. www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/sante/maladies-chroniques/plan-pour-amelioration-qualite-vie-personnes-atteintes- (accès en juin 2014).
- Pirolli, D. *HLA-DQ*. Mai 2012. <http://en.wikipedia.org/wiki/HLA-DQ> (accès en juin 2014).
- Remedios, C. «Polyarthrite Rhumatoïde: Classifications.» <http://www.clubortho.fr>. DIU européen de chirurgie de la main et des nerfs périphériques. 2005. http://www.clubortho.fr/cariboost_files/classifications_20polyarthrite_20rhumatoide.pdf (accès en juin 2014).
- SFETD, Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. *Echelle Visuelle Analogique (EVA)*. avril 2011. <http://www.sfetd-douleur.org/douleur/evaluation/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfetd%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20110430-173305-408> (accès en Juin 2014).
- Société Française de Rhumatologie. *Qu'est-ce-que-la-rhumatologie ?* 2012. <http://sfr.larhumatologie.fr/> (accès en mai 2014).
- Vittecoq, O. «Société Française de Rhumatologie : flash-conférence.» *Polyarthrite rhumatoïde*. 23^{ème} congrès. Juin 2010. <http://sfr.larhumatologie.fr/docRhumato/congres/congres2010/FlashConferences2010/index>. (accès en juillet 2014).

ANNEXES

HAQ : EVALUATION DE LA CAPACITÉ FONCTIONNELLE

VEUILLEZ INDICHER D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MIEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS

S'habiller et se préparer

Etes-vous capable de : • Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ? Sans AUCUNE difficulté

• Vous laver les cheveux ? Avec QUELQUES difficultés

Avec BEAUCOUP de difficultés

Incapable de le faire

Se lever

Etes-vous capable de : • Vous lever d'une chaise ?

• Vous mettre au lit et vous lever du lit ?

Manger

Etes-vous capable de : • Couper votre viande ?

• Porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein ?

• Ouvrir une "brique" de lait ou de jus de fruit ?

Marcher

Etes-vous capable de : • Marcher en terrain plat à l'extérieur ?

• Monter 5 marches ?

VEUILLEZ INDICHER D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS

Canne

Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche ...)

Déambulateur

Ustensile spécialement adapté

Béquilles

Chaise spécialement adaptée

Chaise roulante

Autre(s) (préciser) :

VEUILLEZ INDICHER LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :

S'habiller et se préparer

Se lever

Manger

Marcher

VEUILLEZ INDICHER D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MIEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS

Hygiène

Etes-vous capable de : • Vous laver et vous sécher entièrement ?

• Prendre un bain ?

• Vous asseoir et vous relever d'un siège de toilettes ?

Atteindre et attraper un objet

Etes-vous capable de : • Atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?

• Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?

Prehension

Etes-vous capable de : • Ouvrir une portière de voiture ?

• Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?

• Ouvrir et fermer un robinet ?

Autres activités

Etes-vous capable de : • Faire vos courses ?

• Monter et descendre de voiture ?

• Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?

VEUILLEZ INDICHER D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS

Siège de WC surélevé

Poignée ou barre de baignoire

Siège de baignoire

Instrument à long manche pour attraper les objets

Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)

Autre(s) (préciser) :

VEUILLEZ INDICHER LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :

Hygiène

Atteindre et attraper

Saisir et ouvrir des objets

Courses et tâches ménagères

ANNEXE II : LE QUESTIONNAIRE EMIR COURT (GUILLEMIN, ET AL. 2000)

<i>Au cours des quatre dernières semaines...</i>	<i>Tous les jours</i>	<i>Presque tous les jours</i>	<i>Certains jours</i>	<i>Rarement</i>	<i>Jamais</i>
1. Avez-vous été physiquement capable de conduire une voiture ou d'utiliser les transports en commun ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Êtes-vous resté(e) assis(e) ou couché(e) presque toute la journée ou toute la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à faire certaines activités physiques intenses telles que : courir, soulever des objets lourds ou faire du sport ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des difficultés à marcher plusieurs centaines de mètres ou monter plusieurs étages ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pour marcher, avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un ou d'une canne, de béquilles ou d'un appareillage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous été capable d'écrire facilement avec un stylo ou un crayon ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous été capable de boutonner facilement des vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous été capable de tourner facilement une clé dans une serrure ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous été capable de vous peigner facilement ou brosser vos cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été capable d'atteindre facilement des étagères situées au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous mettre au lit ou en sortir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous eu de fortes douleurs articulaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Votre raideur matinale a-t-elle duré plus d'une heure après votre réveil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vos douleurs vous ont-elles gêné(e) pour dormir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vous êtes-vous senti tendu(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Avez-vous été gêné(e) par votre nervosité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Avez-vous eu mauvais moral ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avez-vous eu le sentiment que vous étiez une charge, un fardeau pour les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Vous êtes-vous réuni avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Avez-vous passé un moment au téléphone avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Avez-vous assisté à une réunion organisée par une association sportive, politique, religieuse, etc. ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous pensé que votre famille ou vos amis étaient attentifs à vos besoins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Répondez aux questions suivantes si vous avez exercé un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire.</i>	<i>Tous les jours</i>	<i>Presque tous les jours</i>	<i>Certains jours</i>	<i>Rarement</i>	<i>Jamais</i>
<i>Au cours des quatre dernières semaines...</i>					
25. Avez-vous été dans l'incapacité de faire un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Les jours où vous avez travaillé, avez-vous été obligé(e) de changer de façon de travailler ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version courte 1.3 - Groupe qualité de vie en rhumatologie 1995. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1267-74. Adaptation française de l'AIMS2 - R. Meenan - Boston, Ms.

METHOTREXATE

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« Le méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite ». C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate-réductase et de la thymidilate synthétase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN et donc la prolifération cellulaire.

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué pour le traitement :
- des « formes actives de la PR chez l'adulte ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Le méthotrexate est un médicament inscrit sur la liste 1. Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Le méthotrexate est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous plusieurs formes et différentes spécialités :

- NOVATREX® (CIP : 3400933498269) ou METHOTREXATE BELLON® (CIP : 3400930670682) en comprimé à 2,5mg ou IMETH® en comprimé à 10mg (CIP : 3400933897404).
- METHOTREXATE BELLON® en solution injectable (voie IM, IV ou SC) en flacon de solution injectable à 5mg/2ml (CIP : 3400930670804) ou en flacon de solution injectable à 25mg/1ml (CIP : 3400934539725).
- METOJECT® en solution injectable (voie IV, IM ou SC) à 10mg/ml en boîte unitaire de seringue pré-remplie à usage unique de 0,75ml, 1ml, 1,5ml, 2ml ou 2,5ml.

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C à l'abri de la lumière. Dans le cas du METHOTREXATE BELLON® en solution injectable, la solution peut être conservée après reconstitution au maximum 12h à l'abri de la lumière.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est comprise entre 7,5mg et 25mg (7,5 à 20mg pour IMETH®) par semaine en une prise (les prises sont réparties au maximum sur 36h). La posologie de départ est de 7,5mg par semaine. En cas d'inefficacité la posologie pourra être augmentée par paliers de 2,5mg par semaine pour le METOJECT® et par paliers de 2,5 à 5mg par semaine pour le METHOTREXATE BELLON® et le NOVATREX® sans jamais dépasser 25mg par semaine.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Contre-indications :

- Insuffisants rénaux, hépatiques ou respiratoires.
- Grossesse et allaitement (médicament tératogène).
- Phénytoïne ou fosphénytoïne, vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprime, phénybutazone et pour les doses de méthotrexate supérieures à 15mg par semaine, les salicylés (aspirine et AINS).
- Abus d'alcool.

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Surveillance renforcée de l'INR avec les anticoagulants oraux.
- Tacrolimus, ciclosporine, sirolimus.
- Vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale...).
- Aspirine et AINS (y compris les coxibs).
- Triméthoprime, pénicillines et sulfamides antibactériens.

PRINCIPALX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, pleur, toux...)	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison. Interrompre le traitement et contacter son médecin traitant afin d'effectuer les examens nécessaires.
Pneumopathies	Surveillance de signes évocateurs, souvent une toux.	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles digestifs, nausées, stomatites...	Avaler le comprimé avec un verre d'eau.	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles cutanéo-muqueux (alopécie, éruption cutanée, photosensibilité...)	Bien hydrater la peau et utiliser des protections solaires.	Traitement par des soins locaux ou généraux selon l'étendue.
Toxicité hématopoïétique	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NFS et plaquettes) des patients.	Contactez son médecin traitant.
Atteinte hépatique et rénale	Surveillance attentive et régulière de la créatinine, clairance rénale et des transaminases.	Contactez son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux (risque accru par le traitement par méthotrexate) et pour les formes injectables réaliser l'injection dans l'asepsie la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).
- En cas d'oubli d'une dose, prenez la dose oubliée le plus rapidement possible et contactez votre médecin pour préciser la conduite à tenir.
- Respecter scrupuleusement les prises hebdomadaires de méthotrexate (risque de surdosage grave en cas de prise quotidienne) et d'acide folique en cas de co-prescription. L'acide folique ne doit jamais être pris le même jour que le méthotrexate.
- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).
- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).
- Contacter le médecin si une chirurgie viscérale ou dentaire est programmée pour suspendre le traitement par méthotrexate si nécessaire.
- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.
- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par méthotrexate (médecin, pharmacien, dentiste...).
- L'utilisation de méthotrexate chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.
- Eviter toute consommation excessive de café ou de thé noir.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, pleur, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'héмограмme (NF et plaquette) des patients.	Contactez son médecin traitant.
Dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contactez son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contactez son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contactez son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par HUMIRA®) et réaliser l'injection dans l'asepsie la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).
- **En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.**
- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).
- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).
- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.
- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par HUMIRA® (médecin, pharmacien, dentiste...).
- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.
- L'utilisation d'HUMIRA® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.
- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et stylos dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

HUMIRA® (adalimumab)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant anti-TNFα ». « Il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, il est indiqué en association au méthotrexate dans le traitement :

- « de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le méthotrexate est inadéquate ».
- « de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate ».

« Humira® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadéquate ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, HUMIRA® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

- HUMIRA® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous deux formes :
 - boîte de 2 seringues uni-doses pré-remplies à 40mg/0,8ml avec 2 tampons d'alcool (CIP : 3400936223059).
 - boîte de 2 stylos uni-doses pré-remplies à 40mg/0,8ml avec 2 tampons d'alcool (CIP : 3400937801454).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est une dose unique de 40mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par HUMIRA®.

Contre-indications :

- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères et infections opportunistes.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV de la NYHA).
- Grossesse et allaitement.

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Anakinra (KINERET®).
- Les autres anti-TNFα (étanercept, infliximab, certolizumab).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est déconseillée.

CIMZIA® (certolizumab pegol)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), exprimé dans Escherichia Coli, et conjugué à du polyéthylène glycol ».
« CIMZIA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué :
- « en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate ».

« CIMZIA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadéquate ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, CIMZIA® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie ou médecine interne.

Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

CIMZIA® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous une seule forme :
- boîte de 2 seringues pré-remplies à 200mg/1ml pour injection sous-cutanée avec 2 tampons alcoolisés. (CIP : 3400539732008)

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.
Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la posologie recommandée est :

- Dose initiale : 400mg en 2 injections de 200mg le même jour aux semaines 0, 2 et 4 par voie sous-cutanée.

- Dose d'entretien : 200mg en 1 injection sous-cutanée toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le méthotrexate, les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par CIMZIA®.

Contre-indications :

- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères et infections opportunistes.

- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV de la NYHA).

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Anakinra (KINERET®) ; Abatacept (ORENCIA®).

- Les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est fortement déconseillée.

- La grossesse et l'allaitement sont déconseillés.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...)	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'héмограмme (NF et plaquette) des patients.	Contactez son médecin traitant.
Dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contactez son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contactez son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contactez son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux (risque fortement accru par le traitement par CIMZIA®) et réaliser l'injection dans l'asepsie la plus complète possible (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (cuisses ou abdomen).

- En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.

- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).

- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).

- En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.

- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par CIMZIA® (médecin, pharmacien, dentiste...).

- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.

- L'utilisation de CIMZIA® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.

- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et stylos dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

ENBREL® (etanercept)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'*etanercept* est une protéine de fusion de la partie de la protéine du TNF ». « Il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires et améliore les capacités fonctionnelles seul ou en association au méthotrexate ».

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, il est indiqué pour le traitement :
 - « de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, en association au méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le méthotrexate ».
 - « de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate ».

« L'*etanercept* peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par ce dernier est inadéquate ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, ENBREL® est un médicament d'exception à :
 - **prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.**
 - renouvellement réservé aux spécialistes hospitaliers en rhumatologie ou en médecine interne.
 Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance de médicament d'exception (Liste 1).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

ENBREL® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous cinq formes :
 - **coffret de 4 seringues pré-remplies à 25mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400937719100).
 - **coffret de 4 seringues pré-remplies à 50mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400937719568).
 - **boîte de 4 stylos pré-remplis à 50mg avec 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400939605227).
 - **coffret de 4 flacons de poudre à 50mg d'etanercept et 8 tampons alcoolisés** (CIP : 3400936589850).
 - **coffret de 4 flacons de poudre (à 50mg) + 4 seringues pré-remplies de solvant + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.** La solution est à utiliser immédiatement après reconstitution (CIP : 3400936586222).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR il existe deux schémas thérapeutiques possibles :
 - **une dose de 25mg administrée 2 fois par semaine** par voie sous-cutanée.
 - **une dose de 50mg administrée 1 fois par semaine** par voie sous-cutanée.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le méthotrexate ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par ENBREL®.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Septicémie ou risque de septicémie et infections évolutives (chroniques ou localisées).
- Grossesse et allaitement.

Associations médicamenteuses déconseillées :

- Anakinra (KINERET®) ; Abatacept (ORENCIA®).

Précautions d'emploi :

- L'utilisation de vaccins vivants atténués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale) est déconseillée.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques rares	Surveillance attentive et régulière de l'héмограмme (NF et plaquettes) des patients.	Contactez son médecin traitant.
dyspnée	Un bilan cardiaque est effectué avant l'instauration de la biothérapie en cas de crainte d'insuffisance cardiaque.	Contactez son médecin traitant.
Vertiges, céphalées, paresthésies, troubles visuels	Aucune.	Contactez son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contactez son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par ENBREL®) et **réaliser l'injection dans l'asepsie la plus complète possible** (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection à l'aide des tampons alcoolisés fournis) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (bras, cuisses ou abdomen).
- **En cas d'oubli d'une administration, s'injecter la dose oubliée dès que possible (sauf si une dose doit être prise le jour même) et reprendre son traitement aux dates prévues comme si aucun n'oubli n'avait eu lieu.**
- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).
- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).
- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.
- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par ENBREL® (médecin, pharmacien, dentiste...).
- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue.
- L'utilisation d'ENBREL® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.
- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et flacons dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

Pour une information complète, se reporter au RCP et / ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

KINERET® (anakinra)

dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

INDICATION AMM

« L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine produit sur des cellules d'Escherichia Coli par la technique de l'ADN recombinant ».

« L'anakinra est indiqué dans le **traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate**, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante ».

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Dans le cadre du traitement de la PR chez l'adulte, KINERET® est un médicament d'exception à :

- **prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes** en rhumatologie ou en médecine interne.

- **renouvellement annuel réservé aux spécialistes hospitaliers** en rhumatologie ou en médecine interne.

- **renouvellement interrannuel possible par les médecins traitants**.

KINERET® est disponible dans les pharmacies de ville (Liste 1) sur ordonnance de médicament d'exception.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

KINERET® est disponible en officine pour le traitement de la PR chez l'adulte sous une seule forme :
- **boîte de 7 seringues pré-remplies à usage unique** pour injection sous-cutanée à 100mg/0,67ml (CIP : 3400935946614).

A conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.
Ne pas congeler. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez les patients adultes atteints de PR la dose recommandée de KINERET® est de **100mg administrée une fois par jour en injection sous-cutanée**.
La dose doit être administrée chaque jour approximativement à la même heure.

CONTRE INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les analgésiques et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde peuvent être poursuivis pendant le traitement par KINERET®.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Patient ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).
- Grossesse et allaitement.

Interactions médicamenteuses :

- L'association aux anti-TNFα (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab) n'est pas recommandée.

Précautions d'emploi :

- Les vaccins vivants (BOR, BCG, varicelle, fièvre jaune, poliomyélite orale, tuberculose) ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par anakinra.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Réactions locales au point d'injection	Sortir le médicament du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et appliquer de la glace sur le site d'injection avant celle-ci.	Généralement ces symptômes ne surviennent que lors des premières injections. Contacter son médecin traitant en cas de persistance des signes.
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection (fièvre, plaie, toux...).	Avertir son médecin traitant immédiatement et suspendre le traitement jusqu'à guérison.
Troubles hématologiques (neutropénie)	Surveillance attentive et régulière de l'hémogramme (NF et plaquette) des patients.	Contactier son médecin traitant.
Pour tout autre symptôme	Aucune.	Contactier son médecin traitant.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Etre quotidiennement très vigilant face au risque infectieux** (risque fortement accru par le traitement par KINERET®), et **réaliser l'injection dans l'asepsie la plus complète possible** (lavage soigneux des mains et désinfection du site d'injection) et choisir une zone saine de la peau pour l'injection (cuisses ou abdomen).

- **En cas d'oubli d'une prise, contacter son médecin pour préciser la conduite à tenir.**

- Vérifier et tenir à jour le carnet de vaccination (les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont obligatoires).

- Recommander le vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans et le pneumo23® tous les 5 ans (vaccins inactivés non contre-indiqués).

- **En cas d'intervention chirurgicale programmée même dentaire contacter son médecin spécialiste** pour prévoir un éventuel arrêt transitoire de son traitement selon le risque infectieux de l'opération.

- Il est nécessaire de prévenir tous les professionnels de santé de son traitement par KINERET® (médecin, pharmacien, dentiste...).

- Réaliser les examens de surveillance biologique et radiologique selon la fréquence recommandée par son rhumatologue avant instauration et pendant le traitement.

- L'utilisation de KINERET® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées.

- Ne pas jeter les emballages ni les seringues et flacons dans votre poubelle. Utiliser un collecteur approprié disponible dans les officines.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin traitant ou du rhumatologue.

- Du fait de son administration quotidienne, les patients sont fréquemment amenés à transporter KINERET® avec eux (par exemple en week-end), dans ce cas il faut conseiller de garder le médicament dans un **sac isotherme** pouvant être fourni par le laboratoire fabricant.

- KINERET® peut être sorti du réfrigérateur pendant 12H pour un usage ambulateur (à la fin de ces 12H le médicament ne doit pas être remis au réfrigérateur, s'il n'est pas utilisé il devra être éliminé).

Pour une information complète, se reporter au RCP et/ou au site internet <http://www.lecrat.org>.

ANNEXE VIII : EXEMPLE D'UN GUIDE D'ENTRETIEN DE DIAGNOSTIC EDUCATIF D'UNE ETP (PR) (Malaval, et al. 2006)

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

Dix-huit questions ouvertes initient l'investigation des dimensions considérées comme importantes dans la compréhension des problèmes que rencontre un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Il n'y a pas d'ordre particulier pour poser les questions et certaines peuvent explorer plusieurs dimensions selon la logique du discours du patient. Ainsi, toutes les questions ne sont pas obligatoirement à poser au cours d'une consultation. Le guide est présenté de la manière suivante : la dimension explorée, la question d'appel et les niveaux d'information à préciser au moyen de questions ouvertes ou fermées.

1) Description et manifestation de la maladie

« Comment se manifeste votre maladie ? »

- Temps écoulé depuis l'annonce diagnostique / Temps écoulé depuis les premiers signes de la maladie
- Description des articulations atteintes par la PR (raideurs, gonflements, déformations articulaires...)
- Douleurs. Origine des douleurs (processus physiopathologique à l'œuvre)

2) Vécu de l'annonce diagnostique

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

- Type de relation établie avec les médecins et soignants

3) Vécu des problèmes de prise en charge administrative et sociale

« Bénéficiez-vous d'aides sociales spécifiques ? »

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

4) Vécu du regard des autres - Demande d'aide - Identification de personne(s) ressource(s)

« Comment ça se passe au quotidien avec votre entourage ? »

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

5) Traitement

« Quels effets ont sur vous les médicaments que vous prenez ? »

« Selon vous, comment agissent-ils dans votre organisme ? »

« Comment prenez-vous vos médicaments ? »

- Description du traitement prescrit : anti-inflammatoires, antalgiques, cortisone, traitement de fond, infiltrations,...
- Perception d'utilité, auto-médication, observance, non observance, tolérance, effets indésirables, associations médicamenteuses...

6) Observance thérapeutique

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

- Conditions d'observance ou de non observance
- Croyances
- Facteurs influençant l'observance

7) Modalités de recours aux professionnels de santé

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

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

8) Rééducation et recours à des appareillages

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

- Expérience du port d'attelles
- Niveau de résolution de problèmes techniques

16) Identification des représentations, des besoins et des freins se rapportant à l'éducation en général et à l'éducation thérapeutique en particulier :

« Est-ce que vous diriez que la maladie vous a appris des choses ? »
« Ressentez-vous le besoin d'apprendre à propos de votre maladie et de votre traitement ? »

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

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

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

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

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

10) Recours à des formes de médecines parallèles

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

- Croyances et logique du patient
- Bénéfices attendus et constatés

11) Causes subjectives de la maladie

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

- Représentations cognitives de la maladie
- Explication des processus physiologiques à l'œuvre
- Attribution causale

12) Retentissements et gestion de la maladie au quotidien

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

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

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

- Retentissements sur les relations sociales (familiales, professionnelles, amicales...)
- Sexualité
- Gestion de la fatigue et des sautes d'humeur
- Culpabilité ressentie

13) Stratégies d'adaptation /hygiène de vie

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

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

14) Perception du degré de gravité de la pathologie – Projection dans l'avenir

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

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

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

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

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

17) Projet(s) personnel(s) du patient

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

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

18) Relation avec le système de soins et ses acteurs

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

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

N° d'identification :

TITRE

**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE :
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES
ET
CONCEPT DU PATIENT-EXPERT**

Thèse soutenue le 19 Septembre 2014

Par Wilfried GERHARD

RESUME :

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est maladie chronique douloureuse, d'évolution variable et pratiquement imprévisible. Cette atteinte inflammatoire articulaire peut se révéler invalidante et altérer sévèrement la qualité de vie du malade. Elle touche près de 0,3 % de la population adulte avec une fréquence trois fois plus importante chez la femme.

La PR se caractérise par une inflammation synoviale articulaire accompagnée de troubles immunologiques complexes qui ne sont pas entièrement connus mais de mieux en mieux expliqués. C'est une pathologie multifactorielle pouvant apparaître à tout âge et généralement de manière progressive par poussées évolutives successives. Elle peut entraîner des déformations et des destructions articulaires, qui sont à l'origine d'invalidités importantes.

La PR est également une pathologie systémique susceptible de provoquer des manifestations extra-articulaires et peut parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient.

La prise en charge de la PR repose sur une stratégie thérapeutique précoce et adaptée au patient. Elle associe une médication symptomatique et de fond qui a connu récemment l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques avec notamment celle des biothérapies. Ces biomédicaments peuvent aujourd'hui limiter, ou au mieux empêcher, les destructions ostéo-articulaire des formes sévères sous réserve d'une thérapie précoce. Le patient polyarthritique sera également pris en charge avec des moyens non-médicamenteux : rééducation fonctionnelle, aides techniques, ou chirurgie.

Devant une pathologie chronique invalidante et douloureuse comme la PR, une démarche d'éducation thérapeutique est pleinement justifiée. Cette dynamique pluridisciplinaire a pour but d'enseigner au patient à faire face et gérer sa maladie, ses différents traitements, ses relations avec les professionnels de santé et sa qualité de vie personnelle, familiale et socio-professionnelle. Ces savoirs, savoir-faire et savoir-être acquis auprès de l'équipe éducative, amèneront ainsi le patient à ce rôle de « patient expert » qui sera l'acteur de sa propre prise en charge.

MOTS CLES :

PR, POLYARTHRITE, RHUMATOÏDE, STRATEGIE, THERAPEUTIQUE, ETP, BIOTHERAPIE, RECOMMANDATION, PATIENT-EXPERT, OBJECTIF, EDUCATION, PATIENT, ENQUETE, SATISFACTION

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Laura CONTRERAS	Laboratoire ABBVIE	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 Septembre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Wilfried GERHARD

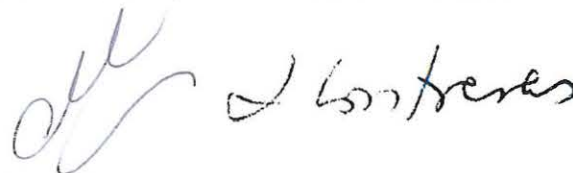
Sujet :**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE,
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET CONCEPT DU
PATIENT-EXPERT**Jury :Président : Mme Chantal FINANCE, immunologiste, PU-PH
Directeur : Dr Laura CONTRERAS, médecin, rhumatologue
Juges : Mme Sonia TAGUETT, ARC senior
Mme Isabelle JOSSELIN, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 4 septembre 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Mme Chantal FINANCE

Dr Laura CONTRERAS

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.09.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

12 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6628