

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Claire DELVILLE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 3 Octobre 2011

**OPTIMISER L'UTILISATION DES BIOTHERAPIES DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE VERS UNE MEDECINE
PERSONNALISEE**

Président :

Monsieur Jean-Michel ROBERT, Professeur des Universités de Chimie

Membres du Jury :

Madame Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférence des Universités en
Pharmacologie (Directrice de thèse)

Madame Brigitte BOËDEC, Docteur en Pharmacie

Monsieur le Docteur Benjamin FERÉY, Responsable Marketing Immunosciences, laboratoire
Bristol-Myers Squibb

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 8 |
| PARTIE I : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE..... | 10 |
| I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR | 12 |
| II. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DE LA PR [5] | 16 |
| 1) Polyarthrite rhumatoïde à l'état initial | 16 |
| a. Modes de début..... | 16 |
| b. Examens complémentaires..... | 17 |
| c. Diagnostic de la PR au stade initial | 21 |
| 2) Evolution de la PR..... | 22 |
| a. Evolution générale et hétérogénéité de la PR..... | 22 |
| b. Manifestations articulaires à la phase d'état | 23 |
| 3) Evaluation clinique de la PR | 25 |
| a. Evaluation de l'activité clinique..... | 25 |
| b. Aspects radiographiques | 28 |
| c. Manifestations extra-articulaires..... | 29 |
| III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PR..... | 31 |
| 1) Prise en charge médicamenteuse | 33 |
| a. Objectifs thérapeutiques | 33 |
| b. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)..... | 34 |
| c. Corticothérapie générale..... | 35 |
| d. Les traitements de fond conventionnels ou classiques | 35 |
| e. Les biothérapies..... | 36 |
| f. Les recommandations | 36 |

| | |
|---|----|
| 2) L'information du patient | 38 |
| 3) Prise en charge non pharmacologique..... | 44 |
| 4) Les traitements chirurgicaux..... | 46 |
| 5) Autres traitements envisageables..... | 46 |

PARTIE II : LES BIOTHERAPIES, TRAITEMENTS DE NOUVELLE GENERATION DE LA PR 48

I. LES BIOTHERAPIES INDIQUEES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET LEURS CIBLES .. 50

| | |
|---|----|
| 1) Les cibles..... | 50 |
| a. Ciblage moléculaire : les cytokines..... | 51 |
| b. Ciblage cellulaire : les lymphocytes..... | 53 |
| 2) Les thérapies inhibitrices de cytokines | 54 |
| a. Les Anti TNF α | 54 |
| b. Effets indésirables des traitements Anti-TNF α [10] | 60 |
| c. Antagonistes des récepteurs de l'IL-1 et de l'IL-6..... | 61 |
| 3) Les traitements à visée cellulaire | 63 |
| 4) De nouvelles biothérapies, avec de nouvelles cibles [20]..... | 66 |
| a. Anti-lymphocyte B : l'ocrélizumab efficace mais risque infectieux élevé..... | 66 |
| b. Anti-IL-6 : deux nouveaux anticorps en cours de développement (ALD518 et REGN88)..... | 67 |
| c. Ciblage de l'axe IL-12/23- IL-17 [20]..... | 67 |
| d. Signalisation intracellulaire : une nouvelle cible grâce aux inhibiteurs de kinases [20] | 68 |

II. CRITERES DE CHOIX D'UNE BIOTHERAPIE 70

| | |
|---|----|
| 1) L'indication thérapeutique des biothérapies..... | 71 |
| 2) Critères physiopathologiques..... | 72 |

| | |
|---|----|
| 3) Les recommandations | 73 |
| 4) Aspects médico-économique des biothérapies indiquées dans la PR..... | 75 |
| 5) La forme galénique..... | 76 |
| a. <i>La sous-cutanée : une auto-administration à domicile</i> | 77 |
| b. <i>La voie intra-veineuse : une surveillance étroite</i> | 77 |

PARTIE III : QUEL AVENIR POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA PR CHEZ LES PATIENTS

TRAITES PAR BIOTHERAPIES ? 80

I. UNE REPONSE AU TRAITEMENT SOUVENT INCOMPLETE..... 83

1) La rotation des anti-TNF α 83

2) Réponse incomplète aux anti-TNF α : Exemple de l'infliximab 84

a. *La neutralisation incomplète du TNF α [62]*..... 84

b. *La prévalence de l'IL-1*

3) Comment garantir une réponse complète, voire partielle au traitement ? 85

II. DES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE 86

1) Facteurs génétiques : la Pharmacogénomique..... 87

a. *Définition de la pharmacogénomique*..... 87

b. *Marqueurs génétiques identifiés*..... 87

c. *Les limites de la pharmacogénomique*..... 89

2) Facteurs biologiques circulants 90

a. *Paramètres biologiques usuels*..... 90

b. *Biomarqueurs spécifiques*

c. *Taux de cytokine TNF α*

d. *Dosage fonctionnel du TNF α*

e. *Autres marqueurs biologiques*

3) Facteurs démographiques, radiologiques et cliniques 93

| | |
|--|------------|
| 4) Facteurs environnementaux | 93 |
| a. <i>Le Tabac</i> | 94 |
| b. <i>L'hygiène bucco-dentaire [20]</i> | 95 |
| CONCLUSION | 97 |
| TABLE DES FIGURES | 98 |
| LISTE DES TABLEAUX | 99 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 100 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 101 |
| ANNEXES | 108 |
| ANNEXE I : SYNTHES DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (HAS 2007)..... | 110 |

INTRODUCTION

Grâce aux avancées spectaculaires de la génétique et de la recherche en biologie moléculaire et cellulaire, on assiste, depuis ces dernières années, à l'essor d'une nouvelle classe de médicament : les biothérapies.

Ces nouveaux outils biologiques, fondés sur l'utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus issus du vivant ont permis l'identification de cibles thérapeutiques très spécifiques pour pouvoir agir au cœur de la maladie.

Au premier rang des pathologies concernées, les maladies auto-immunes. On compte parmi celles-ci des pathologies hormonales comme le diabète ou les thyroïdites, mais également des pathologies rhumato-articulaires, telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Cette maladie, invalidante de par le handicap fonctionnel qu'elle occasionne ainsi que les conséquences affectant la qualité de vie du patient, relève d'un véritable problème de santé publique. En France, près de 300 000 personnes en sont atteintes et 7000 à 8000 nouveaux cas sont identifiés chaque année. Il s'agit de l'une des maladies entraînant le plus d'arrêts de travail au sein de notre société.

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont cessé de mettre à la disposition des professionnels de santé des molécules toujours plus performantes avec, pour objectif, une prise en charge thérapeutique du patient de plus en plus précoce.

On ne peut malheureusement pas prévoir la réponse du patient au traitement. Quelles sont les stratégies thérapeutiques et les critères de choix lors de l'instauration d'un nouveau traitement ? Comment choisir la biothérapie la plus adaptée à un profil de patient ? Enfin, quelle est l'importance des facteurs prédictifs de réponse dans la stratégie thérapeutique de demain ?

Après avoir développé les aspects physiopathologiques, cliniques et diagnostiques de la Polyarthrite Rhumatoïde, ainsi que sa prise en charge, notamment par les traitements biologiques, nous établirons, à travers cet exposé, un état des lieux sur les avancées de la Recherche Clinique sur la prise en charge personnalisée du patient polyarthritique.

PARTIE I : La Polyarthrite Rhumatoïde

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Comme de nombreuses maladies auto-immunes, il s'agit d'une affection multifactorielle relevant de facteurs psychologiques, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. Les facteurs génétiques ne représentent que 30% des facteurs favorisant la PR. C'est dire l'importance des facteurs environnementaux qui expliquent peut-être les différences de prévalence de la PR selon les pays [1].

La PR touche entre 0,3 et 1% de la population française et survient le plus souvent entre 40 et 50 ans. Cette maladie a des conséquences fonctionnelles importantes secondaires aux destructions articulaires. Elle est également responsable d'une mortalité accrue, principalement d'origine cardiovasculaire, dont l'inflammation chronique est la cause principale. Malgré de considérables progrès dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, son origine reste à ce jour inconnue.

La physiopathologie de la PR, se caractérise par 3 phases [2] :

- ⇒ la **phase de déclenchement**,
- ⇒ la **phase d'inflammation** de la membrane synoviale,
- ⇒ et la **phase de destruction articulaire** (figure 1).

Plusieurs facteurs interviennent dans la **phase de déclenchement** :

- des **facteurs hormonaux**, comme le suggère l'existence d'un *sex-ratio* de 4 femmes pour 1 homme ;
- un **terrain génétique** prédisposé avec 2 facteurs connus actuellement : l'« *épitope partagé* », une séquence conservée d'acides aminés se trouvant sur le site de reconnaissance antigénique des molécules HLA de classe II, codées par les allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04, et le gène *PTPN22* codant pour une tyrosine phosphatase impliquée dans la régulation des lymphocytes B et T ;

- le troisième élément déclencheur se trouve sans doute dans l'**environnement**, probablement sous forme d'agents infectieux, bien qu'aucun n'ait été identifié de façon formelle. Le déclenchement de la PR pourrait ainsi faire intervenir l'immunité innée et/ou acquise [2].

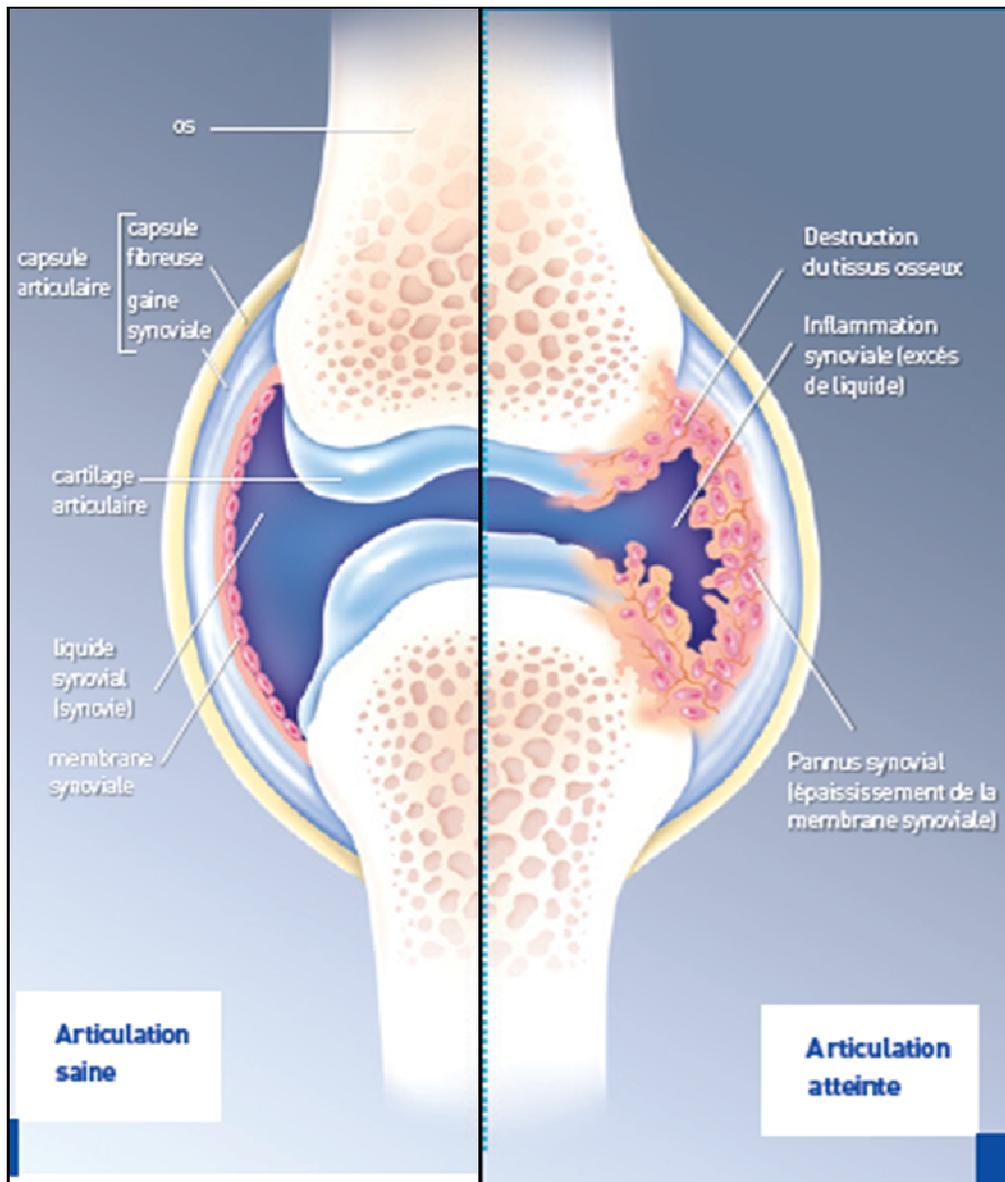


Figure 1. Destruction articulaire dans la PR [3]

A cette phase de déclenchement succède la **phase d'inflammation** de la membrane synoviale. La synoviale, membrane tapissant l'articulation (figure 1), est une structure habituellement mince. Dans la PR, la synoviale est infiltrée par des cellules, principalement des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B et des macrophages, qui s'organisent en

agrégats lymphoïdes voire en centres germinatifs dont la structure rappelle celle d'un ganglion. Une néoangiogénèse se développe progressivement. De nombreux acteurs sont impliqués dans l'inflammation de la synoviale : des cellules (cellules présentatrices d'antigène ou CPA); lymphocytes T, synoviocytes de type macrophage ou de type fibroblastique), des acteurs intercellulaires (cytokines dont l'interleukine-1 et le TNF α sont les clés dans la PR) et des acteurs intracellulaires, à savoir les voies de signalisation activées par la fixation des cytokines aux récepteurs membranaires, et responsables *in fine* d'une modification de la synthèse protéique cellulaire.

Enfin, la **phase de destruction ostéoarticulaire** (figure 1) apparaît comme la résultante des phases précédentes. Cette destruction est la conséquence de la prolifération pseudotumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. L'IL1 et le TNF α y participent induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéases, cathepsines et collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage. Puis, ces différentes molécules (enzymes, cytokines) produites par les macrophages, synoviocytes fibroblastiques, et lymphocytes Th1, activent les ostéoclastes provoquant la classique érosion osseuse, caractéristique de la PR. Des données récentes suggèrent l'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR.

La compréhension des mécanismes physiopathogéniques a ainsi abouti à l'élaboration de pistes pour rechercher les cibles permettant, sinon d'enrayer l'apparition de la maladie, au moins d'en limiter les conséquences [2].

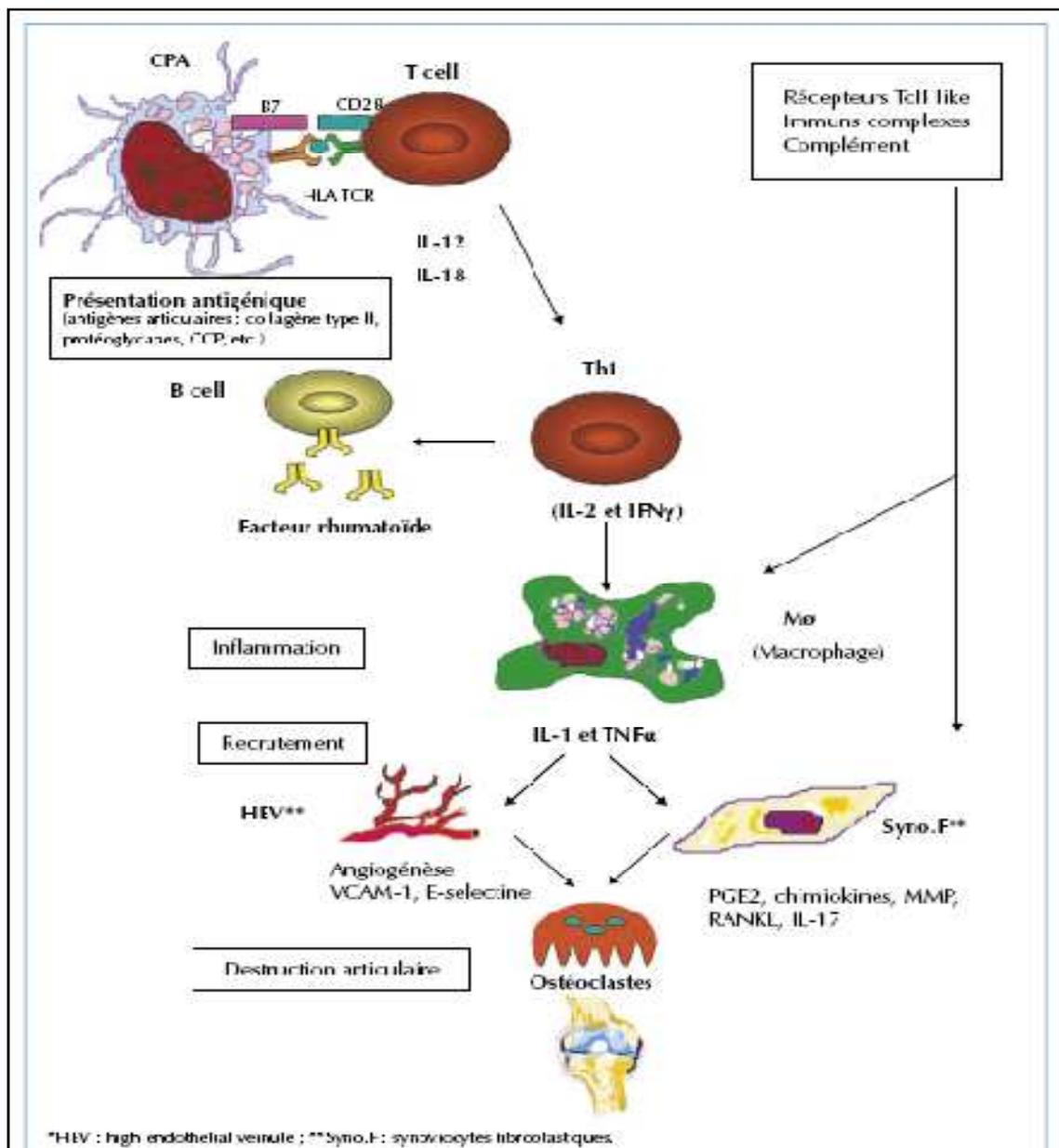


Figure 2. Les différentes phases de la physiopathogénie de la PR [2]

Les manifestations inflammatoires sont polyarticulaires et touchent principalement les articulations des membres et des ceintures, ainsi que les vertèbres cervicales. Elle entraîne douleurs, raideurs et déformations des articulations, qui gênent et limitent les mouvements, entraînant ainsi une invalidité sévère dans les cas les plus graves.

II. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DE LA PR [5]

1) Polyarthrite rhumatoïde à l'état initial

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car, au stade initial, le traitement a plus de chances d'être efficace, il n'y a pas encore de lésions irréversibles et les traitements « de fond » actuels sont capables de limiter la progression de la maladie. Il s'agit avant tout d'un diagnostic clinique. A ce stade où n'existe aucune déformation, de nombreux problèmes diagnostiques se posent. Certains événements de vie peuvent précéder le début de la PR. Elle apparaît volontiers après un traumatisme affectif ou dans les suites d'un accouchement. La PR débute de façon variable selon les individus.

a. Modes de début

- **Oligoarthrite distale**

Une PR débute le plus souvent par une oligoarthrite distale (dans 70% des cas), c'est-à-dire une inflammation des petites articulations qui apparaît progressivement. Elle atteint les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes ou interphalangiennes proximales, parfois les avants-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses et partiellement enraidies. Le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire : **nocturnes, réveillant les malades**, elles sont **maximales le matin au réveil** entraînant un **enraidissement articulaire** qui cède dans la matinée. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique. Les signes cliniques objectifs sont discrets. Ils sont plus nets le matin qu'en fin de soirée. Les articulations concernées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect « *en fuseau* » très évocateur. Il n'y a que très rarement une atteinte des interphalangiennes distales. Des signes généraux, avec discrète altération de l'état général, fébricule à 38°C, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents. Dans certains cas, l'atteinte articulaire peut commencer par les genoux ou les coudes [1].



Figure 3. Différents stades de déformation des doigts dans la PR [6]

- **Polyarthrite aiguë**

Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme une PR aiguë fébrile avec importante altération de l'état général pouvant évoquer un état infectieux [1].

- **Manifestations tendineuses**

Dans tous les cas, il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet, les **ténosynovites** (inflammation des tendons et de la gaine synoviale les protégeant), fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, constituant alors une tuméfaction mobile avec les tendons sur le dos du poignet ou encore le tendon de l'ulnaire postérieur, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice [1].

b. Examens complémentaires

Les examens biologiques venant compléter le diagnostic sont les suivants :

- **Bilan biologique**

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant sans signe d'orientation, on procède à des examens biologiques sanguins [1].

⇒ **Syndrome inflammatoire** : Vitesse de Sédimentation (VS) et Protéine-C-Réactive (CRP)

Dans 90% des cas, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), et parfois de la protéine C-réactive (CRP) [1].

⇒ **Hémogramme et plaquettes**

Dans 25% des cas, on note une hyperleucocytose et une hyperthrombocytose.

⇒ **Facteur Rhumatoïde (FR)**

Le **facteur rhumatoïde** est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient à la classe des immunoglobulines (Ig). Ce facteur est toujours dirigé contre les IgG humaines ou animales. Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. Cependant, plusieurs études de cohortes mettent en évidence une positivité élevée du FR dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade précoce est un élément de mauvais pronostic. Chez certains patients, le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci, plusieurs années avant le début de la PR. De même, on peut retrouver la présence de FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

Cependant, à la phase d'état, le FR est présent dans 70 à 85% des cas. Il n'y a pas de corrélation entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la maladie. Néanmoins, les formes sévères de PR se manifestant par des signes extra-articulaires, sont presque toujours séropositives.

La présence du FR n'est donc ni indispensable, ni suffisante pour affirmer un diagnostic.

⇒ **Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Anti-CCP)**

Une exploration du taux **d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés** est également indispensable. En effet, ceux-ci sont très spécifiques de la PR. On les retrouve dans 36 à 57% des PR ayant un FR positif (type IgM) et dans 6 à 40% des PR séronégatives [4], [7]. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR augmenterait la valeur prédictive par rapport à la détermination d'un test unique. Enfin, comme pour le FR, on a mis en évidence

des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR [1].

⇒ **Anticorps antinucléaires (AAN)**

La recherche des **anticorps antinucléaires** doit être systématique au début de la PR, notamment pour écarter toute maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30% des cas, à un titre généralement faible [1].

Les PR ayant des AAN sont le plus souvent séropositives, et à titre généralement élevé, et s'accompagnent fréquemment de maladies extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la gravité des signes articulaires et la présence d'AAN.

⇒ **Intérêt clinique du typage Human Leucocyte Antigen (HLA) de classe II**

La PR est associée à certains allèles **HLA DRB1*04** et **DRB1*01**. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60% des patients et 20% des témoins, et les allèles DR1 chez environ 30% des malades et 20% des témoins. Du fait de cette très forte représentation dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR, mais a une valeur pronostic [1].

▪ **Liquide synovial**

Pour compléter le diagnostic et écarter une éventuelle arthrite non-inflammatoire, un prélèvement de liquide synovial doit être envisagé. Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du FR dans le liquide synovial, mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang [1].

▪ Histologie synoviale

La biopsie synoviale est un geste médical simple qui se réalise sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart. Elle est généralement utile dans les monoarthrites pour éliminer une origine infectieuse.

Cette biopsie permettra la mise en évidence d'une **synovite** : lésions vasculaires, infiltration lymphocytaire et de polynucléaires et macrophages. Elle se caractérise par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Des nodules lymphoïdes s'organisent en follicules périvasculaires. Il s'y associe une inflammation vasculaire avec néovascularisation et une congestion capillaire [1].

▪ Examen radiologique

Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire [8].



Figure 4. Radiographies de la main, du poignet et de l'avant-pied [9]

Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. On appelle *pannus* l'épaississement de la membrane synoviale. Les lésions apparaissent en général plus tardivement, lorsque le *pannus* aura progressivement détruit les structures articulaires. On

note rarement, l'érosion de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien, qui est néanmoins très évocatrice.



Figure 5. Carpite rhumatoïde débutante, radiographie standard du poignet de face [12]

(1). Pincement radio-carpien débutant et lyse de la styloïde cubitale. (2). Noter également l'atteinte de l'articulation trapézo-métacarpienne.

c. Diagnostic de la PR au stade initial

La nécessité d'une prise en charge précoce de la PR justifie un diagnostic dans les **3 à 6 premiers mois** après le début des symptômes [10]. Le diagnostic d'une PR débutante est cependant difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques évocatrices. Comme nous l'avons souligné précédemment concernant les examens biologiques, la détection du FR reste utile, même si sa spécificité et sa sensibilité sont insuffisantes. Les anticorps anti-CCP sont quant à eux très spécifiques, mais leur sensibilité n'est que de l'ordre de 60%. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel propose d'effectuer la démarche diagnostique en 3 étapes :

- Etape 1 : Reconnaître un rhumatisme inflammatoire pouvant correspondre à une PR (PR « possible ») ; ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de :

⇒ **deux articulations gonflées,**

- ⇒ **un dérouillage matinal de plus de 30 minutes** sur les articulations périphériques,
- ⇒ **une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiens,**
 - Etape 2: Eliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel)
 - Etape 3: rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.

2) Evolution de la PR

a. Evolution générale et hétérogénéité de la PR

La PR, une fois installée, tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion de **poussées évolutives** au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes, tandis que celles déjà intéressées se détériorent. Ces poussées successives sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Le déclenchement des poussées reste mal compris. Cependant, il peut s'agir d'infections intercurrentes, de traumatismes, ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques.

La PR engendre un handicap fonctionnel variable selon les individus. Près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle [11]. Dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. Certaines études ont montré que, après 5 ans d'évolution, les patients atteints de PR perdaient plus de 10% de leurs activités initiales [1].

La PR est une pathologie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides source d'un

handicap fonctionnel important. A l'opposé, la PR peut être bénigne, pouvant soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution.

Des rémissions sont fréquentes au cours de la PR [14]. Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer quelques mois à quelques années. Selon les études, 10 à 25% des patients au maximum entrent en rémission. Ils n'ont plus de douleur, plus d'inflammation articulaire, plus de perturbation biologique et leur maladie paraît éteinte.

D'autres événements peuvent favoriser une rémission, tout particulièrement la grossesse, pendant laquelle une rémission est notée dans plus de 75% des cas dès la fin du premier trimestre, permettant l'arrêt des thérapeutiques. En revanche, classiquement, il existe une reprise évolutive de la maladie en moyenne 6 semaines après l'accouchement, mais parfois très précocement.

b. Manifestations articulaires à la phase d'état

La « Phase d'état » ou « Phase déformante » correspond à l'évolution de la maladie vers une atteinte articulaire.

▪ **Aspects cliniques**

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une **tuméfaction articulaire** avec une infiltration anormale du liquide synovial dans l'articulation ou **hydarthrose**, et parfois un épaissement considérable de la synoviale, et secondairement des lésions ligamentaires et ostéocartilagineuses, ainsi que des **déformations irréversibles**. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions initialement réversibles, se fixent secondairement, entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et souvent inaugurale. Les déformations classiques les plus caractéristiques de la main sont la déviation cubitale des doigts « **en coup de vent** »

(figure 6), la déformation en « **col de cygne** » (figure 7), qui touche plus particulièrement l'index et le médium, la déformation en boutonnière qui est particulièrement fréquente, la déformation « **en maillet** » qui est plus rare et enfin la déformation du pouce.

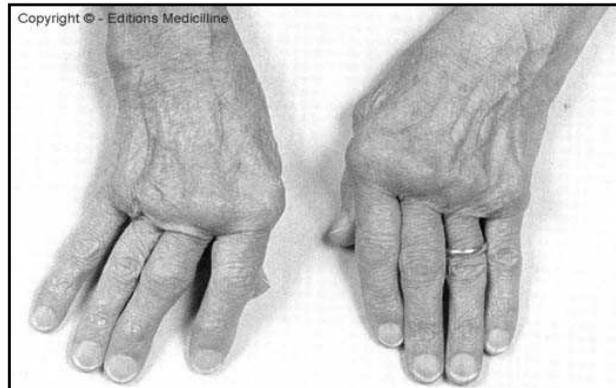


Figure 6. Déformation des mains en "coup de vent"[12]



Figure 7. Déformation de la main en "col de cygne"[13]

L'atteinte des pieds survient chez 90% des patients. Les arthrites métatarsophalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec des luxations plantaires des métatarsiens.

Les autres articulations pouvant être touchées sont principalement : les genoux, les coudes, les épaules ou encore le rachis cervical.

3) Evaluation clinique de la PR

a. Evaluation de l'activité clinique

L'évaluation de l'activité clinique repose sur les **critères de l'ACR 1987** (*American College of Rheumatology*), on parle alors de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70% en fonction de l'importance de cette réponse.

Les critères ACR sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent 3 types de critères [15] :

⇒ **Des critères cliniques :**

- La raideur matinale d'au moins une heure ;
- Une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin) par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles ;
- Une arthrite touchant la main ;
- Une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois. La présence de nodules rhumatoïdes s'ajoute également aux critères cliniques.

⇒ **Un critère biologique** : la présence de facteurs rhumatoïdes à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.

⇒ **Un critère radiologique** : la présence de lésions typiques de la PR sur des radiographies des mains et des poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2% et une spécificité de 89,3%.

L'évaluation de l'activité clinique repose également sur les **critères de l'EULAR** (*European League Against Rheumatism*) basés sur le score d'activité : *Disease Activity Score (DAS)*. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires : 10 métacarpophalangiennes, 8

interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules (figure 8).

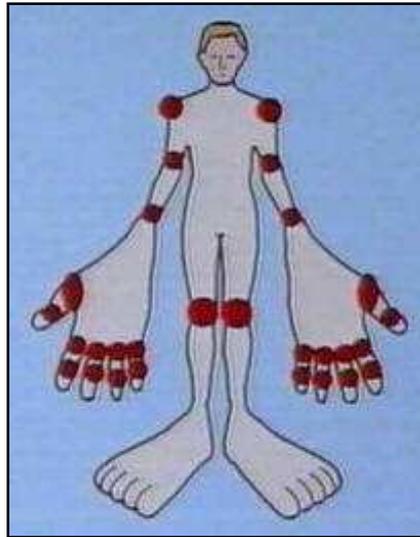


Figure 8. Représentation des 28 sites articulaires intervenant dans le calcul du score DAS 28 [17]

Le score DAS 28 prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique [16].

Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante [5]:

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \times \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

TJC : tender joint count (indice articulaire défini par rapport aux 28 sites articulaires) ; SJC : swollen joint count (nombre de synovites).

Ou

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Définition du niveau d'activité de la maladie avec le DAS 28 :

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

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

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre deux mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit (tableau I) :

Tableau I. Réponse EULAR en fonction du score DAS 28

| DAS 28 à J0 +n jours | Amélioration du DAS par rapport à J0 | | |
|----------------------|--------------------------------------|------------------|---------------|
| | > 1,2 | > 0,6 et < 1,2 | ≤ 0,6 |
| ≤ 3,2 | Bon répondeur | Répondeur modéré | Non répondeur |
| > 3,2 et ≤ 5,1 | Répondeur modéré | Répondeur modéré | Non répondeur |
| > 5,1 | Répondeur modéré | Non répondeur | Non répondeur |

En pratique clinique, les possibilités de traitement et les recommandations de stratégies thérapeutiques actuelles justifient à l'échelon individuel un suivi clinique très régulier basé sur des critères objectifs stricts. Actuellement, on recommande généralement d'utiliser le **DAS28**. Ainsi, les recommandations EULAR stipulent que : « *La surveillance de l'activité de la maladie doit inclure le compte des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient et du médecin, la VS et la CRP. L'activité des arthrites doit être évaluée tous les 1 à 3 mois tant que la rémission n'a pas été obtenue* » [18]

Selon les traitements utilisés, l'efficacité clinique est jugée entre **12 et 24 semaines de traitement**.

- L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR est évaluée sur la **maintenance thérapeutique**, sur la survenue de rémission et sur l'effet structural. Environ 50 à 60% des patients vont répondre initialement à un traitement de fond donné, mais un pourcentage de ces patients, va ensuite l'arrêter pour échappement thérapeutique plus ou moins rapide ou pour effet indésirable. L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR.

L'évolution des traitements à moyen et long termes se jugent surtout sur l'**effet structural**, c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la progression ostéocartilagineuse.

- Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score *health assesment questionnaire* (HAQ) qui est un « autoquestionnaire » rempli par le patient. L'EULAR recommande également un suivi radiographique et fonctionnel strict : « Les lésions structurales doivent être évaluées par radiographie tous les 6 à 12 mois pendant les premières années. L'évaluation fonctionnelle (telle que le HAQ) peut être utilisée en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux » [19].

De nouveaux critères diagnostiques ACR / EULAR de la PR ont été présentés lors du congrès de l'ACR 2009, et ont récemment été publiés [20]. Ces nouveaux critères sont aussi sensibles que ceux publiés en 1987, mais plus spécifiques, avec de meilleures valeurs prédictives positives et négatives. Ils sont plus performants pour prédire un diagnostic de PR à 10 ans.

b. Aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques, surtout pour le suivi des patients. Elle permet en effet d'apprécier la **sévérité de la dégradation articulaire**. Elle doit être effectuée systématiquement dès le début de la maladie, puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (**tous les 6 mois la première année**, puis tous les ans les 3 premières années).

La radiographie pourrait être utile pour poser le diagnostic à la phase de début, mais les signes caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant 6 mois d'évolution. Une radiographie normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic. Par ailleurs, on estime que 30 % des PR auront au moins une érosion visible sur les radiographies au cours des 3 premières années de la maladie [1].

L'évolution radiographique est relativement linéaire, mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie. Les signes élémentaires caractéristiques de la PR comportent, au début, un épaissement des parties molles, une augmentation de la

transparence radiologiques épiphysaire, « l'ostéoporose en bande ». Ensuite, apparaissent des érosions périarticulaires, puis des géodes intraosseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire, qui traduisent la destruction du cartilage. L'association des érosions, des géodes osseuses et du pincement articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères [1].

Les signes débutent généralement aux mains, aux poignets et pieds, et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations [1].

c. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le **caractère systémique** de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires.

Les signes généraux associés à ces manifestations extra-articulaires sont une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement lors des PR sévères en poussées. Les manifestations articulaires que l'on peut rencontrer sont des nodules rhumatoïdes (figure 9), une vascularite rhumatoïde, et des atteintes neuromusculaires, des manifestations hématologiques, des manifestations pleuropulmonaires, des manifestations cardiaques, une atteinte oculaire et oto-rhino-laryngologique, des manifestations dermatologiques, une ostéoporose, un syndrome de Gougerot-Sjögren [1].



Figure 9. Cliché des mains d'une patiente atteinte de PR sévère avec nodules rhumatoïdes [21]

La PR est le plus fréquent et le plus sévère des rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est une maladie pouvant évoluer très rapidement sur le plan structural ; il est donc nécessaire d'initier une prise en charge le plus tôt possible. On estime aujourd'hui, que si un traitement est instauré suffisamment tôt, dès le début de la maladie, on peut réduire l'intensité des poussées et arrêter l'évolution des dégradations articulaires. Mais quels sont les objectifs de cette prise en charge et quels sont les moyens dont dispose le professionnel de santé en 2011 ?

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PR

La prise en charge thérapeutique de la PR a connu de profonds changements au cours des dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition de médicaments de pointe et à l'arrivée des biothérapies, conduisant ainsi à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux.

Il y a quelques années, la PR était encore une maladie destructrice ayant un impact considérable sur la qualité de vie du patient : nombre d'entre eux devaient renoncer à leurs déplacements et activités quotidiennes, conséquence du handicap causé par la maladie.

Depuis l'introduction des sels d'or dans les années 1920, de nombreux traitements ont fait leur apparition, venant étayer l'arsenal thérapeutique dans le traitement de la PR. Parmi les « anciens » médicaments, certains sont encore utilisés comme l'hydroxychloroquine, et d'autres sont tombés dans la désuétude comme les sels d'or. La généralisation de l'utilisation du méthotrexate dans les années 1990 a représenté une avancée considérable dans le traitement de la PR, car les médecins disposaient d'un traitement efficace et il était désormais admis qu'il fallait traiter le plus tôt possible et le plus efficacement possible [23]. Depuis les années 2000, on assiste à l'avènement des biothérapies (figure 10). Il s'agit là d'une véritable révolution dans la prise en charge thérapeutique de la PR, contrairement à d'autres pathologies, comme l'arthrose, qui n'ont pas connu de réelles avancées ces dernières décennies.

Ces nouveaux traitements, sur lesquels nous reviendrons par la suite, permettent à la fois de freiner, voire de stabiliser la destruction articulaire, et sont initiés de plus en plus tôt chez le patient.

Les traitements actuels ne sont néanmoins pas curatifs et nécessitent souvent d'être pris à vie par le patient, même si ce dernier est en phase de « rémission ». Aucun traitement préventif n'est disponible à ce jour.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du patient, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie [10].

La prise en charge est multidisciplinaire et fait appel, autour du rhumatologue et en fonction de chaque patient, du stade évolutif et de la sévérité de la maladie, à différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins généralistes, médecins de rééducation fonctionnelle, chirurgiens orthopédistes, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues, assistantes sociales [10].

La prise en charge du patient passe par plusieurs étapes :

- 1) Etablir le diagnostic
- 2) Evaluer le niveau d'activité de la maladie
- 3) Mesurer l'ampleur des lésions articulaires
- 4) Rechercher des facteurs prédictifs de sévérité
- 5) Etablir un pronostic
- 6) Mettre en place un traitement adapté

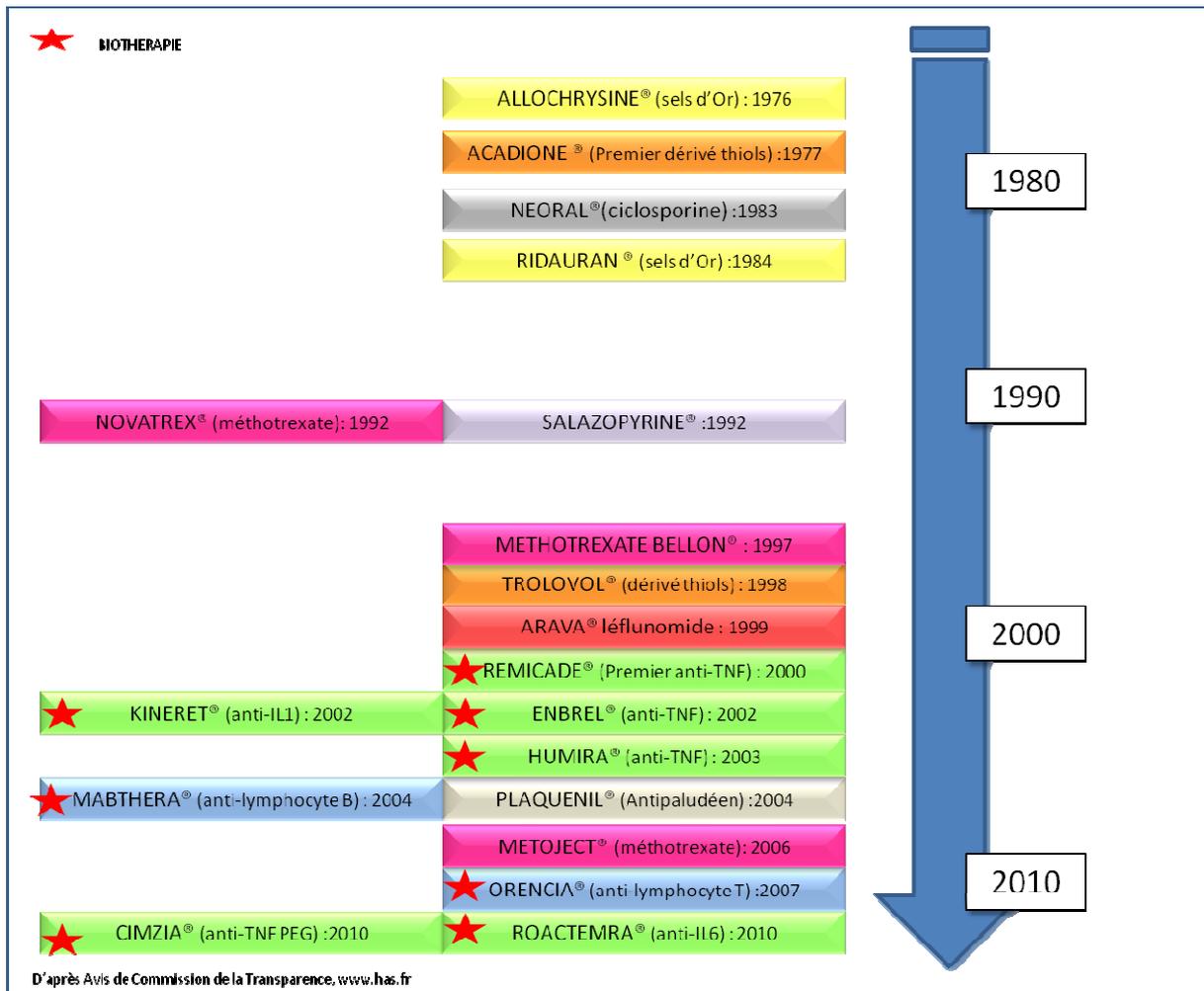


Figure 10. Historique de commercialisation des traitements indiqués dans la PR

1) Prise en charge médicamenteuse

a. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques dans une PR en phase d'état sont d'obtenir [5] :

⇒ un **faible niveau d'activité de la maladie** (par exemple un score de DAS28 inférieur à 3,2) stable dans le temps, et si possible une rémission clinique (tel un score de DAS 28 inférieur à 2,6) stable dans le temps ;

⇒ la **prévention et le contrôle des lésions structurales** (absence de progression des lésions radiologiques existantes ou absence de survenue des nouvelles lésions) ;

⇒ le **contrôle de la douleur, l'amélioration ou la stabilisation du handicap fonctionnel**, la limitation des conséquences psychosociales et la préservation de la qualité de vie du patient et de l'espérance de vie ;

⇒ tout en limitant l'effet délétère des traitements.

Selon la *Haute Autorité de Santé* (HAS) [5], il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible un **traitement de fond** chez un patient ayant une polyarthrite **persistante depuis plus de 6 semaines ou érosive**, car elle est susceptible d'être identifiée comme une PR après avis spécialisé. Le but de ce traitement est d'obtenir :

⇒ une **rémission (DAS28 < 2,6)** ou à défaut, un **contrôle de l'activité de la maladie** (faible niveau d'activité avec **score DAS28 < 3,2**),

⇒ la **prévention des lésions structurales** et du **handicap fonctionnel**,

⇒ la **limitation des conséquences psychosociales**,

⇒ l'amélioration ou la préservation de la **qualité de vie** du patient.

Trois grandes classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de la PR : les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS), les **corticostéroïdes** et les **traitements de fond**, encore appelés « *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* » (DMARD) dont il existe deux groupes : les **traitements de fond conventionnels** et les **biothérapies** [22].

A la différence des traitements de fond, les AINS et les corticostéroïdes sont des **traitements dits « symptomatiques »**.

b. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont généralement prescrits avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces molécules utilisées seules n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur utilisation est recommandée en association avec un traitement de fond. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère, hémorragies, perforation) et rénale (rétention

hydrosodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons [22].

c. Corticothérapie générale

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est une puissante stratégie anti-inflammatoire, très souvent prescrite au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son utilisation est limitée par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, diabète [22].

d. Les traitements de fond conventionnels ou classiques

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes mais leur capacité à réduire ou arrêter la progression structurale reste controversée.

⇒ L'**hydroxychloroquine** (PLAQUENIL[®]) a une efficacité modeste et une faible toxicité (le risque de rétinopathie impose une surveillance ophtalmologique régulière) ; ce traitement est volontiers utilisé au début de la maladie, souvent associé à d'autres traitements de fond.

⇒ La **sulfasalazine** (SALAZOPYRINE[®]) a également une efficacité modeste et des effets indésirables potentiels hématologiques et hépatiques. Les sels d'or ont été utilisés depuis les années 1920, mais leur mauvais rapport bénéfice/risque a conduit à un quasi-abandon de leur prescription.

⇒ La **ciclosporine** (SANDIMMUN[®], NEORAL[®]) et l'**azathioprine** (IMUREL[®]) ne sont encore légitimes qu'en association de traitement de fond, chez les patients ne pouvant bénéficier de biothérapie.

⇒ Le **méthotrexate** (MTX) à faible dose hebdomadaire est utilisé dans la PR, à une posologie variant de 7,5 mg à 25 mg par semaine [22]. Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR (« Gold Standard ») à l'échelon mondial [78]. De nombreuses études ont démontré son efficacité dans la PR, sur les symptômes biologiques et cliniques de la maladie. Il est utilisé en monothérapie au début de la maladie, puis en

association aux autres traitements de fond conventionnels et aux biothérapies en cas d'efficacité insuffisante.

⇒ Le **léflunomide** (LEF) (ARAVA[®]) possède une efficacité comparable au MTX sur les signes et les symptômes de la PR. Les patientes doivent être informées de la nécessité d'une contraception et des effets secondaires potentiels : troubles digestifs, toxicité hépatique, hypertension artérielle, amaigrissement, neuropathie périphérique, alopecie [22].

e. Les biothérapies

Ces médicaments, auxquels sont consacrées les parties II et III de cet exposé, sont issus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR. Ce sont des molécules synthétiques, dirigées contre une **cible spécifique** de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'**anticorps monoclonaux**, ou de **protéines de fusion**, capables de détruire ou de neutraliser une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation. On distingue deux classes de biothérapies : les **anti-cytokiniques** dont font partie les anti-TNF α et les **traitements à visée cellulaire**.

f. Les recommandations

- Les recommandations nationales dans la prise en charge de la PR, actuellement en vigueur sont celles de la *Haute Autorité de Santé* et ont été publiées en 2007 [5]. (Voir **Annexe I : « synthèse de l'ensemble des recommandations de la HAS dans la PR, 2007 »**)

- En première intention, et en l'absence de contre-indication, il est recommandé de débiter le traitement de fond par le **méthotrexate**. La posologie initiale est au minimum de 10 mg/semaine à adapter à l'indice de masse corporelle (IMC) et à la fonction rénale. Une augmentation de dose doit être mise en œuvre en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique évaluée par le **calcul du score de DAS28** toutes les **4 à 8 semaines**.

- D'autres traitements de fond peuvent être proposés en alternative : le léflunomide à la posologie de 20 mg/jour (sans dose de charge) ou la sulfasalazine à la posologie initiale de

1 g/jour, en augmentant par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 g/jour. Ces trois molécules ont démontré un effet structural dans la PR en phase d'état mais pas en phase débutante. L'existence initiale de signes de sévérité (par exemple des lésions structurales) peut faire envisager, en première intention, un traitement plus intensif tel que :

⇒ une **biothérapie par anti-TNF α** , de préférence en association au MTX

⇒ une association de traitements de fond, par exemple une trithérapie associant MTX, sulfasalazine et hydrochloroquine, avec une corticothérapie.

- En cas d'échec (inefficacité ou intolérance) à un premier traitement de fond, le choix du traitement de deuxième intention repose principalement sur le niveau d'activité et de sévérité de la maladie et sur les caractéristiques (âge, comorbidité) et souhaits du patient.

- Un traitement de deuxième intention peut être soit :

1. Un **deuxième traitement de fond classique utilisé en monothérapie**, si le MTX a été utilisé en première intention, il est recommandé de proposer un traitement de fond ayant démontré une efficacité structurale : le léflunomide (20 mg/j), sans dose de charge, ou la sulfasalazine à la posologie initiale de 1 mg/j, en augmentant par palliers hebdomadaires jusqu'à la dose de 2 g à 3 g/jour. Si le MTX n'a pas été utilisé en première intention, il est recommandé de l'envisager. Si d'autres traitements de fond classiques peuvent être envisagés en deuxième intention dans certains cas particuliers comme par exemple pour les formes de PR sans signes de sévérité: **hydrochloroquine**, ou par exemple en cas de contre-indication aux autres traitements : on prescrira alors des **sels d'or**, de la **ciclosporine**, ou de **l'azathioprine**.

2. **Une biothérapie par un anti-TNF α** de préférence en association au MTX ou à un autre traitement de fond classique, ou en monothérapie (en cas d'intolérance au traitement de fond classique) ;

3. **Une association de traitements de fond conventionnels** en cas de contre-indication ou de non-indication aux anti-TNF α .

En cas d'intolérance à un anti-TNF α , la reprise ou le changement d'un anti-TNF α ou la modification de stratégie thérapeutique doit être discutée en fonction de la nature de l'effet indésirable.

En cas d'insuffisance de réponse ou d'échappement secondaire à un anti-TNF α :

⇒ le **remplacement par un autre anti-TNF α** est recommandé ;

⇒ une **autre biothérapie (abatacept ou rituximab)** peut être proposée en l'absence de contre-indication. Cependant en 2007, il était proposé de débiter l'un de ces deux traitements en cas de contre-indication ou d'échec de deux anti-TNF α .

⇒ Il n'y a pas de données permettant de recommander le retour à un traitement de fond classique.

La stratégie thérapeutique préconise une **réévaluation régulière du traitement** et une **surveillance des effets indésirables**.

Les recommandations internationales sont régies par l'EULAR. Les dernières *recommandations EULAR* [19] en date ont été publiées en 2010.

2) L'information du patient

L'information du patient est fondamentale dans les maladies chroniques et particulièrement dans la PR. L'information doit être adaptée à chaque patient et varie en fonction du stade évolutif. Elle est très importante dès le début de la maladie et est adaptée ensuite en fonction de l'évolutivité et du vécu du patient de sa maladie.

Cette information est tout d'abord technique portant sur la maladie et son traitement. Concernant la maladie, il faut être prêt à répondre aux questions des patients qui ont actuellement accès à différents moyens d'information. Il faut également pouvoir expliquer ce que l'on sait de l'origine et de l'évolution potentielle.

Il est capital d'expliquer les différentes possibilités thérapeutiques disponibles, les effets secondaires et la surveillance des médicaments, l'intérêt de la rééducation, des appareillages, des possibilités chirurgicales. L'information est également d'ordre psychologique, visant à dédramatiser la maladie et aider le patient et son entourage à gérer la PR. Il faut limiter les interdits et maintenir autant que possible les loisirs, l'activité professionnelle, l'insertion sociale en général, ce qui constituera souvent un appoint psychologique fondamental. Des informations sociales sont également très utiles. Elles sont au mieux données par l'assistante sociale et, là aussi, adaptées à chaque patient. Enfin, on informe le patient de l'existence d'associations de malades (*Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde [ANDAR]*¹, *Association Française des Polyarthritiques [AFP]*²). Ces associations jouent un rôle important dans l'information qu'elles peuvent diffuser [10].

Dans cette démarche d'éducation thérapeutique, qui vise à informer et sensibiliser le patient sur son traitement et sa maladie, plusieurs protagonistes entrent en jeu. Les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique, mais aussi le patient lui-même sont des acteurs essentiels dont le rôle tend à se renforcer au sein du système de santé.

Le schéma ci-après (figure 11), synthétise les missions des différents acteurs de santé interagissant avec le patient sous biothérapie. Le rôle d'éducation thérapeutique s'applique à la majorité de l'équipe soignante. Cette information doit avoir lieu de préférence de manière individuelle, afin de rassurer le patient et son entourage. Un patient informé sera plus préparé pour suivre son traitement.

L'administration des traitements, et particulièrement les biothérapies, nécessite une sensibilisation préalable du patient, notamment pour une auto-administration sous-cutanée.

¹ <http://www.polyarthrite-andar.com/>

² <http://www.polyarthrite.org/>

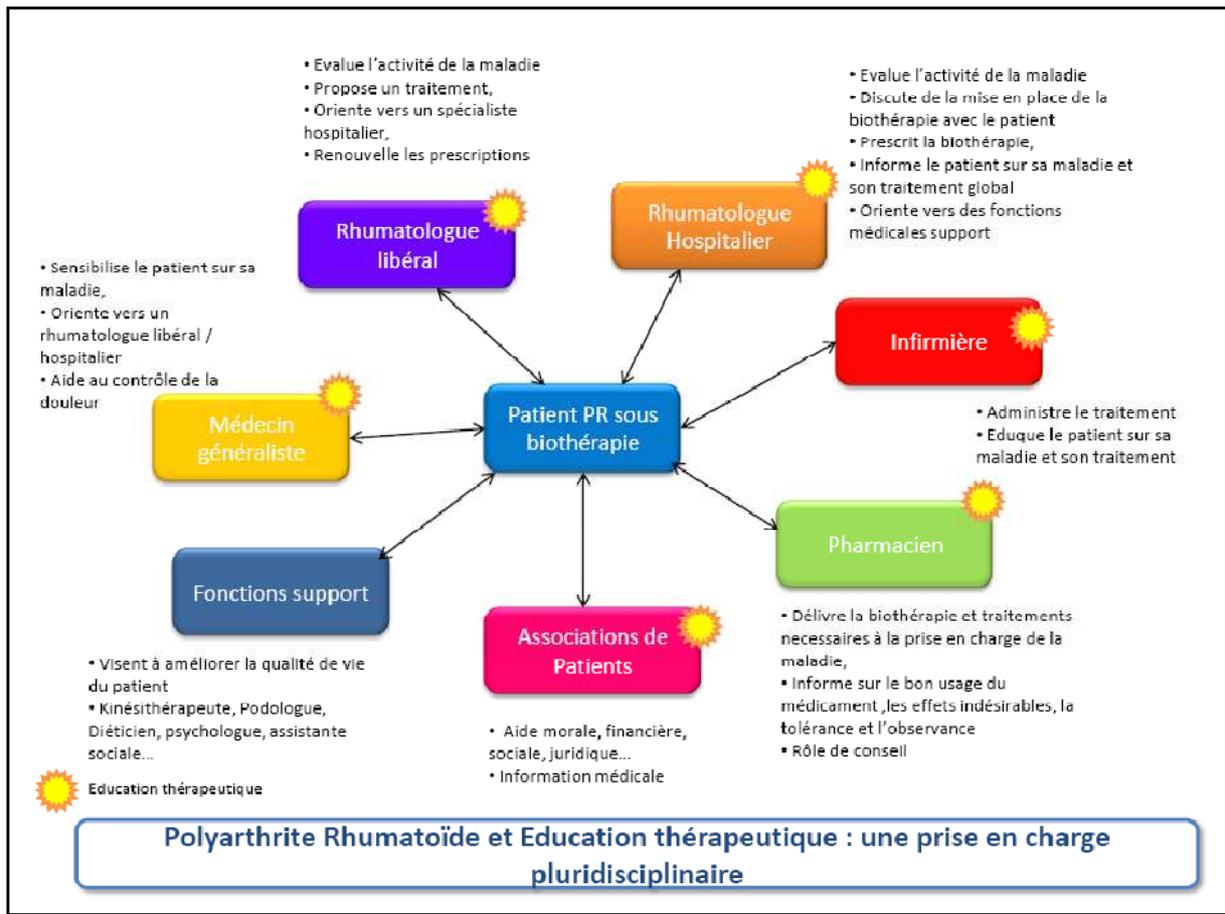


Figure 11. Prise en charge pluridisciplinaire de la PR

De même, une connaissance des effets indésirables et une sensibilisation sur l'importance de l'observance est capitale. Ce sont des traitements coûteux dont l'efficacité est remarquable mais qui ne doivent pas être pris avec légèreté.

Il est capital de responsabiliser le patient dans la prise en charge de sa maladie, et pour ce faire, de nombreux programmes d'éducation thérapeutique sont développés par les laboratoires pharmaceutiques. Ces programmes visent bien sûr le patient, mais de manière intermédiaire le médecin, créant ainsi une aide à la pratique médicale.

Parmi les programmes d'éducation thérapeutique développés, on peut citer à titre d'exemple :

- Un carnet de suivi pour le patient.
- Une borne tactile installée dans la salle d'attente, sur laquelle le patient répond à une série de questions sur ses difficultés dans la réalisation d'activités au quotidien. Cela permet ensuite de discuter avec le médecin des problèmes rencontrés au quotidien, lors de la consultation.
- Des brochures à thème autour de la PR :

Une série de dépliants, abordant un thème autour de la PR, et donnant des conseils comme par exemple PR et grossesse, PR et tabac, PR et sexualité.

L'information du patient prend également en considération l'évolution des médias à destination du patient. Sept Français sur dix (71%) consultent internet pour obtenir des informations en matière de santé : la pratique est répandue. Les deux tiers des Français (65%) ont déjà consulté Internet pour en savoir plus sur une maladie ou ses symptômes, quatre sur dix (42%) l'ont déjà fait pour obtenir des informations concernant un médicament, un traitement médical, ou des conseils pratiques pour rester en bonne santé, un peu plus d'une personne sur trois (37%) y recherche encore des témoignages d'autres patients, 15% sont en quête de l'avis d'un médecin. La recherche d'informations est le plus souvent motivée par la curiosité et l'envie d'en savoir plus sur une maladie.

Un peu plus de la moitié (53%) des personnes qui consultent les sites d'information médicale souhaitent s'informer sur une maladie, des symptômes, un diagnostic qui les concernent elles ou leurs proches. Un tiers (37%) déclare le faire par simple curiosité, pour se renseigner sur des maladies ou des problèmes de santé qui les intéressent, 23% d'entre eux le font pour mieux comprendre le diagnostic du médecin, 20% d'entre eux recherchent des témoignages de personnes souffrant des mêmes symptômes qu'eux, et 17% d'entre eux le font pour être capable de poser des questions précises à leur médecin avant d'aller le voir. Seules 9% des

recherches effectuées sur Internet ont pour objectif de vérifier l'exactitude du diagnostic du médecin [24].

Dans le contexte de la PR, on trouve en effet sur internet, nombre d'informations tant sur la maladie en elle-même (symptômes, témoignages) que sur les traitements. Le médecin se retrouve donc très souvent face à un patient qui connaît parfaitement sa maladie avec les risques qu'elle peut engendrer, les symptômes et l'évolution, mais également les différents traitements disponibles.

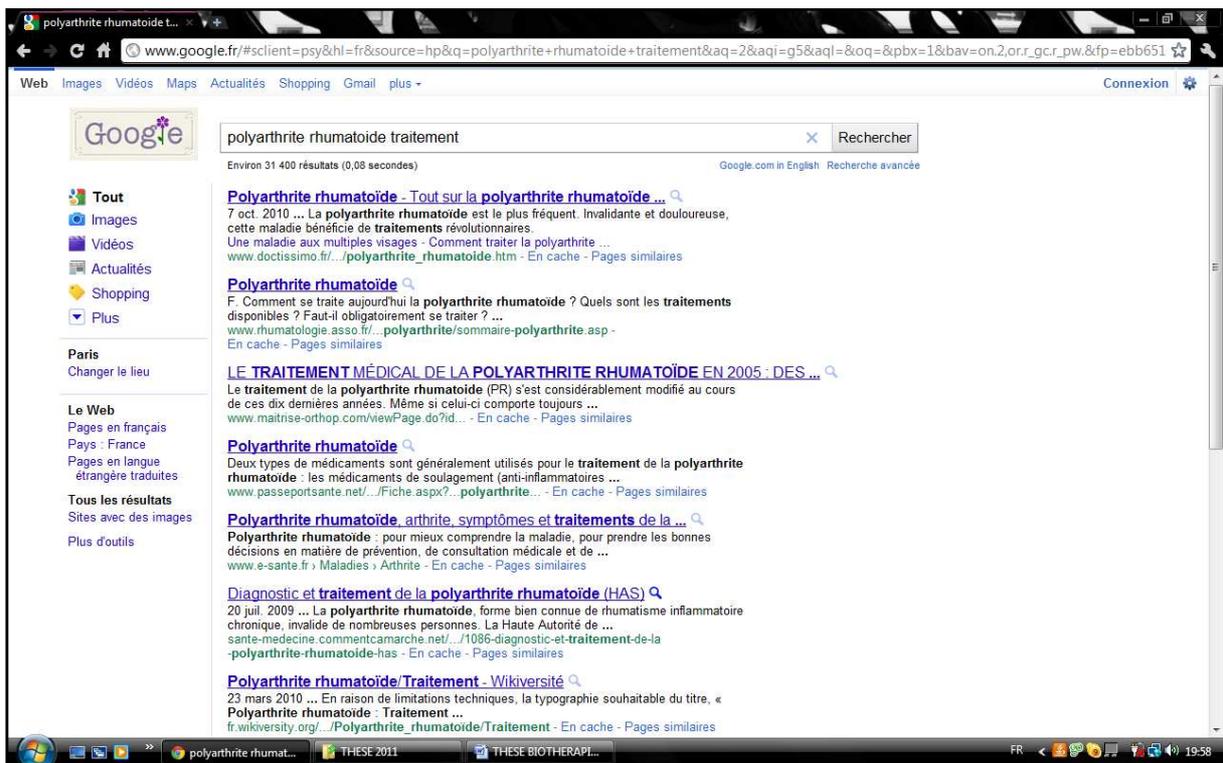


Figure 12. Résultat d'une recherche GOOGLE sur le thème de la PR

Le patient consulte en particulier des forums, sur lesquels les internautes peuvent témoigner et échanger sur un sujet commun comme la PR.

Bien que ces nouveaux médias représentent un vecteur d'information non négligeable pour le patient, certaines informations peuvent être erronées puisque, de manière générale elles ne sont pas toujours contrôlées.

Il est donc du ressort de l'industrie pharmaceutique, des professionnels de santé ou encore des associations de patients de diffuser, par l'intermédiaire de différents canaux de communication, des informations pertinentes à destination des internautes.

⇒ **Exemple d'un blog dédié à la polyarthrite rhumatoïde : « Polyarthrite 2.0 » [25] :**

« Polyarthrite 2.0 » est un blog (Figure 13) sur le thème de la polyarthrite rhumatoïde publié par les laboratoires ROCHE et CHUGAI, qui assurent la co-promotion du ROACTEMRA®. Il a pour but d'apporter des informations au patient pour mieux appréhender sa maladie. Il est destiné à toute personne intéressée par la polyarthrite rhumatoïde : patients, entourage, et grand public en général.

Le blog traite par exemple des sujets suivants :

- La polyarthrite rhumatoïde et la santé au quotidien
- La physiopathologie
- La vie avec les autres
- Les bons plans « bien-être »
- La gestion de la fatigue
- La beauté, le corps et l'estime de soi lorsque l'on est atteint de polyarthrite rhumatoïde
- Les loisirs et la polyarthrite rhumatoïde (par exemple sport ou musique)
- Les événements autour de la polyarthrite rhumatoïde



Figure 13 . "Polyarthrite 2.0" : un blog dédié à la PR [25]

3) Prise en charge non pharmacologique

La prise en charge non pharmacologique a pour objectif de restreindre les conséquences de la maladie et non d'en réduire l'activité. Il peut s'agir de la **kinésithérapie**, de l'**ergothérapie**, de la **réadaptation**, ou encore une **éducation thérapeutique** du patient. Suivant le degré de sévérité de la maladie, un soutien psychologique est recommandé. En effet, la PR a une incidence considérable sur le psychisme du patient : la limitation des activités quotidienne et professionnelles, les déformations et les douleurs, ont pour conséquence une dégradation importante de l'image de soi. Cette dévalorisation est souvent corrélée à la sévérité de la maladie [10].

Certaines interventions comme la diététique ou l'acupuncture peuvent également favoriser la qualité de vie du patient.

La réadaptation fonctionnelle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie. Elle permet de limiter ou de prévenir les déformations, d'entretenir ou d'améliorer la trophicité musculaire, la mobilité articulaire et de lutter contre l'enraidissement. Elle agit sur l'équilibre psychologique du patient et facilite son insertion sociale. Elle est réalisée par des équipes de kinésithérapeutes et d'ergothérapeutes spécialisées [10] .

Parmi la réadaptation fonctionnelle on distingue :

⇒ **L'éducation thérapeutique**, dont les principes généraux sont le maintien du mouvement, une vie aussi normale que possible, la poursuite de l'activité professionnelle, la réduction des interdits. L'éducation gestuelle est importante : le patient doit connaître les gestes à éviter ou les modifications qu'il doit apporter dans ses prises afin de protéger les articulations. Dans les formes évoluées de PR, des aides techniques peuvent être proposées mais leur utilisation doit être très parcimonieuse. Certaines aides techniques compensent un manque de force et peuvent s'avérer utiles : c'est le cas de l'ouvre-robinet ou de l'ouvre cocotte-minute par exemple.

⇒ Les **appareillages** de repos jouent un rôle intéressant pour l'antalgie et la prévention de certaines attitudes vicieuses et des déformations. On conseille au patient de les utiliser durant la nuit et quelques heures dans la journée, surtout au moment des poussées. Il s'agit d'appareillages amovibles confectionnés sur mesure par des kinésithérapeutes ou des ergothérapeutes pour les mains, les genoux, et les chevilles. On peut également confectionner des orthèses de corrections et des appareillages de travail dans certains cas. Pour les pieds un chaussage spécialisé peut être envisagé, faisant intervenir le rhumatologue et le podologue. Les aides de marche sont à éviter car elles peuvent décompenser la fonction des membres supérieurs.

⇒ La **rééducation** doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos. Les séances sont réalisées par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Avec l'avènement des nouveaux traitements, très efficaces, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie [10].

4) Les traitements chirurgicaux

La chirurgie vient compléter une prise en charge par les traitements médicamenteux dans le cas de PR actives et évoluées [5]. Elle fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défailante et à apporter l'indolence [78]. Ses objectifs sont les suivants [5] :

- ⇒ le contrôle de la douleur ;
- ⇒ l'amélioration de la fonction articulaire et la réduction de handicap fonctionnel ;
- ⇒ la prévention des ruptures tendineuses ou des désaxations articulaires.

Les techniques proposées sont les synovectomies, les arthroplasties prothétiques et les arthroèses.

5) Autres traitements envisageables

Des **traitements locaux** peuvent être mis en place [5]:

- ⇒ Les injections intra-articulaires de corticoïdes, recommandées en cas d'inflammation persistante, mono ou oligoarticulaires afin de contrôler l'inflammation locale,
- ⇒ Les injections péri-articulaires dans le cas d'inflammation persistante,

⇒ Les synoviorthèses, qui consistent en l'injection intra-articulaire d'un isotope sous contrôle scopique. Cette technique est proposée après échec d'au moins une infiltration intra-articulaire de corticoïdes en cas d'inflammation articulaire persistante (au moins 3 mois).

Les professionnels de santé disposent aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique relativement riche dans la prise en charge de la PR, offrant plusieurs alternatives permettant d'atteindre les objectifs thérapeutiques et plus particulièrement une rémission clinique. Il est aussi primordial d'accompagner le patient et de l'impliquer dans la prise en charge de sa maladie : en effet, certains traitements, comme les traitements biologiques, sont des traitements lourds (mode d'administration, effets indésirables sévères) pouvant parfois avoir un impact notable sur l'observance du patient.

PARTIE II : Les BIOTHERAPIES, traitements de nouvelle génération de la PR

I. LES BIOTHERAPIES INDIQUEES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET LEURS CIBLES

Au cours des vingt dernières années, les connaissances immunopathologiques ont connu des progrès considérables dans la PR, ouvrant actuellement des perspectives fascinantes et très variées [26]. A partir de ces progrès fondamentaux, les inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique importante.

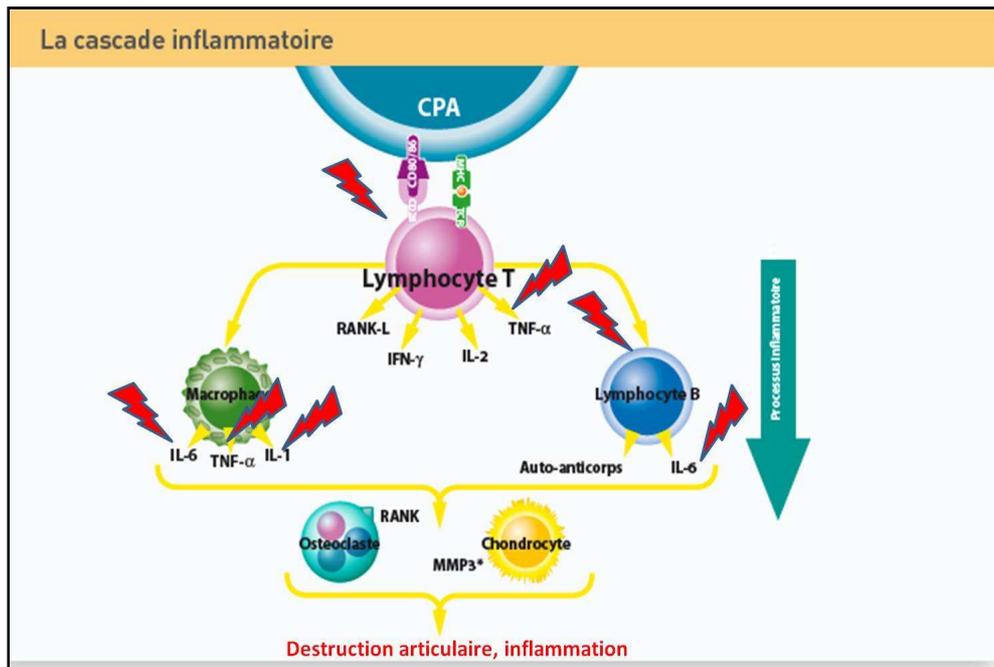
1) Les cibles

La prise en charge médicale de la PR repose sur l'utilisation d'agents thérapeutiques agissant sur différentes cibles de la cascade immunitaire afin d'éviter une dégradation articulaire.

Aux traitements de fond classiques s'ajoutent les biothérapies classées suivant leur action.

On distingue actuellement deux grandes classes de traitement :

- ⇒ les **inhibiteurs de cytokines**, dont font partie les anti-TNF α et
- ⇒ les **traitements à visée cellulaire** (lymphocyte B et T).



D'après Choy EH et Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16

Figure 14. Les cibles des biotherapies dans la cascade inflammatoire

a. Ciblage moléculaire : les cytokines

Trois classes de traitements anti-cytokiniques ont leur place sur le marché de la polyarthrite rhumatoïde en 2011 :

⇒ **Les Antagonistes des récepteurs au TNF α (Anti-TNF α)**, qui ont pour but de diminuer la production de TNF α , le neutraliser après sa production ou encore bloquer ses cibles [27], [28].

Le TNF α fait partie, au même titre que l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6 ou l'IL-8, des **cytokines à action pro-inflammatoire**. Les cellules sécrétrices du TNF α sont essentiellement les macrophages, mais également les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, voire les lymphocytes B ou T [10].

L'action biologique du TNF α et l'activation de la cellule cible nécessitent la liaison de la cytokine avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75. Ces récepteurs membranaires

existent également à l'état soluble et sont actuellement considérés comme des inhibiteurs naturels du TNF α dont ils peuvent diminuer la biodisponibilité en se complexant avec lui.

Le TNF α joue un rôle important pour le développement du système immunitaire, l'organisation morphologique de la rate et des ganglions lymphatiques et la régulation lymphocytaire B et T. Il joue un rôle dans la prévention des infections et a de multiples propriétés immunomodulantes et pro-inflammatoires. C'est un médiateur précoce de l'inflammation avec des effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles. Ainsi, le TNF α augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, stimule l'angiogénèse et a une action pro-coagulante, en diminuant la thrombomoduline. Il active les lymphocytes T, les neutrophiles et les macrophages. Il induit la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des thrombocytes. A ce niveau, il favorise, dans l'articulation, la constitution du pannus synovial et la sécrétion par ces cellules d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os [10].

Il peut agir également sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. Le TNF α induit également la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1, l'IL-6, le *Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), l'IL8. Il agit en synergie avec l'IL1 sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire [10].

Le TNF α peut également induire la synthèse de chémokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique ou les ions superoxydes. A l'état physiologique, le TNF α est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNF α qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13. Une rupture de la balance de cet équilibre peut entraîner des processus pathologiques [10].

A travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et anti-tumorale, l'hématopoïèse, l'apoptose [10].

⇒ **Les Antagonistes recombinant des récepteurs de l'IL-1** (Anti-IL-1) qui réduisent l'expression de l'interleukine 1 [29]. L'IL-1 est produite essentiellement par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T et B activés, et les cellules endothéliales [27], [28]. C'est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production de COX-2 et d'IL-6 ainsi que la production d'anticorps [28]. L'IL-1 agit également comme facteur angiogénique [28].

⇒ **Les Antagonistes recombinant des récepteurs de l'IL-6** [30]. L'IL-6 est produite par les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les fibroblastes synoviaux [27]. Elle induit la production d'anticorps par les lymphocytes B et active les lymphocytes T, les macrophages et les ostéoclastes [31]. Elle pourrait prévenir la réaction inflammatoire et les lésions articulaires [30].

b. Ciblage cellulaire : les lymphocytes

D'autres traitements ont une action plus large, sur des cellules intervenant dans la cascade inflammatoire comme les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Ces traitements à visée cellulaire agissent soit par :

- ⇒ **Déplétion des lymphocytes B** [31]
- ⇒ **Modulation de la co-stimulation du lymphocyte T**

2) Les thérapies inhibitrices de cytokines

a. Les Anti TNF α

De nombreuses molécules sont capables de moduler de manière non-spécifique le TNF α , telles que le thalidomide, la pentoxifylline, voire les corticoïdes ou le MTX. Les développements thérapeutiques actuels utilisent cependant des molécules spécifiques qui sont soit des anticorps monoclonaux anti-TNF α soit des récepteurs solubles de la cytokine [10]. Les années 2000 représentent l'avènement des anti-TNF qui sont venus révolutionner le traitement de la PR. Aujourd'hui, cinq anti-TNF α sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique, et un sixième est sur le point d'être commercialisé en France. Quelles sont les propriétés de cette classe thérapeutique ? Pour quelles raisons la classe des anti-TNF α reste de loin la plus prescrite ?

⇒ Infliximab

L'infliximab (REMICADE®) est un anticorps chimérique anti-TNF α , IgG1 ayant une forte affinité pour le TNF α trimérique et dont la demi-vie est de 8 - 9,5 jours.

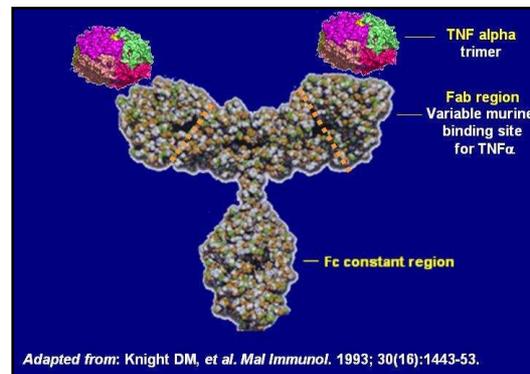


Figure 15. Structure 3D de l'infliximab [32]

REMICADE® se présente sous la forme d'un flacon de 100 mg, contenant une poudre lyophilisée à reconstituer pour administration par voie intra-veineuse.

L'infliximab s'administre à la dose de **3 mg/kg** aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. En cas de réponse inadéquate ou d'absence de réponse une augmentation par

palier de 1,5 mg/kg (max de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines ou 3 mg/kg toutes les 4 semaines) est envisageable [24].



Figure 16. Présentation de REMICADE [33]

REMICADE® possède plusieurs indications, parmi celles-ci : la rectocolite hémorragique, le psoriasis ou encore la maladie de Crohn. Dans la PR, il est indiqué en association avec le MTX chez les patients atteints de PR active lorsque la réponse aux DMARDs (dont le MTX) est inappropriée ou chez les patients non traités auparavant par MTX ni autres DMARDs, pour la réduction des signes et des symptômes mais aussi une amélioration des capacités fonctionnelles. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le MTX [24].

⇒ **Adalimumab**

L'adalimumab ou *anticorps monoclonal D2E7 (HUMIRA®)* est un anticorps totalement humanisé qui agit par blocage de la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface (TNF p55 et p75).

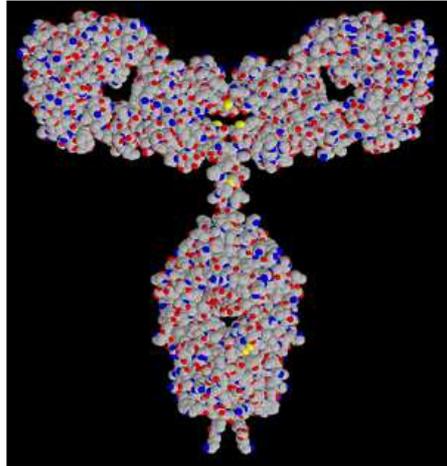


Figure 17. Représentation moléculaire de la structure de l'Adalimumab [35]

Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé en injection sous-cutanée (40 mg toutes les deux semaines) en association au MTX ou en monothérapie. L'adalimumab est indiqué chez les patients ayant une PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate.



Figure 18. Présentation HUMIRA forme sous-cutanée [36]

L'adalimumab a fait l'objet d'un large développement clinique dans la PR comportant des études de phase II en monothérapie ou en association avec le MTX et quatre études pivots de phase III comportant une étude en monothérapie, deux études en association avec le MTX chez les répondeurs partiels au MTX et, a été également réalisée, une étude dans les PR

récentes naïves de MTX et un observatoire, étude en pratique quotidienne sur 5 ans (étude ReACT et ReAlise).

⇒ **Certolizumab**

Le certolizumab ou CDP 870, est un nouvel agent anti-TNF commercialisé sous le nom de CIMZIA®. Grâce à l'obtention de son AMM en 2010 en France, c'est actuellement le dernier anti-TNF ayant fait son apparition sur le marché de la PR.

Il s'agit d'un fragment Fab humanisé spécifique du TNF α qui est lié à deux molécules de polyéthylène-glycol (PEG) [10].

La PEGylation, fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente, retarde l'élimination de ces molécules de la circulation sanguine par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées [38].



Figure 19. Structure du certolizumab [37]

Le certolizumab, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée [38].



Figure 20. Présentation de CIMZIA [39]

CIMZIA® se présente sous forme d'injections sous cutanées. La dose initiale recommandée de CIMZIA® pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines. Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par CIMZIA® [38].

⇒ **Etanercept**

L'étanercept (ENBREL®) est une protéine de fusion comportant d'une part un fragment Fc d'une IgG humaine et d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF α ; sa demi-vie est de 70 heures.

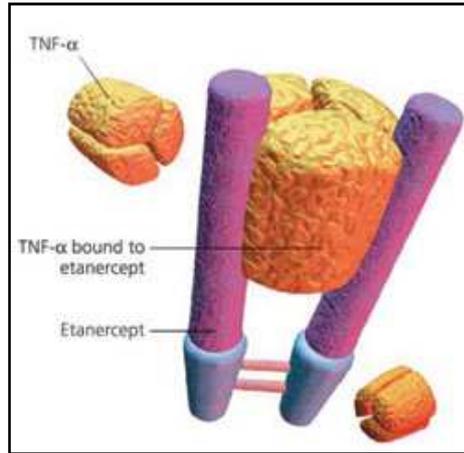


Figure 21. Représentation structurale de l'éтанercept [40]

ENBREL® est indiqué dans de nombreuses indications comme la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique ou encore la maladie de Crohn. Dans la PR, il est indiqué chez les patients atteints d'une PR active en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX et chez ceux ayant une PR active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX [41].



Figure 22. Présentation d'ENBREL [42]

ENBREL® s'administre en injection sous-cutanée à 25 mg 2 fois par semaine, en monothérapie ou en association au MTX. C'est actuellement la biothérapie la plus utilisée dans la PR [41].

⇒ **Golimumab**

Le golimumab ou CNTO148 (SIMPONI®), est un anticorps monoclonal humanisé, dont l'AMM a été approuvée par l'EMA (European Medicines Agency). Sa commercialisation en France est prévue pour le début de l'année 2012.



Figure 23. Présentation de SIMPONI (USA) [33]

SIMPONI® en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate. Il s'administre en injection sous-cutanée mensuelle, à la dose de 50 mg.

b. Effets indésirables des traitements Anti-TNF α [10]

⇒ **Effets locaux**

Les réactions locales concernent tous les anti-TNF administrés par voie sous-cutanée. Elles sont fréquentes (10 à 50%) et se traduisent par des *douleurs*, un *prurit*, une *rougeur*, voire un hématome au point d'injection. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament.

⇒ **Effets généraux**

Ces effets généraux se voient essentiellement avec l'infliximab, au moment ou dans les deux heures suivant la perfusion. Il peut s'agir de *céphalées*, de *fièvre*, de *frissons*, de *nausées*, de réactions *vagales*, de *prurit*, d'*urticaire*, de réactions *cardiopulmonaires*. Ces manifestations surviennent le plus souvent lors de l'une des 3 premières perfusions. Elles imposent rarement l'arrêt du traitement.

⇒ Infections

Le TNF α joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux, les complications infectieuses représentent une complication légitime au cours du traitement de la PR par un traitement anti-TNF α . L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments du bilan préthérapeutique et de surveillance des anti-TNF α et peut également représenter un facteur limitant de leur utilisation. La fréquence de ces infections est relativement faible mais, peuvent être particulièrement sévère lorsqu'elles surviennent et mettre en jeu le pronostic vital. Il faut craindre surtout le risque de complications bactériennes graves. Il peut également s'agir d'infections virales ou mycosiques sévères ou encore d'infections opportunistes.

⇒ Néoplasies

Le TNF α ayant un rôle dans la surveillance anti-tumorale, on peut craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes lymphoprolifératifs. Concernant les cancers solides, les données sont assez rassurantes puisqu'après quelques années d'utilisation, aucune étude n'a permis de démontrer formellement le risque d'induction ou de réactivation de cancer solide avec les différentes molécules anti-TNF sur le marché.

Il existe d'autres effets indésirables tels qu'une immunogénicité et auto-immunité avec l'apparition possible d'auto-anticorps, un risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive, une augmentation des transaminases, une leucopénie ou une thrombopénie, ou encore des vascularites cutanées.

c. Antagonistes des récepteurs de l'IL-1 et de l'IL-6

En plus des anti-TNF α , on distingue parmi les traitements anti-cytokiniques, deux inhibiteurs d'interleukines : **l'anti-IL-1** et **l'anti-IL-6**.

L'**anakinra** (KINERET®) est un antagoniste du récepteur à l'IL-1. Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire à l'adulte. Il s'emploie sous forme d'injections sous-cutanées à 100 mg/j. Ce produit reste cependant le moins utilisé [10].



Figure 24. Présentation de KINERET [43]

Le **tocilizumab** (RoACTEMRA®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine.

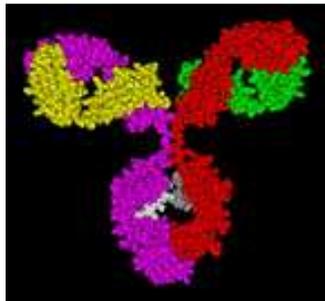


Figure 25. Structure 3D du tocilizumab [44]

Il s'agit du premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique ayant pour cible l'interleukine-6, indiqué dans le traitement de la PR. ROACTEMRA® est indiqué, en association au méthotrexate (MTX), pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée [68].



Figure 26. Présentation de ROACTEMRA [46]

ROACTEMRA® s'administre en perfusion intra-veineuse de 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

3) Les traitements à visée cellulaire

A la différence des traitements anti-cytokiniques, il existe des traitements de nouvelle génération agissant sur des cellules immunitaires comme les lymphocytes. Deux biothérapies agissant selon ce mode d'action sont actuellement disponibles :

- ⇒ L'**abatcept** ORENCIA®, protéine de fusion ciblant le lymphocyte T ;
- ⇒ Le **rituximab** MABTHERA®, anticorps monoclonal ciblant le lymphocyte B.

L'**abatcept** (ORENCIA®) ou CTLA4-Ig, est une protéine de fusion inhibitrice des voies de co-stimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et le lymphocyte T [10]. Par son action en amont de la cascade inflammatoire, ORENCIA® réduit en aval les taux sériques des marqueurs de l'inflammation tels que le TNF α , l'IL-6 et la protéine C-réactive, les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP3), à l'origine de la destruction du cartilage et du remodelage tissulaire [47].

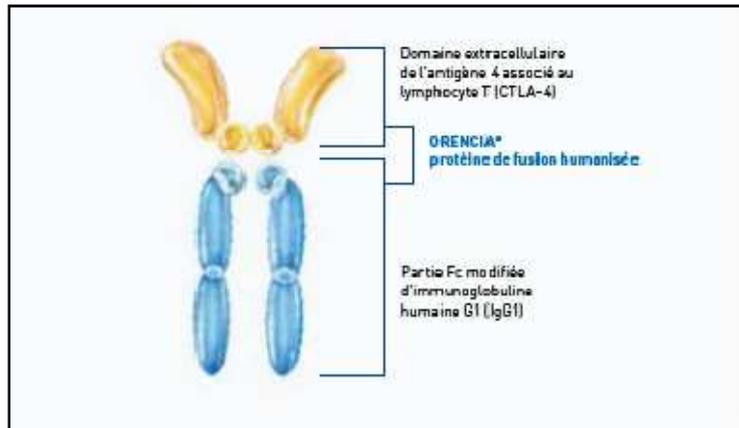


Figure 27. Structure de l'abatacept [48]

ORENCIA® est indiqué dans les PR actives modérées à sévères, en association au MTX, chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate ou un anti-TNF [47].



Figure 28. Présentation d'ORENCIA [49]

ORENCIA® se présente sous forme d'une poudre à diluer et s'administre en perfusions intraveineuses de 30 minutes à la posologie de 10 mg/kg aux semaines 2 et 4 puis toutes les 4 semaines [47].

L'incidence des effets indésirables dans les études cliniques menées sur ORENCIA® a été de 52,2% dans le groupe traité par ORENCIA® et de 46,1% dans le groupe placebo. Les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été des **céphalées et des nausées**. Les autres événements indésirables rapportés avec une fréquence ($>2\%$) ont été principalement : **infections des voies**

respiratoires supérieures et des **voies urinaires**, **sensations vertigineuses**, **diarrhée**, **rash**, **toux** et **hypertension artérielle**. Des réactions au niveau du site de perfusion ont été observées chez 9,8 % des patients traités par ORENCIA® et 6,7% des patients traités par placebo [47].

Le **Rituximab** (MABTHERA®) est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes.

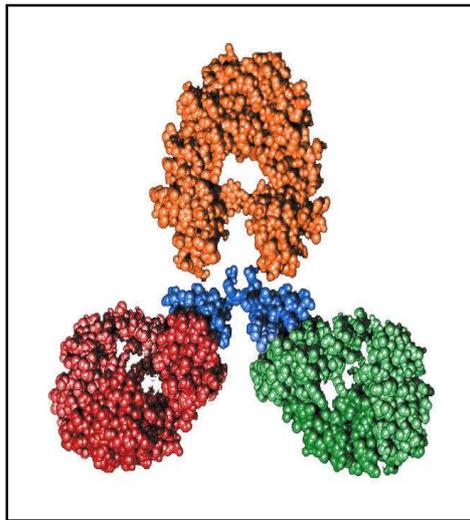


Figure 29. Structure moléculaire du rituximab [50]

MABTHERA® est indiqué, en association au MTX, chez les patients atteints de PR active, sévère, ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Le rituximab possède également des indications en oncologie, notamment dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique.



Figure 30. Présentation de MABTHERA [51]

MABTHERA® s'administre en 2 perfusions IV de 1 000 mg à 2 semaines d'intervalle. L'intervalle entre 2 traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines [52].

Le profil général de tolérance de MABTHERA® dans la polyarthrite rhumatoïde est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Lors du traitement d'entretien, les principaux effets indésirables associés au MABTHERA® ont été **hématologiques** (10% de neutropénies de grade 3-4 versus 4% dans le groupe non-traité) et **infectieux** (11% d'infections de grade 3-4 versus 3% dans le groupe non traité). Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme liés à l'administration de MABTHERA® ont été les réactions liées à la perfusion (incidence de 23 %) [52].

Ces deux biothérapies de nouvelle génération viennent compléter le panel de traitements biologiques indiqués dans la PR.

4) De nouvelles biothérapies, avec de nouvelles cibles

[20]

a. Anti-lymphocyte B : l'ocrélizumab efficace mais risque infectieux élevé

L'**ocrélizumab** est un anti-corps anti CD20, qui cible le lymphocyte B. Il diffère du rituximab par sa structure humanisée censée améliorer son profil de tolérance, et éventuellement, d'efficacité, induisant une immunisation moindre [53]. L'ocrélizumab interfère avec la cascade inflammatoire dans la PR, inhibant les séries de réactions qui conduisent aux symptômes et aux dommages irréversibles sur les articulations que subissent les personnes atteintes de PR.

Cependant, à la suite d'une analyse détaillée des résultats sur l'efficacité et la sécurité du programme sur la PR, les sociétés ROCHE et BIOGEN, développant le produit, ont conclu que le profil global des avantages par rapport aux risques de l'ocrélizumab n'était pas favorable pour la PR si l'on tient compte des options de traitement actuellement disponibles.

Les problèmes de tolérance, en particulier infectieuse, ont conduit, en mars 2010, à annoncer la suspension du traitement par les deux laboratoires, dans le cadre du programme de développement de l'ocrelizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette décision fait suite à une recommandation du Comité de Surveillance et de Suivi (DSMB - Data and Safety Monitoring Board) sur l'utilisation de l'ocrelizumab dans le traitement de la PR et du lupus [54].

b. Anti-IL-6 : deux nouveaux anticorps en cours de développement (ALD518 et REGN88)

ALD518 est un anticorps monoclonal anti-IL-6 humanisé de forte affinité. Ce nouvel anti-IL6 (BRISTOL-MYERS SQUIBB et ALDER pharmaceutiques) est actuellement en cours d'essai clinique (Phase IIa terminée). Sa demi-vie est d'environ 30 jours, ce qui permet une fréquence d'administration par voie sous-cutanée relativement faible. Ce ciblage de l'IL-6 diffère du tocilizumab par son blocage direct de la cytokine [20].

REGN88, développé par SANOFI-AVENTIS et REGENERON, est un anticorps monoclonal humain anti-récepteur de l'IL-6, différent du tocilizumab, dont des études de phase II sont en cours dans la PR et la spondylarthrite ankylosante.

c. Ciblage de l'axe IL-12/23- IL-17 [20]

De nouvelles classes thérapeutiques du côté des anticorps monoclonaux devraient par ailleurs voir le jour.

L'apilimod mésylate (STA-5326) est un inhibiteur de la production d'IL-12 et d'IL-23, qui jouent un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire. Il est administré par voie orale. Son efficacité et sa sécurité ont été montrées lors d'études de phase I et II dans la maladie de Crohn. Une étude de phase II (*S.Krausz, 1095*) en double aveugle contre placebo a été menée chez des patients ayant une PR active, en adjonction au MTX, avec des résultats significatifs.

Le **sécukinumab (AIN457)** est quant à lui, un anticorps monoclonal de séquence humaine anti-IL17 qui neutralise sélectivement l'IL-17. Dans la PR, l'IL-17 est surexprimée dans les tissus synoviaux, et les études pré-cliniques semblent mettre en évidence un rôle clé de l'IL-17 dans l'inflammation de la synoviale et de la destruction articulaire, ce qui en fait une cible légitime dans le traitement de la PR.

d. Signalisation intracellulaire : une nouvelle cible grâce aux inhibiteurs de kinases [20]

De nouvelles cibles sont aujourd'hui à l'étude : les **inhibiteurs de kinase**, déjà utilisés en cancérologie, pourraient entrer sur le marché des biothérapies.

L'idée de cibler les voies de signalisation intracellulaire est en pleine émergence. La spécificité de ces approches est de ne plus s'intéresser à un seul médiateur de l'inflammation (chimique ou cellulaire), mais à une voie intracellulaire souvent commune et empruntée par plusieurs médiateurs pro-inflammatoires. Un meilleur contrôle de la maladie pourrait en découler. Autre avantage, ces voies de signalisation sont accessibles à de petites molécules (inhibiteurs de kinases) : elles seront à la fois administrables par voie orale et moins onéreuses à produire que les traitements biologiques.

La famille **tyrosine kinase JAK** régule la réponse des cellules activées par des cytokines ou des facteurs de croissance. La voie JAK est une cible intéressante dans le traitement de la PR, car l'activité de nombreux médiateurs de l'inflammation en dépend (IL-2, IL-4, IL-9).

Actuellement deux molécules anti-JAK sont à l'étude, dont le **tasocitinib** qui est en phase III de développement.

Le **fostamatinib** est une prodrogue orale qui, après être métabolisée, inhibe la kinase SYK. La kinase SYK est impliquée dans la médiation du signal des cellules immunitaires et a été identifiée dans le tissu synovial.

La voie de la SYK kinase est activée par le TNF α et intervient dans la production des cytokines inflammatoires et des métalloprotéases. L'inhibition de SYK permet d'envisager plusieurs voies d'inhibition de l'inflammation.

Le pipeline des biothérapies dans la PR ne cesse donc de s'enrichir, ce qui portera le marché à devenir hyperconcurrentiel. Alors, sur quels critères le médecin pourra-t-il établir un choix en termes de prescription ? Y a-t-il un rationnel derrière l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements biologiques ? Nous avons vu précédemment, que la classe des anti-TNF α , de par son ancienneté sur le marché et grâce à une efficacité prouvée restait, pour l'instant, la référence en matière de biothérapie ; mais cela est-il immuable ?

II. CRITERES DE CHOIX D'UNE BIOTHERAPIE

Pendant des années, la prise en charge de la PR est restée dépourvue d'alternatives thérapeutiques, avec des traitements peu efficaces.

Face au patient en échec au méthotrexate, le médecin dispose aujourd'hui d'un panel d'agents biologiques de plus en plus riche.

Avec le développement de ces nouveaux traitements ciblés, le choix du traitement passe cependant par un ensemble de critères généraux rigoureux et de critères spécifiques au malade traité. Les trois critères généraux sont les suivants :

- 1) les indications selon le respect de l'AMM ;
- 2) les recommandations des agences ou autorités de santé ;
- 3) le choix personnel du praticien et du service hospitalier, car ces biothérapies sont toutes de prescription hospitalière initiale, a fortiori en cas d'administration intraveineuse.

En France, à ce jour, le coût n'est pas actuellement pris en compte par les tutelles.

Sont donc à évaluer :

- les caractéristiques du patient (âge, sexe, choix de procréation, état veineux, contexte culturel, compliance et préférences) ;
- ses comorbidités ;
- l'activité de la maladie selon des critères validés comme le DAS28-VS ;
- à quoi s'ajoutent d'autres caractéristiques de sévérité de la PR : caractère érosif, évolutivité structurale, présence de biomarqueurs (facteur rhumatoïde et anticorps antipeptides citrullinés).

Le choix va également dépendre des échecs aux thérapeutiques antérieures, définissant ainsi des choix de biothérapies [55].

D'autres critères sont également à prendre en compte. Nous allons ici développer 5 critères de choix important :

1) L'indication thérapeutique des biothérapies

L'indication thérapeutique selon le respect de l'AMM constitue généralement le premier critère de choix. Ce critère est évalué selon différents éléments :

- ⇒ La **pathologie** : polyarthrite rhumatoïde (Certaines biothérapies ne sont pas exclusivement indiqués dans la PR)
- ⇒ **L'indication en « première ligne de traitement »** par biothérapie : actuellement, seul le MABTHERA® (Rituximab) ne possède pas d'indication en « première ligne » mais en seconde ligne de traitement ou plus.
- ⇒ La monothérapie ou l'association au méthotrexate ;
- ⇒ Les traitements antérieurs : patients naïfs de MTX ou patients en échec au MTX ou a un anti-TNF α

Le tableau II rassemble les biothérapies indiquées dans la PR suivant leur AMM, en association ou en monothérapie :

Tableau II. Synthèse des indications des biothérapies indiquées dans la PR

| | ASSOCIATION | | TYPE PATIENT | | |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|------------------------------|
| | Monothérapie | Association au MTX | Naïf MTX | Echec MTX ou DMARD | Echec à un anti-TNF α |
| CIMZIA® | OUI | OUI | NON | NON | OUI |
| ENBREL® | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| HUMIRA® | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| KINERET® | NON | OUI | NON | OUI | OUI |
| MABTHERA® | NON | OUI | NON | NON | OUI |
| ORENCIA® | NON | OUI | NON | OUI | OUI |
| REMICADE® | NON | OUI | OUI | OUI | OUI |
| ROACTEMRA® | OUI | OUI | NON | OUI | OUI |

2) Critères physiopathologiques

Comme décrit précédemment, la physiopathologie de la PR est régie par la cascade inflammatoire. Ainsi, il est légitime de penser qu'une action en « amont » de la cascade inflammatoire pour limiter la production des cytokines impliquées dans l'inflammation et la destruction articulaire serait l'un des premiers critères de choix envisageable.

Le cas échéant, il faudrait alors instaurer en première intention, un traitement par l'abatacept (ORENCIA®) qui agit au niveau du lymphocyte T, puis d'un traitement par rituximab (MABTHERA®) qui cible le lymphocyte B.

Tableau III. Choix d'une biothérapie sur la base de la physiopathologie de la PR

| | |
|-----------------------|---|
| Première biothérapie | Abatacept ou Rituximab Si contre-indications, proposer un anti-TNF ou un anti IL-6 |
| Deuxième biothérapie | Rituximab ou Abatacept |
| Troisième biothérapie | Anti-TNF ou Anti IL-6 |

3) Les recommandations

Les recommandations professionnelles sont définies comme « *des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données* » [56].

En rhumatologie, ces recommandations sont régies par deux instances : les recommandations internationales énoncées par l'ACR et l'EULAR, et les recommandations françaises énoncées par la Haute Autorité de Santé (HAS).

⇒ **Recommandations de l'EULAR 2010** [19]

L'EULAR (EUropean League Against Rheumatism), société savante des pays européens pour la rhumatologie a défini des recommandations, basées sur les critères ACR / EULAR.

Ces recommandations sont encadrées par quatre principes généraux :

1) Le traitement de la PR doit reposer sur une **décision partagée** entre le patient et le rhumatologue.

2) L'objectif thérapeutique principal chez un patient ayant une PR est **d'optimiser sa qualité de vie à long terme** au travers du contrôle des symptômes, de la prévention des lésions structurales, de la normalisation de ses capacités fonctionnelles et de ses activités sociales.

3) La **suppression de l'inflammation** apparaît prédominante pour obtenir les objectifs sus-mentionnés.

4) Une stratégie thérapeutique ciblée avec **mesure régulière de l'activité** de la maladie et **adaptation thérapeutique** conduit à optimiser la prise en charge à long terme des patients ayant une PR.

⇒ **Les recommandations de la HAS**

En France, dans la pratique quotidienne, les recommandations françaises prévalent sur les recommandations internationales.

La méthode « *Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC)* » est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations [56].

Dans le cadre de la prise en charge de la PR, trois Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) complémentaires ont été élaborées :

- PR : diagnostic et prise en charge initiale ;
- PR : prise en charge en phase d'état ;
- PR : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie, et aspects médico-sociaux et organisationnels. (Voir Annexe I : « Synthèse de l'ensemble des recommandations de la HAS dans la PR, 2007 »)

Les objectifs de traitement dans la prise en charge initiale de la PR selon la HAS, sont les suivants [57] :

- Évaluer et proposer les éléments les plus pertinents pour favoriser un diagnostic précoce et l'instauration rapide d'un traitement de fond.
- Obtenir un impact sur la prévention et le ralentissement ou le contrôle de la progression de la PR, et de ses complications.
- Réduire la douleur, prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes, améliorer la qualité de vie.

Ces recommandations ayant été publiées en 2007, elles ne prennent pas en compte l'arrivée récente de nouvelles biothérapies comme le tocilizumab ou le certolizumab, ni des nouvelles indications attribuées à certains produits ; ce qui en fait un facteur limitant dans les critères de choix actuels.

4) Aspects médico-économique des biothérapies indiquées dans la PR

Bien que le coût de traitement ne soit, pour l'instant, pas pris en compte par les Autorités de Santé, il est tout de même nécessaire d'évoquer le coût de traitement annuel des biothérapies, en tant que critère de choix.

Les biothérapies sont des traitements onéreux, et intégralement remboursés par l'Assurance Maladie. Ces médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments « **en sus** » **de la T2A** (ou « tarification à l'activité »).

La T2A est un mode de financement des établissements de santé français issu de la réforme hospitalière du plan Hôpital 2007, qui vise à médicaliser le financement tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs de santé.

Comme indiqué dans le tableau III, un traitement par biothérapie coûte en moyenne 11 300 Euros par an, pouvant s'étendre de 9 168 à 12 895€ suivant la biothérapie.

Dans un souci de palier le déficit de l'Assurance Maladie, le coût de traitement pourrait être un paramètre déterminant le choix du médecin lors de l'instauration du traitement, ce critère pourrait également être intégré aux Recommandations Nationales.

Tableau IV. Coût de traitement annuel des biothérapies indiquées dans la PR

| Coût de traitement annuel des biothérapies indiquées dans la PR (en €) | | | | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|--------------------------------|
| | CIMZIA® | ENBREL® | HUMIRA® | REMICADE® | ROACTEMRA® | ORENCIA® |
| ASMR * | ASMR V vs stratégie | ASMR II vs stratégie | ASMR II vs stratégie | ASMR II vs un autre anti-TNF | ASMR V vs stratégie (après MTX) ASMR II partagée avec ORENCIA® vs stratégie (après anti-TNF) | ASMR II vs stratégie |
| CAT** | 9168.00 € | 11800.32 € | 11090.64 € | 11004.88 € | 12163.20 € | 12895.20 € |
| Forme galénique | Voie sous-cutanée | | | Voie intra-veineuse | | |
| <p>*ASMR= Amélioration du Service Médical Rendu (Source : http://www.has-sante.fr)</p> <p>** CAT = Coût Annuel de Traitement en France - Calcul effectué sur la base des prix UCD HT (Source: http://www.codage.cxl.cnamts.fr/codi/bdm_il/index.php?p_site_AMCLI), pour un patient de 70 kg sur une période de 12 mois.</p> | | | | | | |

5) La forme galénique

A ce jour, les biothérapies indiquées dans la PR sont disponibles par voie parentérale uniquement, sous deux présentations galéniques : l'injection sous-cutanée et la perfusion intraveineuse.

Le mode d'administration s'avère être un critère de choix important pour l'instauration du traitement, impliquant souvent l'opinion du patient. En effet, l'une ou l'autre de ces deux voies peut être mieux adaptée au patient et à son mode de vie, facilitant ainsi l'observance au traitement. Quels sont donc les avantages et les inconvénients de ces deux formes galéniques ? Pour quel type de patient privilégiera-t-on une administration par voie sous-cutanée ou, au contraire, instaurera-t-on un traitement par voie IV ?

a. La sous-cutanée : une auto-administration à domicile

Le principe de l'injection par voie sous cutanée repose sur l'injection, à l'aide d'une seringue ou d'un stylo injectable, une quantité de principe actif dans le tissu sous-cutané.

L'avantage majeur d'un traitement par voie sous cutanée, réside dans le fait que le patient a la possibilité de s'auto-administrer son traitement en ambulatoire, à l'aide de stylos injectables comme ENBREL® et HUMIRA®, et dernièrement CIMZIA®, les seuls anti-TNF SC actuellement sur le marché.

Ce mode d'administration pourrait donc convenir aux patients autonomes, et actifs, dont la contrainte de devoir se rendre à l'hôpital n'est pas appropriée à leur mode de vie.

Malgré une administration plus régulière que la voie intra-veineuse (plusieurs fois par mois), la voie sous cutanée reste aujourd'hui la forme d'administration la plus utilisée dans le traitement de la PR par biothérapie. Néanmoins, celle-ci peut se montrer moins favorable au respect de l'observance, puisque les visites à l'hôpital sont moins fréquentes.

b. La voie intra-veineuse : une surveillance étroite

La majorité des biothérapies utilisées dans le traitement de la PR, sont administrées à l'hôpital, en perfusions intra-veineuses. Suivant le traitement, le patient doit alors se rendre dans le service de rhumatologie afin de recevoir sa biothérapie, tous les mois ou tous les deux mois, voire 2 fois par an, comme c'est le cas pour MABTHERA®. L'administration doit être réalisée par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR.

Se rendre à l'hôpital est une contrainte avérée pour le patient qui vient recevoir son traitement. La durée de la perfusion peut varier de 30 minutes (ORENCIA®) jusqu'à plusieurs heures (lors de la 1^{ère} perfusion de MABTHERA®, il est recommandé de débiter la perfusion

à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h).

Certains patients seront pourtant plus rassurés de bénéficier d'un encadrement médical lors de la prise de leur traitement. Cela permet de plus, un suivi régulier, et une surveillance étroite du traitement, en accord avec les recommandations internationales EULAR de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état : « *L'objectif principal du traitement de fond est d'obtenir la rémission. Le suivi régulier de l'activité de la maladie et des effets indésirables doit guider les décisions de choix et d'adaptation des stratégies thérapeutiques (traitements de fond y compris les biothérapies)* [19] ».

Au-delà de l'effet « sécurisant » procuré par une administration en IV, cette voie d'administration semblerait plus adaptée aux personnes en perte d'autonomie aussi bien sur le plan physique que mental. D'un point de vue psychologique, une administration à l'hôpital joue un rôle fondamental dans la perception de la maladie par l'entourage du patient : la gravité de la pathologie peut alors être réellement prise en considération.

L'étude RIVIERA [58], menée en Italie sur près de 800 patients traités par anti-TNF, a montré que 50,2 % des patients auraient préféré un traitement par voie IV *versus* 49,8 % pour la voie SC, après avoir rempli un questionnaire sur leurs préférences en termes d'administration du traitement.

Les critères préférentiels pour l'une ou l'autre des deux voies, étaient en majorité : la sécurité d'une prise en charge à l'hôpital, l'effet rassurant de la présence du médecin et une fréquence d'administration moindre pour la voie IV ; la facilité d'administration, le faible impact sur le quotidien et la possibilité d'auto-administration, pour les infections sous-cutanées [58].

Globalement, le choix du traitement doit être discuté avec le patient, les préférences personnelles semblant liées à l'opinion quant à la sécurité et la commodité du traitement, au vécu et à la perception de l'état de santé au moment de l'administration. Il est capital de rendre le patient acteur de sa prise en charge en l'impliquant dans la stratégie thérapeutique.

A noter que l'arrivée future des biothérapies administrables *per os* (Anti-JAK), risque de révolutionner la prise en charge du traitement de fond de la PR, offrant une simplicité d'auto-administration au patient, au détriment, peut-être, de l'observance du traitement.

Les années 2000 marquent réellement l'avènement de ces nouveaux traitements, de plus en plus ciblés et performants. L'arrivée des biothérapies a offert un authentique espoir au malade face à l'évolution, souvent fatale, de cette maladie destructrice tant sur le plan physique que psychologique.

On estime qu'au total, **30 à 40 %** des patients atteints de PR reçoivent une biothérapie actuellement en France. De manière générale, ce sont des médicaments extrêmement efficaces, qui améliorent le pronostic et qui sont bien tolérés malgré un risque infectieux important.

**PARTIE III : QUEL AVENIR POUR LA PRISE EN
CHARGE DE LA PR CHEZ LES PATIENTS
TRAITES PAR BIOTHERAPIES ?**

Comme nous venons de le développer dans la précédente partie, les biothérapies ont clairement révolutionné la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : les nouvelles techniques comme l'ADN recombinant et l'identification de nouvelles cibles permettent aujourd'hui de traiter efficacement la maladie, avec des résultats dès les premiers mois de traitement. Cependant ces agents biologiques peuvent avoir des effets délétères sur l'organisme, et représentent un coût important en termes de dépense de santé. Les rapports bénéfice/risque et coût/efficacité sont donc à comparer lors du choix de traitement.

Afin d'augmenter l'efficacité du traitement, un outil d'aide à la prescription serait nécessaire pour pouvoir identifier, avant même d'avoir instauré le traitement, les marqueurs susceptibles de prédire une bonne ou une moins bonne réponse au traitement. Cela permettrait, grâce à un traitement sélectif, d'augmenter l'efficacité de la réponse en fonction du patient.

Dans plusieurs aires thérapeutiques, comme en oncologie, les facteurs prédictifs de réponse au traitement sont déjà utilisés. Par exemple, dans le traitement du cancer du sein, il est établi que le niveau d'expression des récepteurs hormonaux est un facteur prédictif de réponse aux anti-aromatases : il diminue le bénéfice apporté par une chimiothérapie à base de paclitaxel [59]. C'est aussi le cas dans la prise en charge de l'hépatite C : le génotype du VHC ainsi que la charge virale constituent les principaux facteurs de réponse au traitement par interféron-alpha [60].

Nous allons donc, dans cette dernière partie, faire le point sur l'intérêt de pouvoir connaître *a priori*, la réponse au traitement selon les individus, grâce aux facteurs prédictifs qui ont d'ores et déjà ou être identifiés, pour la PR.

I. UNE REPONSE AU TRAITEMENT SOUVENT INCOMPLETE

Comme l'indiquent les *Recommandations de la HAS* (Voir Annexe I : « Synthèse de l'ensemble des recommandations de la HAS dans la PR, 2007 »), le méthotrexate est prescrit en première intention dans le traitement de fond de la PR, avant instauration d'un traitement biologique.

Environ **18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement**. La population cible serait comprise entre 10 000 et 26 000 patients [5]. Chez les patients **traités par un anti-TNF**, plus de **30 %** développent une réponse incomplète [5]. Ceci explique le « *turn-over* » important de traitements biologiques subit par le patient.

1) La rotation des anti-TNF α

La classe des anti-TNF α est, de loin la plus utilisée pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, grâce à un recul de maintenant 10 ans et des résultats d'efficacité probants, les anti-TNF α sont le plus souvent instaurés en traitement de première intention après un échec au MTX. Cependant, **1/3 des patients développent une réponse inadéquate** aux anti-TNF α selon les experts [5], ce qui amène le médecin à prescrire un deuxième, voire un troisième anti-TNF α en cas d'intolérance ou d'échec au traitement. Cette stratégie thérapeutique est appelée « **la rotation des anti-TNF α** ».

Le profil d'échec s'explique à travers plusieurs raisons : dans 10% des cas, il peut s'agir d'une **intolérance** :

- au **produit**, en particulier pour l'infliximab ;
- aux **effets indésirables**, surtout infectieux ;

Ou d'une **inefficacité** pour 20% des patients :

- **inefficacité primaire** : échec à 2 mois de traitement avec une non obtention de l'ACR 20 ou un DAS > 3,2 ;
- **inefficacité secondaire** : baisse d'efficacité [61].

L'utilisation successive de plusieurs anti-TNF α représente alors peu d'intérêt et génère d'importantes dépenses de santé, c'est pourquoi il est préférable de s'orienter vers un traitement ciblant une autre molécule ou un traitement à visée cellulaire.

2) Réponse incomplète aux anti-TNF α : Exemple de l'infliximab

Depuis l'obtention de l'AMM de l'infliximab, le suivi de larges cohortes a permis de mieux cerner les limites des anti-TNF α . Si la majorité des malades sont « transformés » par l'infliximab, 20 à 40 % ne sont qu'incomplètement, voire pas améliorés. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la résistance de ces patients. La première hypothèse est la **neutralisation incomplète du TNF α** par l'infliximab, la seconde est la **participation prévalente d'autres cytokines dans les phénomènes inflammatoires**. Parmi celles-ci l'IL-1 est la plus souvent incriminée.

a. La neutralisation incomplète du TNF α [62]

La neutralisation incomplète du TNF α peut résulter d'une production importante de TNF α et/ou d'une clairance de l'infliximab élevée. Des variations interindividuelles de synthèse de TNF α de l'ordre du simple au décuple ont été constatées *in vitro*. Une production d'anticorps anti-infliximab (HACA) accompagne l'administration répétée de l'anti-TNF α chimérique. Les taux d'HACA sont inversement corrélés à ceux de l'infliximab dont ils augmentent la clairance. Leurs taux sont aussi inversement corrélés à la durée de la réponse clinique.

Le dernier paramètre qui entre en ligne de compte dans la neutralisation du TNF α est la posologie d'infliximab administrée, un effet dose ayant été observé. Chez 25 % des patients recevant la posologie de 3 mg/kg toutes les huit semaines, l'infliximab n'est pas dosable

d'une perfusion à l'autre. C'est pourtant cette plus faible posologie qui a été retenue pour l'AMM pour des raisons de toxicité potentielle et de coût. Une adaptation dose est en pratique nécessaire chez 30 à 70% des patients. Ses modalités ne sont pas clairement définies. On peut augmenter la posologie de chaque perfusion ou rapprocher les cures. Des modèles pharmacocinétiques ont permis de rationaliser l'escalade de dose. Les taux sériques sont optimisés par le rapprochement des perfusions (un rapprochement de 2 semaines fait davantage augmenter les taux d'infliximab qu'une majoration de posologie de 100 mg).

b. La prévalence de l'IL-1

La seconde hypothèse avancée pour expliquer la résistance de certains patients est la prévalence d'autres cytokines, IL-1 en particulier. Des biopsies synoviales de patients polyarthritiques montrent que relativement peu de synoviocytes sont intéressés par la production de TNF α à la différence de l'IL-1. La synthèse d'IL-1 n'a lieu qu'en partie sous le contrôle du TNF α et n'est diminuée par l'infliximab que chez certains patients. Si cette hypothèse est exacte, des posologies importantes ne devraient pas majorer le pourcentage de répondeurs. C'est le résultat observé chez un petit groupe de PR récentes, recevant de fortes doses d'infliximab (10 mg/kg à 4 reprises). Un patient sur cinq n'est pas amélioré par ce schéma thérapeutique ni par sa répétition [81]. Aucune rémission n'est obtenue. Ceci fait penser que dans certains cas l'IL-1 est la cytokine principale. Son contrôle par le TNF α n'est que partiel [62].

3) Comment garantir une réponse complète, voire partielle au traitement ?

Force est de constater que la réponse à ces nouveaux traitements est hétérogène. En raison de la nature destructive de la PR, du risque d'effets indésirables et du coût considérable des thérapies anti-TNF α , le besoin d'identifier des marqueurs prédictifs de la réponse avant de débiter une thérapie anti-TNF α est réel. Des études, de plus en plus nombreuses, sont menées pour rendre compte de l'importance des facteurs prédictifs de réponse aux biothérapies [63].

Un outil permettant d'identifier *a priori* un patient susceptible d'être bon ou mauvais répondeur serait donc extrêmement utile [64]. Cela constituerait un support pour guider le médecin dans le choix du traitement, faisant ainsi bénéficier son patient d'un traitement personnalisé. C'est dans cette direction que s'oriente actuellement la Recherche, en quête d'indicateurs de réponse clinique aux biothérapies.

II. DES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE

Les progrès récents dans le traitement de la PR ont renforcé l'intérêt de pouvoir déterminer plus précocement la réponse au traitement, notamment des anti-TNF α [65]. L'intérêt est au moins double : d'une part, **pouvoir sélectionner le plus tôt possible le traitement le plus efficace**, d'autre part, **ne pas exposer un malade à un traitement inefficace voire nocif**. Il est évident que l'on se situe alors dans une vision idéale de l'utilisation de facteurs prédictifs. Cependant, les progrès de l'exploration à haut débit du génome ont montré l'intérêt de ces approches nouvelles dans une meilleure définition de l'hétérogénéité des maladies. Dans toute maladie, et la PR ne fait pas exception, il existe une interaction complexe entre les éléments liés à l'individu et sa maladie, et ceux liés à l'environnement. Ces composantes vont être présentes également lorsqu'un traitement sera mis en œuvre [64].

Comme en oncologie, on cherche à identifier dans la PR des facteurs individuels de réponse aux traitements, particulièrement aux biothérapies. L'objectif est de pouvoir prédire que chez tel patient, tel médicament sera plus efficace. Ces facteurs prédictifs peuvent concerner la maladie elle-même (critères prédictifs de sévérité), le patient (facteurs génétiques, comorbidités) ou le médicament [66].

Quels sont les facteurs susceptibles de prédire une réponse au traitement ? Comment peut-on les identifier et les classer ? Quelles sont les limites de leur utilisation ?

1) Facteurs génétiques : la Pharmacogénomique

a. Définition de la pharmacogénomique

On entend par « pharmacogénomique », la science ayant pour objet l'étude des facteurs génétiques impliqués dans la réponse aux médicaments.

Les recherches en pharmacogénomique ont deux objectifs : le premier est d'étudier **l'interaction entre les facteurs génétiques et la réponse aux traitements** et le second, **d'identifier de nouvelles cibles pour les traitements**.

Par exemple, une étude en pharmacogénomique pourrait chercher à savoir si certaines mutations génétiques influencent l'efficacité d'un médicament ou les effets secondaires qu'il génère chez les patients. Une autre pourrait chercher à identifier un gène impliqué dans la réponse aux médicaments. Il est démontré que **des différences génétiques entre les individus conditionnent en partie leur réponse aux traitements**. La recherche en pharmacogénomique pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles pour les traitements et de mieux comprendre les mécanismes d'action d'un traitement. Elle pourrait aussi permettre de diminuer les coûts et le temps nécessaire au développement d'un nouveau médicament et d'assurer un meilleur suivi après la mise sur le marché.

À terme, on espère que la pharmacogénomique permettra **d'identifier les personnes chez qui un traitement sera efficace ou sans effet secondaire**. Il deviendrait alors possible de mettre sur le marché des **médicaments bénéfiques pour certains groupes de personnes** [67].

b. Marqueurs génétiques identifiés

⇒ **HLA-DRB1 et l'épitope partagé**

Quelques allèles du gène *HLA-DRB1* codent pour un élément structural commun désigné comme « l'épitope partagé », qui est fortement associé à la susceptibilité et la sévérité des patients PR. Seule une étude a identifié une association entre deux copies de l'épitope

partagé et une bonne réponse clinique à l'étanercept [75]. Alors que de nombreuses études n'ont pas réussi à reproduire ces résultats dans plusieurs populations.

Clairement, **l'épitope partagé n'est pas un marqueur prédictif** de la réponse aux anti-TNF α [63].

⇒ **Polymorphismes TNFA et LTA**

Les locus TNFA et LTA sont situés dans la région de classe III du système HLA entre les gènes *HLA-B* et *HLA-DR* du chromosome 6. Cette région est hautement polymorphique avec des polymorphismes de nucléotide unique (SNPs) et plusieurs microsatellites du locus TNFA. Des études ont décrit une association du génotype **308GG TNFA** avec une meilleure réponse. Toutefois, des études impliquant de plus gros échantillons n'ont pas confirmé cette association [71], [63].

D'autres génotypes ont également été étudiés : **TNFA-238GG** et **TNFA-857CC**. Leur rôle reste, à ce jour, relativement controversé, avec des résultats contradictoires selon les études.

Les résultats des études menées sur le polymorphisme du TNFA sont à discuter, mais les résultats négatifs de larges cohortes suggèrent **le manque d'association entre ces polymorphismes et la réponse aux anti-TNF α** [63].

⇒ **Microsatellites du TNF α**

Les microsatellites sont des séquences répétées d'ADN de base A et T localisées dans les portions non-codantes de séquences introniques. De tels ADN microsatellites peuvent ne pas avoir de fonction mais sont souvent très fortement polymorphiques, et peuvent servir de **marqueurs génétiques** quand ils apparaissent dans les déséquilibres de liaison avec un polymorphisme fonctionnel à proximité. Le locus du TNFA possède 5 de ces microsatellites, du TNFa au TNFe, déterminés sur la base du nombre de séquences répétées. Parmi eux, le **microsatellite TNFa** est le plus polymorphique avec 13 variants possibles (TNFa-13).

De façon intéressante, quelques études se sont concentrées sur les haplotypes du TNFA comme marqueur prédictif de la réponse aux anti-TNF α [63].

Les résultats des études impliquant le rôle **prédictif des microsatellites du TNFA et leurs haplotypes dans la réponse aux anti-TNF se sont avérés positifs**. Ces résultats ont cependant besoin d'être confirmés par une approche polymorphique multiple utilisant des puces à ADN capables de détecter de multiples polymorphismes.

⇒ **Polymorphismes des gènes du récepteur Fc**

Les anti-TNF α contiennent, dans leur structure, la **fraction Fc** qui pourrait moduler leurs effets. Ainsi, les polymorphismes des gènes du récepteur Fc (FcR) altéreraient les fonctions du récepteur en augmentant ou en diminuant son affinité pour les immunoglobulines. Il existe plusieurs classes de FcR, et parmi celles-ci, les polymorphismes des gènes du FcR : *FCGR2A*, *FCGR3A* et *FCGR3B* ont été décrits et analysés comme marqueurs prédictifs. Certains des génotypes étaient associés à **une réponse à l'ACR50 ou à l'ACR20** [69]. Cependant, d'autres études n'ont montré **aucune association entre la réponse à l'infliximab ou l'étanercept et ces polymorphismes** [70].

L'analyse du polymorphisme des gènes du TNF α et du récepteur Fc des immunoglobulines n'ont pas encore donné de résultats pertinents. En fait, les résultats les plus intéressants dans la recherche de facteurs prédictifs de réponse à un traitement concernent **l'analyse du rôle d'un haplotype spécifique à partir des allèles connus, ou la cartographie du génome** [72] grâce à des techniques spécifiques qui ne sont, pour l'instant, pas encore au point.

c. Les limites de la pharmacogénomique

L'étude des facteurs génétiques impliqués dans la réponse aux traitements comporte cependant des limites que l'on se doit d'évoquer.

Premièrement, les facteurs génétiques ne sont pas les seuls à influencer les réponses aux traitements. **L'environnement et le mode de vie** sont aussi des facteurs importants. L'application de la pharmacogénomique suppose, par ailleurs, l'existence de tests génétiques rapides, fiables et peu coûteux. De plus, la pertinence clinique des variations génétiques devra être prouvée.

Enfin, de nombreux professionnels comme les médecins, les infirmières, les conseillers en génétique et les pharmaciens devront recevoir des formations avant l'intégration de la pharmacogénomique à la pratique médicale [67].

2) Facteurs biologiques circulants

Comme nous l'avons cité en première partie, le diagnostic de la PR est basé sur la présence de certains marqueurs biologiques comme la protéine C-réactive (CRP), le facteur rhumatoïde ou encore les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP). Il est donc légitime de penser que la présence de ces marqueurs dans le sang, et en particulier leur dosage, pourrait être une piste intéressante pour anticiper la réponse au traitement. Des paramètres biologiques plus spécifiques entreraient également en jeu. Cette voie de recherche a déjà fait l'objet de travaux, et malgré des résultats qui ne permettent pas d'établir des conclusions certaines, il est intéressant de les évoquer.

a. Paramètres biologiques usuels

La plupart des marqueurs biologiques usuels étudiés (CRP, FR, anti-CCP) n'ont pas permis de prédire la réponse clinique. La série de paramètres biologiques disponibles communément utilisés pour le diagnostic et le pronostic de la PR ont été étudiés avec des résultats hétérogènes. Pour quelques études, ces biomarqueurs ont échoué dans la prédiction de la réponse aux anti-TNF, alors que d'autres études ont montré que la présence de **taux élevés d'anticorps anti-CCP**, étaient associés à une **diminution de la réponse aux anti-TNF α** .

Il est difficile d'établir des conclusions concernant les capacités du FR ou des anti-CCP à prédire la réponse aux anti-TNF [63]. Néanmoins, ces résultats suggèreraient que **la sévérité de la PR soit moins sensible aux anti-TNF α** .

b. Biomarqueurs spécifiques

Plusieurs études ont montré que **l'expression de protéines individuelles**, comme les **cytokines** : TNF α , les **interleukines** : IL-6, IL-10 et l'interféron γ , les **métallo-protéinases matricielles** (MMP) ou encore **les marqueurs du remodelage osseux**, ainsi que les **marqueurs biologiques de l'activité synoviale et les marqueurs de rupture du cartilage**, sont modifiés au cours d'un traitement par anti-TNF α . Malgré les modifications observées au cours du traitement, les valeurs initiales n'ont pas permis de prédire une réponse clinique [63].

c. Taux de cytokine TNF α

L'évaluation du taux sérique de TNF α semble être un biomarqueur d'intérêt. Cependant, son dosage par test ELISA est particulièrement difficile avec un taux très proche ou en dessous de la limite de détection. Néanmoins, **le taux protéique sérique de TNF α** avant le traitement par anti-TNF α a été étudié et **n'a pas démontré d'association entre son taux et la réponse clinique à l'adalimumab** dans une population chilienne de 81 patients ou sur une population française d'une cinquantaine de patients atteints de PR [63].

De plus, la méthode ELISA permet de détecter la protéine libre (généralement la forme active) mais également la protéine liée à ses inhibiteurs (généralement inactive). Ainsi, quelques études ont été réalisées en utilisant la **CRP comme biomarqueur indirect du TNF α circulant**. La synthèse de la CRP est inductible par le TNF α , et les taux de CRP peuvent refléter la taux de TNF α non neutralisé.

Une réduction importante du taux sérique de CRP semble être associée à une bonne réponse clinique à l'infliximab [63].

De plus, un autre biomarqueur a été utilisé comme biomarqueur indirect du TNF α : le **ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappaB (RANKL)**. Il a été décrit qu'un **faible taux sérique de RANKL était associé à une rémission sous anti-TNF α** [83] sans être confirmé dans d'autres études [63].

d. Dosage fonctionnel du TNF α

Comme la détermination par ELISA de la protéine TNF α ne permet pas de prédire une réponse clinique aux traitements par anti-TNF α , une méthode de dosage basée sur **l'estimation directe de la bioactivité du TNF α circulant** a été développée et testée chez 20 patients atteints de PR [76]. Cette étude a permis d'observer **qu'un taux élevé de TNF α circulant était associé à une bonne réponse à l'infliximab avec une valeur prédictive positive de 90%** [63].

e. Autres marqueurs biologiques

Par ailleurs, de nombreuses études, dont l'étude SMART [77], ont porté sur la réponse au rituximab (MABTHERA®). Elles montrent que cette réponse peut être prédite par plusieurs facteurs : la mesure du **taux de lymphocytes B circulants**, la persistance des lymphocytes B à IgA dans les muqueuses, certains polymorphismes génétiques (gène *BAFF*, certains Fc gamma récepteurs). Par ailleurs, le registre français ORA (Orencia and Rheumatoid Arthritis) montre que la réponse à l'abatacept (ORENCIA®), est meilleure chez les patients PR qui ont des auto-anticorps antiprotéines citrullinées (ACPA) [66].

L'utilisation en routine des marqueurs est susceptible de modifier complètement la prise en charge des maladies. Le choix de ces marqueurs est complexe, sans doute trop complexe car encore dominé par l'idée d'un seul marqueur idéal. L'évolution va se faire vers une modélisation associant des marqueurs cliniques et biologiques. La PR n'est qu'un exemple mais il est important de réfléchir à ces questions qui s'appliquent à toutes les maladies [64].

3) Facteurs démographiques, radiologiques et cliniques

De manière générale, on pense qu'une **maladie récente** et la présence d'une **inflammation importante** constituent des facteurs de réponse au traitement à 3 mois. Pour autant, certains patients atteints de PR ou spondylarthrite depuis plusieurs années et sans syndrome inflammatoire important répondent de façon spectaculaire aux anti-TNF α [65].

La **durée de la maladie**, **l'âge de début**, le **DAS28 initial**, la présence de **nodules rhumatoïdes**, et le **nombre d'érosions radiographiques** n'ont cependant montré **aucune corrélation avec une réponse aux anti-TNF α** dans la PR [61]. Seuls une **activité importante de la maladie** (mesurée par les critères ACR ou DAS8), la **capacité fonctionnelle** (évaluée par le score HAQ, basé sur un questionnaire) ou le **statut de fumeur** ont été identifiés comme marqueurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF α [73]. En dépit de quelques résultats controversés, ces résultats suggèrent là aussi, qu'une PR sévère est moins sensible aux anti-TNF α [63].

4) Facteurs environnementaux

La PR est une maladie dont l'apparition peut être déclenchée par certains facteurs environnementaux comme le stress, ou à la suite d'un choc émotionnel. Il paraît donc naturel de rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement dans l'environnement du patient : habitudes, mode de vie.

C'est sans doute pour cette raison que certains facteurs environnementaux ont d'ores et déjà été identifiés comme étant des facteurs prédictifs de réponse négative ou positive aux anti-TNF. Parmi ceux-ci, le **tabac**, qui représente déjà un facteur de risque de l'apparition de la PR.

a. Le Tabac

Des données issues de la cohorte de PR incidentes EIRA (Suède, n= 1998) ont été utilisées pour tenter de déterminer si l'intoxication tabagique était associée à une moins bonne réponse au méthotrexate ou au 1er anti-TNF utilisé dans la PR récente [82]. L'absence de réponse était définie par une baisse du DAS 28 inférieure à 0,6 ou par un DAS 28 > 5,1 [74] (Tableau I. Réponse EULAR en fonction du DAS 28, p 27).

Trois catégories concernant le tabagisme ont été définies :

- patients n'ayant jamais fumé,
- ex fumeurs ou,
- fumeurs actifs.

La proportion de non répondeurs au MTX était de 40% pour les tabagiques actifs versus 28% des patients n'ayant jamais fumé et 29% des ex fumeurs. La **proportion de non répondeurs au 1er anti-TNF était de 38% pour les fumeurs actifs ou ex fumeurs** et de 25% pour les non fumeurs, indépendamment de la prise de MTX [74]. L'importance de **l'intoxication tabagique** en paquets années était **corrélée à une moins bonne réponse aux deux traitements**. Alors que la réponse aux traitements était moins bonne chez les femmes, le titre de facteur rhumatoïde, la positivité des anticorps anti-CCP, la présence de l'épitope partagé, de *PTPN22*620W* ou l'âge n'étaient pas associés à la réponse au MTX ou au 1er anti-TNFα utilisé.

Les données d'un registre suédois ont également été utilisées pour déterminer si l'intoxication tabagique était associée à une moins bonne réponse au traitement anti-TNFα [79], [74]. Un tabagisme entre 11 et 20 paquets années est apparu en analyse multivariée comme un facteur prédictif indépendant d'une moins bonne réponse SDAI³ à 6 et 12 mois

³ SDAI (*Simple Disease Activity index*) est un score utilisé pour l'évaluation de la PR. C'est la somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées), l'évaluation globale du patient et du thérapeute sur une échelle visuelle analogique et le dosage de la CRP.

[74]. Les fumeurs avaient à 3 mois un taux plus élevé de CRP et de moins bons scores de santé globale. La maintenance du traitement ne variait pas en fonction de l'intoxication tabagique [74].

Le statut de fumeur a donc une incidence négative sur la réponse clinique aux anti-TNF α . Des études corrélant tabac et réponse aux autres molécules comme les anti-IL-6 ou encore les traitements à visée cellulaire seraient intéressants pour venir compléter les résultats des études effectuées en Suède.

b. L'hygiène bucco-dentaire [20]

Les parodontopathies sont souvent fréquentes et sont à l'origine d'une prolifération de la flore bactérienne buccale, notamment de *Porphyromonas gingivalis* dont on a montré la capacité à citrulliner certains peptides favorisant le **développement d'anti-corps anti-peptides citrullinés.**

Une équipe de São Paulo a donc cherché à savoir s'il existait un lien entre **hygiène buccale et PR** [80]. Vingt patients ayant une PR active ont été inclus lors de l'instauration d'un traitement par anti-TNF α , avec une évaluation initiale puis à 6 mois, de leur PR (DAS28) et de leur état bucco-dentaire, avec notamment l'évaluation des symptômes cliniques (douleurs), l'état gingival et parodontal (plaque dentaire, saignement gingival, déchaussement éventuel), ainsi que la mesure du flux salivaire. Après six mois de traitement anti-TNF α , aucune modification des paramètres bucco-dentaires n'était observée.

En revanche, **les patients ayant un mauvais état bucco-dentaire ont moins bien répondu à l'anti-TNF α .** Le faible nombre de patients et l'absence d'évaluation en aveugle ne permet pas de conclure de façon définitive, mais la piste est intéressante.

Depuis que les patients atteints de PR montrent une grande hétérogénéité dans la réponse aux anti-TNF α , la prédiction de la réponse à ces traitements est un défi capital [63]. Cependant, nous avons pu l'observer à travers les exemples donnés, les résultats des études menées dans ce secteur restent controversés.

Les effectifs de patients ne sont souvent pas assez importants, et les techniques d'identification des marqueurs manquent de sensibilité ou de spécificité. La diversité de ces résultats est également liée à divers facteurs comme la sévérité de la maladie, le traitement de fond associé, ou encore le terrain génétique de chaque patient [63].

Bien que ces résultats soient hétérogènes, ceux-ci prouvent tout de même que **la détermination de facteurs prédictifs de la réponse aux biothérapies est désormais possible**. L'élément manquant est maintenant **l'identification des mécanismes de ces biomarqueurs dans la pathogénicité de la PR** [63].

CONCLUSION

Depuis ces dernières années, le développement de nouvelles molécules n'a cessé de s'enrichir, mettant en avant de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous avons pu le constater à travers l'exemple des biothérapies, et plus particulièrement dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, la médecine dispose aujourd'hui de traitements de pointe issus du vivant, capables d'interagir avec précision sur une molécule ou une cellule défaillante, résultant d'un dysfonctionnement de l'organisme.

La médecine personnalisée est l'un des enjeux de la Recherche en matière de santé pour cette nouvelle décennie. La garantie d'une meilleure réponse au traitement permettrait d'agir plus précocement et plus rapidement sur l'évolution de la PR, souvent responsable de lésions irréversibles. Par ce biais, cela engendrerait une diminution conséquente des dépenses de santé. Les biothérapies font partie des traitements les plus onéreux du marché, et sont intégralement prises en charge par l'Assurance Maladie. Leur apparition au début des années 2000 a déjà permis de limiter la pose de prothèses chez les patients sévèrement atteints.

Grâce aux facteurs prédictifs de réponse, le patient pourra bénéficier d'un traitement personnalisé, ce qui éviterait de subir une succession de traitements conséquents aux effets délétères importants et aux modalités d'administration souvent compliquées. Cela contribuerait ainsi à une amélioration considérable la qualité de vie du patient. Plusieurs de ces facteurs ont déjà été identifiés, et la pharmacogénomique représente l'un des principaux axes de recherche. D'autres biomarqueurs font l'objet de nombreuses études cliniques, mais en dépit du faible nombre de patients impliqués, les résultats manquent encore de pertinence.

Les recherches doivent encore s'approfondir, favorisées par de nouvelles approches biologiques ou génétiques, pour qu'à terme, on puisse mettre en place un véritable rationnel derrière l'instauration d'un traitement patient-dépendant dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

TABLE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| FIGURE 1. DESTRUCTION ARTICULAIRE DANS LA PR [3] | 13 |
| FIGURE 2. LES DIFFERENTES PHASES DE LA PHYSIOPATHOGENIE DE LA PR [2] | 15 |
| FIGURE 3. DIFFERENTS STADES DE DEFORMATION DES DOIGTS DANS LA PR [6] | 17 |
| FIGURE 4. RADIOGRAPHIES DE LA MAIN, DU POIGNET ET DE L'AVANT-PIED [9] | 20 |
| FIGURE 5. CARPITE RHUMATOÏDE DEBUTANTE, RADIOGRAPHIE STANDARD DU POIGNET DE FACE [12] | 21 |
| FIGURE 6. DEFORMATION DES MAINS EN"COUP DE VENT"[12] | 24 |
| FIGURE 7. DEFORMATION DE LA MAIN EN "COL DE CYGNE"[13] | 24 |
| FIGURE 8. REPRESENTATION DES 28 SITES ARTICULAIRES INTERVENANT DANS LE CALCUL DU SCORE DAS 28 [17] | 26 |
| FIGURE 9. CLICHE DES MAINS D'UNE PATIENTE ATTEINTE DE PR SEVERE AVEC NODULES RHUMATOIDES [21] | 30 |
| FIGURE 10. HISTORIQUE DE COMMERCIALISATION DES TRAITEMENTS INDIQUES DANS LA PR..... | 33 |
| FIGURE 11. PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE DE LA PR | 40 |
| FIGURE 12. RESULTAT D'UNE RECHERCHE GOOGLE SUR LE THEME DE LA PR | 42 |
| FIGURE 13 . "POLYARTHRITE 2.0" : UN BLOG DEDIE A LA PR [25]..... | 44 |
| FIGURE 14. LES CIBLES DES BIOTHERAPIES DANS LA CASCADE INFLAMMMATOIRE | 51 |
| FIGURE 15. STRUCTURE 3D DE L'INFLIXIMAB [32] | 54 |
| FIGURE 16. PRESENTATION DE REMICADE [33] | 55 |
| FIGURE 17. REPRESENTATION MOLECULAIRE DE LA STRUCTURE DE L'ADALIMUMAB [35]..... | 56 |
| FIGURE 18. PRESENTATION HUMIRA FORME SOUS-CUTANEE [36]..... | 56 |
| FIGURE 19. STRUCTURE DU CERTOLIZUMAB [37]..... | 57 |
| FIGURE 20. PRESENTATION DE CIMZIA [39]..... | 58 |
| FIGURE 21. REPRESENTATION STRUCTURALE DE L'ETANERCEPT [40]..... | 59 |
| FIGURE 22. PRESENTATION D'ENBREL [42] | 59 |
| FIGURE 23. PRESENTATION DE SIMPONI (USA) [33] | 60 |
| FIGURE 24. PRESENTATION DE KINERET [43]..... | 62 |
| FIGURE 25. STRUCTURE 3D DU TOCILIZUMAB [44] | 62 |
| FIGURE 26. PRESENTATION DE ROACTEMRA [46] | 63 |
| FIGURE 27. STRUCTURE DE L'ABATACEPT [48] | 64 |
| FIGURE 28. PRESENTATION D'ORENCIA [49]..... | 64 |
| FIGURE 29. STRUCTURE MOLECULAIRE DU RITUXIMAB [50]..... | 65 |
| FIGURE 30. PRESENTATION DE MABTHERA [51]..... | 65 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| TABLEAU I. REPONSE EULAR EN FONCTION DU SCORE DAS 28..... | 27 |
| TABLEAU II. SYNTHESE DES INDICATIONS DES BIOTHERAPIES INDIQUEES DANS LA PR..... | 72 |
| TABLEAU III. CHOIX D'UNE BIOTHERAPIE SUR LA BASE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR..... | 73 |
| TABLEAU IV. COUT DE TRAITEMENT ANNUEL DES BIOTHERAPIES INDIQUEES DANS LA PR..... | 76 |

LISTE DES ABREVIATIONS

- AAN : Anticorps Anti-Nucléaire
- ACR : American College of Rheumatology
- CCP : Peptide Citrulliné Cyclique
- CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
- CRP : Protéine C-Réactive
- DAS : Disease Activity Score
- DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
- EULAR : European League Against Rheumatism
- Fab : Fragment antigen-binding
- Fc Fragment Cristallisable
- FR : Facteur Rhumatoïde
- HAQ : Health Assessment Questionnaire
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Ig : Immunoglobuline
- IL : Interleukine
- IV : Intra-Veineuse
- MMP : Métallo-Protéinases Matricielles
- MTX : Méthotrexate
- PEG : Poly-Ethylène-Glycol
- PR : Polyarthrite Rhumatoïde
- SC : Sous-Cutanée
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- VS : Vitesse de Sédimentation

BIBLIOGRAPHIE

- [1] COMBE B, CANTAGREL A, GOUPILLE P, BOZONNAT MC, SIBILIA J, ELIAOU JF, et al. *Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2003; 30:2344-9.
- [2] BENHAMOU M, FAUTREL B. *Biothérapies et rhumatismes inflammatoires*. Médecine thérapeutique, vol.15, n°3, juillet-août-septembre 2009 : 188-196
- [3] Extrait de la brochure « *Vivre avec une Polyarthrite Rhumatoïde* », laboratoire Bristol-Myers-Squibb, Décembre 2010.
- [4] MOREL J., COMBE B. *How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19 :137-46.
- [5] Recommandations HAS – Prise en charge de la polyarthrite en phase d'état – Recommandations professionnelles 2007 (<http://www.has-sante.fr>)
- [6] Extrait du site internet http://fr.wikipedia.org/wiki/Polyarthrite_rhumato%C3%AFde (consulté le 6/09/2011)
- [7] SANY J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 2003 (298p)
- [8] GOSSEC L, PHAM T, FAUTREL B, COMBE B, FLIPO RM, GOUPILLE P, et al. *Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis : development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine 2005; 72:229-34
- [9] Extrait du site internet www.internat.sanofi-aventis.com (Consulté le 6/09/2011)
- [10] COMBE B. Polyarthrite rhumatoïde : traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-20, 2006.
- [11] JANTTI J, AHO K, KAARELA K, KAUTIAINEN H. *Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study*. Rheumatol 1999; 38:1138-41.

- [12] Extrait du site internet www.medi-memo.com (Consulté le 5/09/2011)
- [13] Extrait du site internet www.anot-ortho.com (Consulté le 5/09/2011)
- [14] GOSSEC L, DOUGADOS M, GOUPILLE P, CANTAGREL A, SIBILIA J, MEYER O, et al. *Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study*. Ann Rheum Dis 2004.; 63:675-80.
- [15] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, McSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 1988; 31 (3) : 393-406.
- [16] VAN DER HEIDJE DMFM, VAN'T HOF MA, VAN RIEL PLCM et al. *Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score*. Am Rheum Dis 1990;49:316-20
- [17] Extrait du site internet www.gp-training.net (consulté le 4/09/2011)
- [18] COMBE B, LANDEWE R, LUKAS C, BOLOSIU H, BREEDVELD F, DOUGADOS M, et al. *EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics*. Ann Rheum Dis 2006: 6
- [19] SMOLEN JS, LANDEWE R, BREEDVELD FC, et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75.
- [20] Extrait de DOSSIER ACR 2010, La Lettre du Rhumatologue, n° 368, janvier 2011 pp 18-21
- [21] Extrait du site internet <http://www.wsiat.on.ca> (consulté le 4/09/2011)
- [22] CARLI P, LANDAIS C, ALETTI M, CURNAC JM, POISNEL E, PARIS JF. *Traitement actuel de la Polyarthrite Rhumatoïde*. La revue de Médecine Interne décembre 2009, vol 30, issue 12, pp 1067-1079
- [23] <http://af-polyarthrite.net/nl2/nl2lestraitements.html> (consulté le 5/03/2011)
- [24] <http://www.ipsos.fr/ipsos-public-affairs/actualites/internet-ne-remplace-pas-encore-medecin> (consulté le 18/06/2011)
- [25] <http://www.polyarthrite-rhumatoide.fr/>
- [26] MOREL J, MIOSSEC P, COMBE B. *Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris, Appareil locomoteur, 14-220-A-15, 2004, 8p.

- [27] CHOY EH et PANAYI GS. *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2001; 344 : 907-16
- [28] PAUL WE. *Fundamental immunology*. 5th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2003.
- [29] OLSEN NJ, STEIN CM. *New drugs for rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2167-79.
- [30] NOWELL MA, RICHARDS PJ, HORIUCHI S et al. *Soluble IL-6 Receptor Governs IL-6 Activity in Experimental Arthritis: Blockade of Arthritis Severity by Soluble Glycoprotein 130*. The Journal of Immunology 2003 ; 171 : 3202-9.
- [31] SMOLEN JS, ALETAHA D, KOELLER M et al. *New therapies for treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet 2007 ; 370 : 1861-74.
- [32] Extrait du site internet www.en.wikipedia.org (consulté le 4/09/2011)
- [33] Extrait du site internet www.pharmactua.com (consulté le 4/09/2011)
- [24] Résumé des caractéristiques du produit REMICADE®
- [35] Extrait du site internet www.discoverysedge.mayo.edu (consulté le 4/09/2011)
- [36] Extrait du site internet www.pharmagazette.com (consulté le 4/09/2011)
- [37] Extrait du site internet www.rheuma-online.de (consulté le 4/09/2011)
- [38] Résumé des caractéristiques du produit CIMZIA®
- [39] Extrait du site internet www.arthritis.org (consulté le 6/09/2011)
- [40] Extrait du site internet <http://lifesciencefacts.com> (consulté le 4/09/2011)
- [41] Résumé des caractéristiques du produit ENBREL®
- [42] Extrait du site internet www.medicasolution.com (consulté le 5/09/2011)
- [43] Extrait du site internet www.transplantation-medicale.wikibis.com (consulté le 4/09/2011)
- [44] Extrait du site internet www.arzneistoffe.net (consulté le 5/09/2011)
- [45] Avis de la Commission de Transparence ROACTEMRA®
- [46] Extrait du site internet www.inpharm.com (consulté le 5/09/2011)
- [47] Résumé des Caractéristiques du Produit ORENCIA®
- [48] Extrait de la brochure « *Guide d'administration d'ORENCIA®* », laboratoire Bristol-Myers-Squibb, Avril 2011.
- [49] Extrait du site internet www.bms.com (consulté le 6/09/2011)
- [50] Extrait du site internet www.curaxys.com (consulté le 6/09/2011)

- [51] Extrait du site internet www. RocheIndia.com (consulté le 6/09/2011)
- [52] Résumé des Caractéristiques du Produit MABTHERA®
- [53] Extrait de DOSSIER ACR 2009, La Lettre du Rhumatologue, n°358 Janvier 2010, pp 21-23
- [54] <http://www.caducee.net/breves/breve.asp?idb=9642&mots=all> (consulté le 12/02/2011)
- [55] KAHN MF, BARDIN T, MEYER O, ORECEL P, LIOTE F, *L'actualité rhumatologique 2009*, Elsevier Masson, 2009 : p482
- [56] Recommandations HAS – Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état – Argumentaire (<http://www.has-sante.fr/>)
- [57] Recommandations HAS – Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état – Synthèse des Recommandations 2007 (<http://www.has-sante.fr/>)
- [58] SCARPATO S, ANTIVALLE M, FAVALLI EG, NACCI F, FRIGELLI S, BARTOLI F, BAZZICCHI L, MINISOLA G, MATUCCI CERINIC M, and Riviera co-authors. *Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study)*. *Rheumatology*. 2010; 49: 289-294.doi : 10.1093.
- [59] HENDERSON IC et al. *Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regim for patients with node-positive primary breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 6 (March 15), 2003: pp 976-983
- [60] <http://www.gyneweb.fr/Sources/biologie/viro/consensus.html> (consulté le 11/08/2011)
- [61] WOLBINK GJ and al. *Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthr Rheum March* 2006, Vol 54, Issue 3, pp 711–715
- [62] <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Publications/pub-71-175-179.asp> (consulté le 09/07/2011)
- [63] MAROTTE H, MIOSSEC P, *Biomarqueurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde*, *Revue du rhumatisme*, 2010, vol. 77, no5, pp. 448-457

[64] MIOSSEC P. *Marqueurs de réponse aux inhibiteurs du TNF α et polyarthrite rhumatoïde : pourquoi faut-il encore attendre ?* Médecine Thérapeutique Vol 13, N° 6, novembre-décembre 2007

[65] http://www.legeneraliste.fr/layout/Rub_FMC.cfm?espace=FMC&id_etiquette=M5&id_article=21862 (consulté le 9/07/2011)

[66] FELDMANN M, BRENNAN FM, FOXWELL BM, TAYLOR PC, WILLIAMS RO, MAINI RN. *Anti-TNF therapy : where have we got to in 2005?* J Autoimmun 2005 ; 25(Suppl) : 26-8.

[67] http://www.pharmacogenomics.ca/wordpress/about-us/faq?langswitch_lang=fr (consulté le 15/05/2011)

[68] SALIDO M, MARTINEZ A, MACARRON P, PATO E. *MHC association with response to monoclonal antitumor necrosis factor α therapy in rheumatic disease.* Arthritis Rheum 2002;46:S139 [Abstract].

[69] DIEUDE P, PETIT E, CAILLEAU-MOINDRAULT S, OSORIO J, PIERLOT C, MARTINEZ M, et al. *Association between tumor necrosis factor receptor II and familial but non sporadic, rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2002;46:2039–44.

[70] FABRIS M, TOLUSSO B, POI DIE, ASSALONI R, SINIGAGLIA L, FERRECCIOLI G. *Tumor necrosis factor receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis.* J Rheumatol 2002;29:1847–50

[71] PAVY et al. *Tumour necrosis factor α -308G \rightarrow A polymorphism is not associated with response to TNF α blockers in Caucasian patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis.* Ann Rheum Dis 2010 69 (6), p. 1022

[72] PERDRIGER A, RIOUHEY D, VERDIER MC. *Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde*, Revue du Rhumatisme Monographies 2010, Volume 77, Issue 4 : 341-345

[73] HYRICH KL, WATSON KD, SILMAN AJ, SYMMONS DPM, *Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.* Rheumatology 2006, 45 (12):1558-1565

[74] *Réflexions rhumatologiques n°131 TOME 14 Septembre 2010 p.6*

- [75] CRISWELL LA, LUM RF, TURNER KN, WOEHL B, ZHU Y, WANG J, TIWARI HK, EDBERG JC, KIMBERLY RP, MORELAND LW, SELDIN MF, BRIDGES SL Jr. *The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept.* Arthritis Rheum. 2004 Sep;50(9):2750-6.
- [76] MAROTTE H, MASLINSKI W, MIOSSEC P, Circulating tumour necrosis factor- α bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. Arthritis research therapy 2005 Volume: 7, Issue: 1, : R149-R155
- [77] SELLAM J, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: A six-month, national, multicenter, open-label study. Arthritis & Rheumatism Volume 63, Issue 4, pages 933–938, April 2011
- [78] COMBE B, FLIPO RM, Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. DIU Web Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques, 2008, Cours semaine n°5.
- [79] SODERLIN MK et al. *Patient-Reported Events Preceding the Onset of Rheumatoid Arthritis: Possible Clues to Aetiology.* Musculoskelet. Care 9, 2011, pp 25–31
- [80] SAVIOLI C et al. J. T. *Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis.* Revista do Hospital das Clinicas 2004, **59**, 93–98.
- [81] CONAGHAN P, QUINN M, O'CONNOR P. *Can very high-dose antitumor necrosis factor blockade at onset of rheumatoid arthritis produce long-term remission?* Arthritis Rheum 2002;46:1971–2.
- [82] SAEVARSDOTTIR S. et al. *Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohort.* Arthr Rheum Vol 63, Issue 1, pages 26–36, January 2011
- [83] GONZALEZ-ALVARO I and al. *Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists.* Ann Rheum Dis 2007;66:1675-1678

ANNEXES

**ANNEXE I : Synthèses des Recommandations
Professionnelles dans la prise en charge de la
Polyarthrite Rhumatoïde (HAS 2007)**

Polyarthrite rhumatoïde

Synthèses des recommandations

Septembre 2007

Ce document représente les points essentiels
des recommandations professionnelles :
« Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale »
« Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état »
« Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments
et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels »
Recommandations pour la pratique clinique – Septembre 2007
Ces recommandations et les argumentaires scientifiques
sont consultables dans leur intégralité sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en septembre 2007.

© Haute Autorité de Santé – 2007

Sommaire

1. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : diagnostic et prise en charge initiale __ 3
2. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : prise en charge en phase d'état ----- 6
3. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : aspects thérapeutiques
hors médicaments et chirurgie – aspects médico-sociaux
et organisationnels ----- 15

1. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : diagnostic et prise en charge initiale

1.1 Objectifs des recommandations

- Évaluer et proposer les éléments les plus pertinents pour favoriser un diagnostic précoce et l'instauration rapide d'un traitement de fond.
- Obtenir un impact sur la prévention et le ralentissement ou le contrôle de la progression de la PR, et de ses complications.
- Réduire la douleur, prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes, améliorer la qualité de vie.

1.2 Professionnels concernés

Rhumatologues, internistes, médecins généralistes, radiologues, également kinésithérapeutes, ergothérapeutes, médecins de médecine physique et de réadaptation, spécialistes de la douleur, chirurgiens orthopédistes.

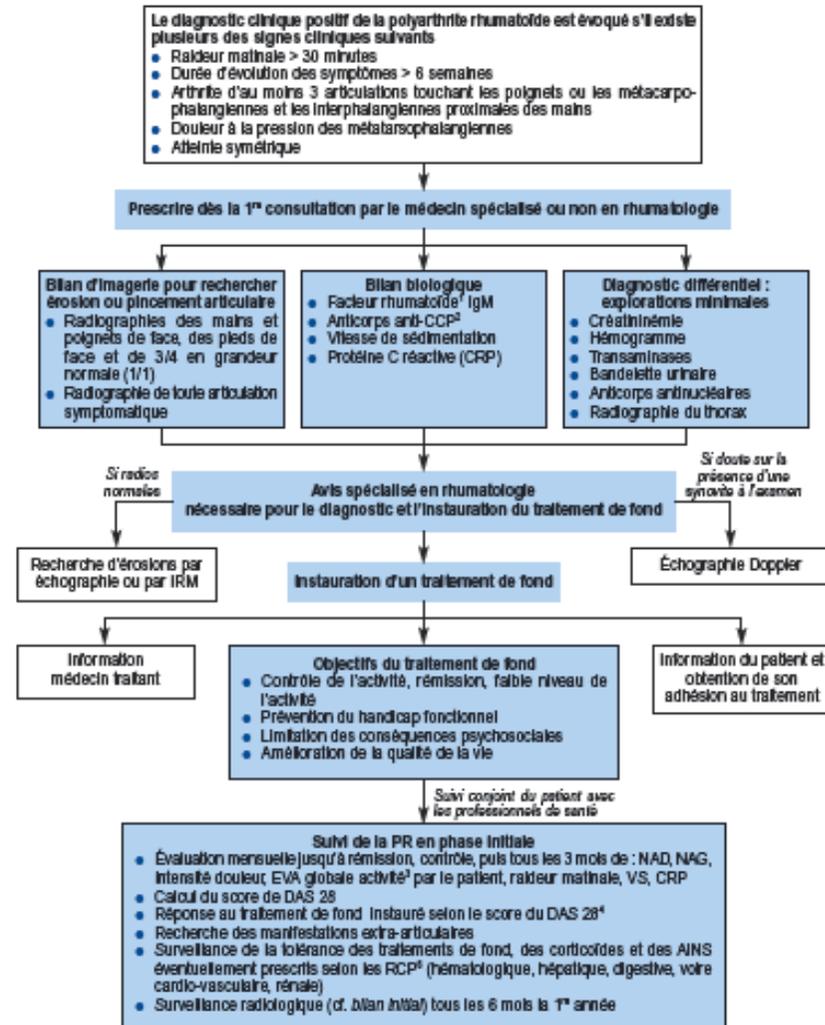
1.3 Patients concernés

Patients adultes ayant une polyarthrite persistante susceptible d'être une PR ou bien ayant une PR diagnostiquée évoluant depuis moins d'un an et n'ayant pas reçu de traitement de fond.

1.4 Généralités concernant le diagnostic

- Le diagnostic de PR peut être difficile.
- Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, biologiques, d'imagerie, et nécessite d'éliminer d'autres affections.
- Devant une arthrite touchant au moins deux articulations avec un gonflement articulaire (synovite ou épanchement), des douleurs d'horaires inflammatoires, une raideur matinale, une ténosynovite, il faut évoquer le diagnostic de PR.

Diagnostic et prise en charge initiale



FR¹ par technique ELISA ou néphélotrimétrie.
 Anti-CCP² = anticorps antiprotéines/péptides citrullinés par la technique ELISA.
 L'EVA activité³, le DAS⁴ sont disponibles sur le site de la HAS.
 Les RCP⁵ sont disponibles sur le site de l'Assaps.
 NAD : nombre d'articulations douloureuses.

Bilan et traitements

Le bilan initial préthérapeutique inclut le bilan réalisé lors du diagnostic et les évaluations suivantes :

- Nombre d'articulations gonflées (NAG) et nombre d'articulations douloureuses (NAD)
- Intensité de la douleur
- Echelle visuelle analogique mesurée par le patient de l'activité de la maladie (EVA globale)
- Calcul du DAS 28¹ pour apprécier l'activité de la PR
- Recherche des manifestations extra-articulaires (exemple : ténosynovites, syndrome de Raynaud, syndrome sec, nodules rhumatoïdes, vascularite)
- Mesure du handicap fonctionnel par le HAQ²
- Évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires

Facteurs pronostiques

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

Débuter le traitement de fond le plus précocement possible

PR active sans signe de sévérité

Méthotrexate per os en première intention

- En l'absence de contre-indication
- Dose initiale : 10 mg/semaine à adapter au patient
- Associé aux folates
- Augmentation de dose : toutes les 4 à 8 semaines en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique mesurée par le DAS 28¹
- Dose maximale : 25 mg par semaine

Si contre-indications | Si intolérance ou insuffisance de réponse

Léflunomide :
20 mg par jour (pas de dose de charge)
ou
Sulfasalazine :
1 g par jour puis augmenter par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 g par jour

Méthotrexate forme parentérale (IM, SC)

+ gestes locaux (infiltrations)

PR active sévère d'emblée
Signes de sévérité :

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

Association de traitements de fond

Par exemple :
Infliximab ou étanercept ou adalimumab + MTX

Par exemple :
MTX + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticoïdes

△ Prescription de corticoïdes

Toujours en association à un traitement de fond après diagnostic confirmé, l'indication et la durée sont du ressort de l'avis spécialisé, éventuellement dans l'attente de l'effet des traitements de fond.
Dose minimale efficace : ne pas dépasser 10 mg/jour ou 0,15 mg/kg/jour de prednisone per os ou équivalent.

En cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance se référer aux recommandations « PR prise en charge en phase d'état », chapitre 2

Le HAQ² est disponible sur le site de la HAS.

2. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : prise en charge en phase d'état

2.1 Objectifs des recommandations

- Avoir un impact sur la prise en charge quotidienne des patients atteints de PR, et par conséquent, améliorer l'évolution de cette maladie, diminuer ses complications et ses comorbidités, notamment cardio-vasculaires.
- Homogénéiser et optimiser les prises en charge thérapeutiques de la PR en phase d'état.
- Inciter les praticiens à utiliser des outils de suivi à l'aide de mesures quantitatives, et insister sur la nécessité d'un suivi rapproché du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde en phase d'état.

2.2 Patients concernés

Tout patient adulte atteint de PR évoluant depuis plus d'un an ou de moins d'un an en échec d'un premier traitement de fond. Pour les patients dont la polyarthrite évolue depuis moins d'un an et ne recevant pas traitement de fond se reporter au chapitre 1.

2.3 Objectifs du traitement de fond

- Un faible niveau d'activité de la maladie (par exemple un score de DAS 28 inférieur à 3,2)¹ stable dans le temps, et si possible une rémission clinique (tel un score de DAS 28 inférieur à 2,6) stable dans le temps.
- La prévention et le contrôle des lésions structurales (absence de progression des lésions radiologiques existantes ou absence de survenue de nouvelles lésions).
- Le contrôle de la douleur, l'amélioration ou la stabilisation du handicap fonctionnel, la limitation des conséquences psychosociales et la préservation de la qualité de vie du patient et de l'espérance de vie.
- La limitation de l'effet délétère des traitements.

2.4 Critères pour changer de traitement de fond

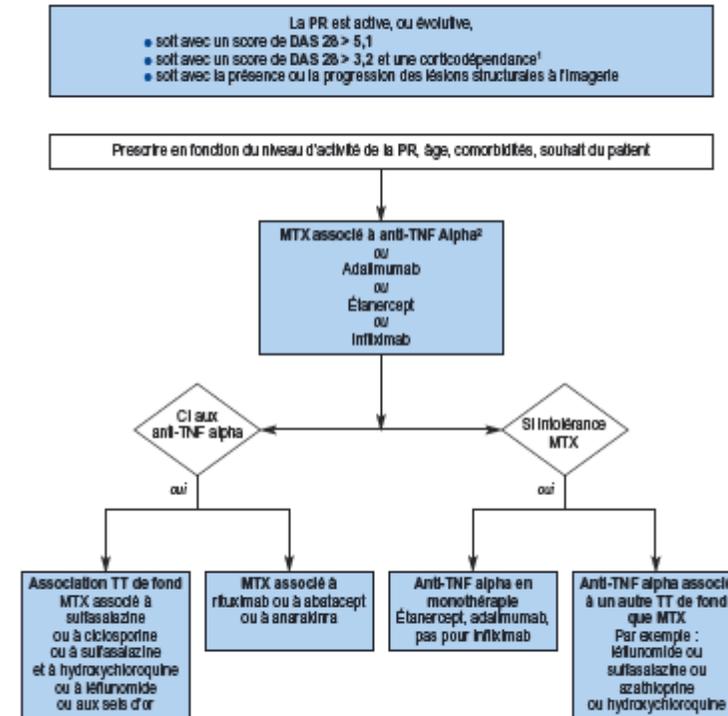
- La survenue d'événement(s) indésirable(s) ou intercurrent(s) jugé(s) incompatible(s) avec la poursuite du traitement en cas d'insuffisance d'efficacité clinique ou structurale.
- L'efficacité clinique doit se juger sur des critères d'activité :
 - des critères d'activité cliniques : (NAG, NAD) ; la durée de la raideur matinale ; le niveau global d'activité évalué par le patient (EVA) et le niveau global d'activité évalué par le médecin ;
 - des critères biologiques : (VS), protéine C réactive (CRP) ;
 - le calcul du DAS 28.

1. Il existe d'autres outils de mesure validés de l'activité de la maladie tels que le SDAI et le CDAI.

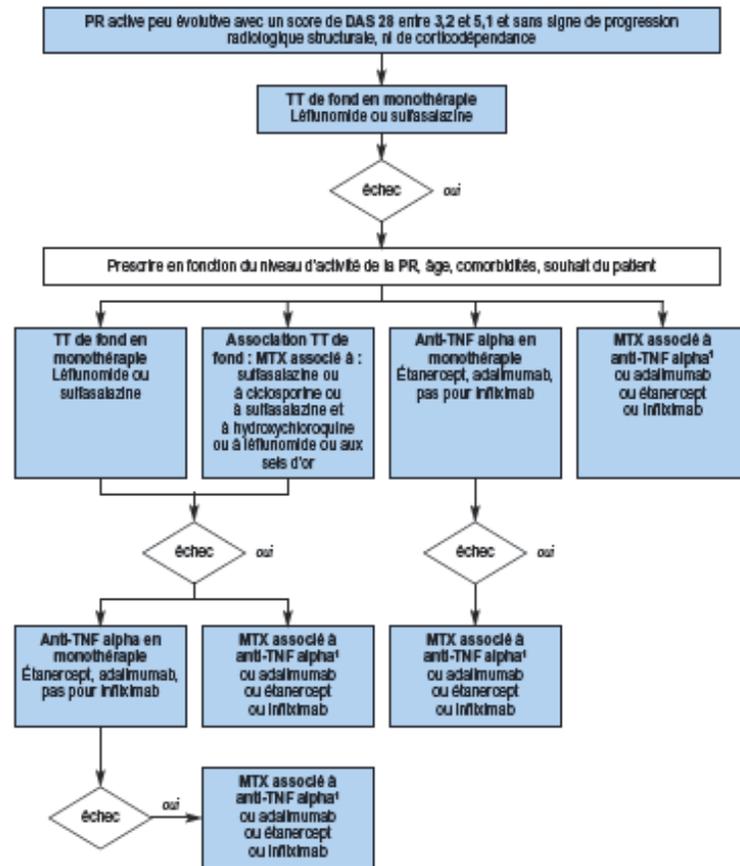
2.5 Critères pour évaluer une insuffisance d'efficacité clinique et une insuffisance d'efficacité structurale

- Soit une absence de réponse primaire après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse EULAR : DAS 28 > 5,1 et une variation du DAS 28 < 1,2, ou un DAS 28 < 5,1 et une variation du DAS 28 < 0,6.
- Soit une réponse modérée après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, et selon les critères de réponse EULAR :
 - DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et une variation du DAS 28 > 0,6 ;
 - DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS 28 entre 0,6 et 1,2 mais jugée insuffisante par le patient et le médecin, par exemple du fait de critères d'activité clinique associés (durée de la raideur matinale, douleur, atteinte des pieds et chevilles non comptabilisée dans le calcul du DAS 28, manifestations extra-articulaires).
- Soit un échappement thérapeutique après une réponse clinique initiale, défini par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de 2 consultations de 1 à 3 mois d'intervalle.
- Soit l'impossibilité de réduire une corticothérapie associée à une posologie acceptable quant au rapport bénéfice/risque individuel (par exemple de 0,1 à 0,15 mg/kg/j).
- L'insuffisance d'efficacité structurale peut correspondre à une progression de lésions existantes ou à la survenue de nouvelles lésions (érosions, pincements articulaires) évaluées en comparant des radiographies standard.

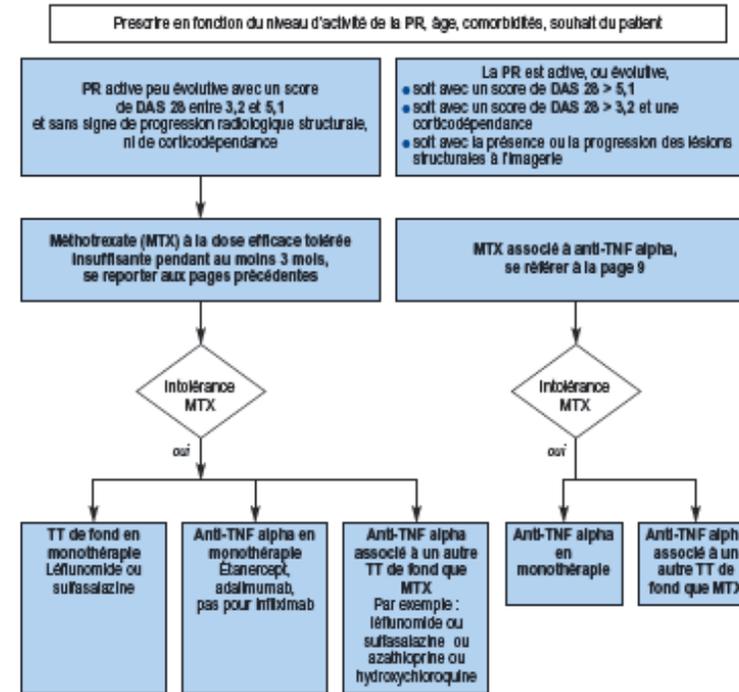
Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois



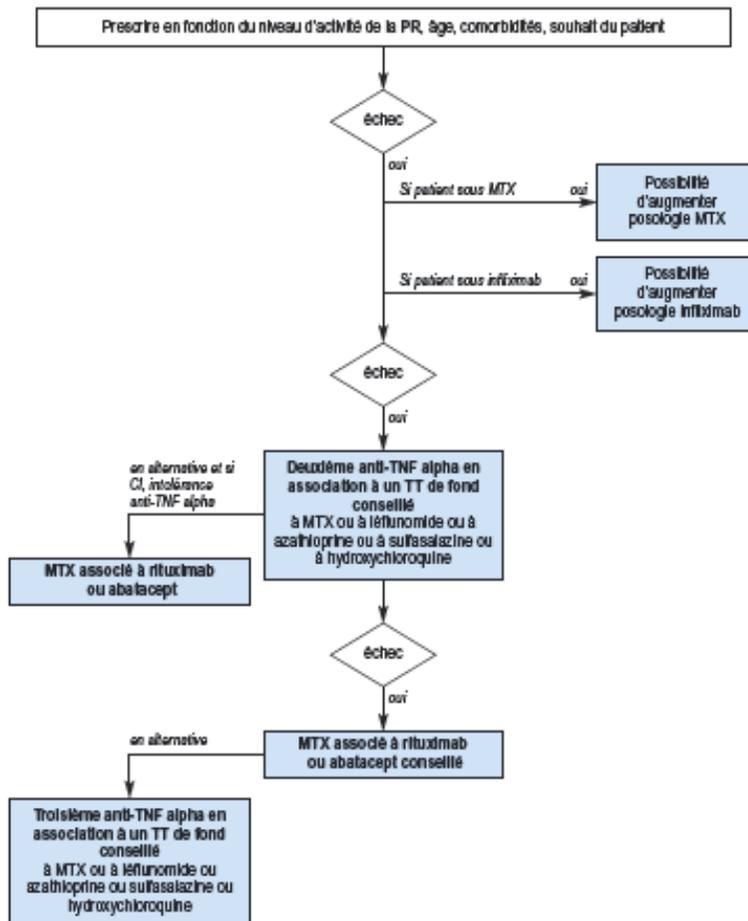
Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois



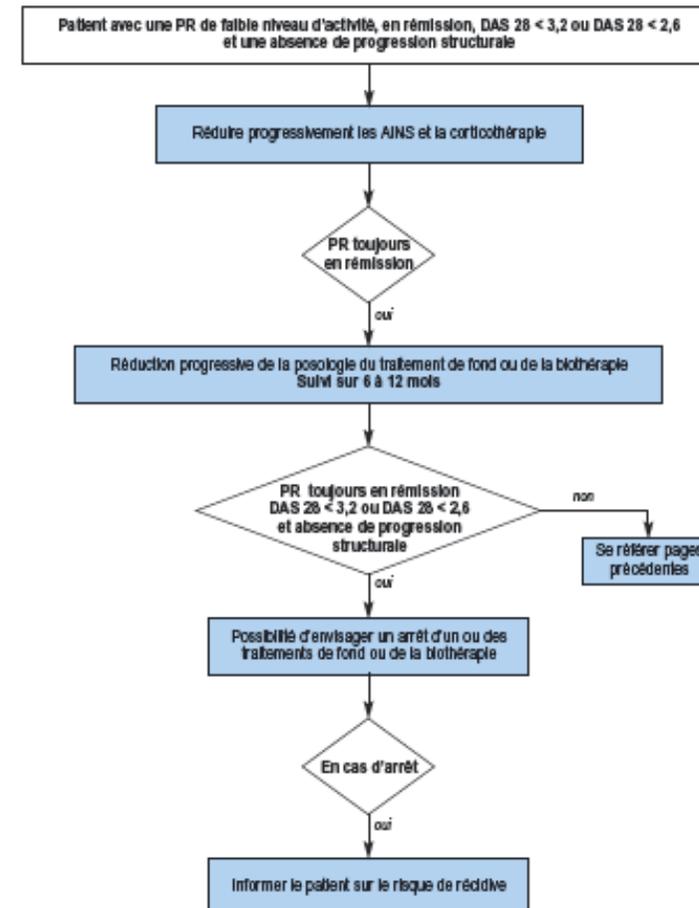
Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous léflunomine ou sulfasalazine, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois



Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention
Intention : patient en échec thérapeutique sous anti-TNF alpha en association à un traitement de fond (MTX ou autre)



Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention
Intention : PR avec un faible niveau d'activité



2.6 Corticoïdes

- Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prednisone ou ses dérivés est recommandée.
- Il est fortement recommandé d'utiliser, sur la durée la plus courte, la posologie minimale efficace qui peut être au maximum :
 - en attendant l'efficacité d'un traitement de fond ou en cas de survenue d'une poussée : 0,2 mg/kg et par jour ;
 - en cas de traitement au long cours : 0,15 mg/kg et par jour ;
 - en cas de manifestations cliniques extra-articulaires systémiques : 0,5 à 1 mg/kg et par jour.
- Il est recommandé de toujours envisager une réduction progressive de la posologie de la corticothérapie, avec comme objectif un sevrage complet.
- Si la corticothérapie générale est retenue pour le traitement des symptômes articulaires inflammatoires, dans l'attente de l'effet du traitement de fond, la durée de la corticothérapie doit être de 2 à 6 mois au maximum.
- En cas de corticoïdépendance qui peut être définie comme une impossibilité de diminuer la posologie sans réactivation de la maladie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone, il est fortement recommandé d'envisager une modification du traitement de fond pour permettre la réduction de cette corticothérapie.

2.7 Le suivi de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

- Il est recommandé de recueillir les éléments suivants pour évaluer l'activité de la maladie :
 - le nombre d'articulations gonflées (NAG), le nombre d'articulations douloureuses (NAD) ;
 - les critères d'interrogatoire qui sont : l'échelle visuelle analogique (EVA) globale de l'activité par le patient, la durée de la raideur matinale et l'intensité de la douleur ;
 - l'appréciation globale de l'activité par le médecin ;
 - les paramètres biologiques : vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP) ;
 - le calcul du DAS 28³.
- Il est recommandé de rechercher régulièrement des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite, manifestation cardiaque, pulmonaire, neurologique, etc.).
- Il est recommandé de mesurer l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie en utilisant notamment le DAS 28.
- La progression radiologique dans la polyarthrite rhumatoïde en phase d'état doit être évaluée sur des radiographies des mains-poignets de face et pieds de face et d'autres localisations, en fonction de la clinique, en grandeur normale (1/1), tous les 6 mois la première année, puis au minimum tous les ans pendant les 3 à 5 premières années et en cas de changement de stratégie thérapeutique, puis de manière plus espacée.
- Le retentissement fonctionnel de la PR doit être régulièrement évalué au moins une fois par an soit d'une manière globale par le médecin à l'interrogatoire soit en utilisant des indices tels que le score HAQ.

- Compte tenu de la fréquence de la morbidité cardio-vasculaire associée à la PR, les autres facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être systématiquement et régulièrement recherchés, et si possible corrigés (arrêt du tabac, dyslipidémie, HTA, diabète, obésité, décroissance d'une corticothérapie) (grade B).

2.8 Le suivi des patients traités par anti-TNF alpha

Cette surveillance doit comprendre en plus des éléments cités ci-dessus :

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

L'objectif thérapeutique est la réponse EULAR⁴. En cas de non-réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF alpha et de modifier la stratégie thérapeutique.

3. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels

3.1 Objectifs

Restreindre les conséquences de la polyarthrite rhumatoïde sur la douleur, les déficiences articulaires et musculaires, les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

- Définir les indications :
 - des traitements physiques et de réadaptation ;
 - des interventions éducatives et psychologiques ;
 - des autres traitements non médicamenteux.
- Adapter les prises en charge sociale et professionnelle.
- Définir les modalités organisationnelles de la prise en charge globale.

3.2 Professionnels concernés

- Médecins généralistes, dont médecins à exercice particulier, rhumatologues, médecins de médecine physique et de réadaptation, médecins du travail.
- Assistants de service social, diététiciens, ergothérapeutes, masseurs-kinésithérapeutes, orthésistes agréés, orthoprothésistes, pédicure-podologues, podio-orthésistes, psychologues.

3.3 Place des traitements non médicamenteux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge globale où les interventions thérapeutiques non médicamenteuses doivent être systématiquement envisagées quels que soient l'activité ou le stade d'évolution de la maladie. Elles sont complémentaires des traitements médicamenteux ou chirurgicaux et ne s'y substituent pas.

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

- traitements physiques : kinésithérapie, ergothérapie, pédicure-podologie ;
- réadaptation et notamment aménagement de l'environnement ;
- éducation thérapeutique du patient et interventions psychologiques ;
- autres interventions, notamment diététiques.

L'examen clinique détaillé et la collaboration médicale pluridisciplinaire permettent de définir les objectifs et les indications thérapeutiques non médicamenteuses et de suivre les bénéfices obtenus par le traitement (tableau 1).

Points clés

- Les activités physiques dynamiques et aérobies sont recommandées (grade B).
- L'éducation thérapeutique du patient est recommandée (grade B).
- La prise en charge non médicamenteuse nécessite souvent l'intervention de nombreux professionnels, si possible coordonnée par le médecin de médecine physique et de réadaptation, en collaboration avec le médecin traitant et le

seau 1. Indications des interventions non médicamenteuses en fonction des objectifs thérapeutiques

| Interventions non médicamenteuses | Interventions à visée antalgique | Interventions à visée articulaire | Interventions à visée musculaire | Interventions à visée fonctionnelle | Interventions à visée éducative | Interventions à visée psychologique | Interventions à visée sociale et professionnelle | Interventions à visée d'autres objectifs |
|---|--|--|---|---|--|--|---|---|
| Recommandés en fonction de la situation clinique, locale ou professionnelle | Orthèses ^a Pédicure-podologie y compris chaussures ^a Physiothérapie ^a Acupuncture ^a | Techniques de gain d'amplitude ^a y compris en bain d'hydrothérapie ^a Orthèses ^c Pédicure-podologie ^a | Renforcement musculaire dynamique ou/et isométrique Adaptation des activités aérobies en charge ou en décharge ^a , y compris en bain d'hydrothérapie ^a | Adaptation des activités aérobies ^a Ergothérapie ^a Orthèses ^c Programmes MK ⁴ global ^a Pédicure-podologie ^a Aides techniques ^a Aménagement de l'environnement ^a | Information ^a Éducation thérapeutique (protection articulaire ^a) | Évaluation état psychologique ^a | Demande de 100 % (selon critères ALD) ^a Entrée en assistance sociale, médecin du travail ^a Aménagement des conditions de travail ^a Mesures de protection sociale ^a | Transmission des coordonnées classificateurs de patient ^a Diététique ^a |
| Recommandés en fonction de la situation clinique, locale ou professionnelle | Bain d'hydrothérapie ^a Massage ^a Physiothérapie ^a Acupuncture ^a | Massage ^a Physiothérapie ^a Postures ^a | - | Cure thermale ^c | - | - | - | - |

Indications des recommandations : A : grade A ; B : grade B ; C : grade C ; A.P. : exercice professionnellement recommandé ; traitement adjuvant ; traitement associé au traitement médicamenteux ; médicamenteux ou non, en cas d'insuffisance, d'échec ou d'intolérance de ce dernier, ou lorsqu'il facilite la mise en œuvre du traitement ; massage d'hydrothérapie ; aides techniques ; aides techniques actives ; mobilisations passives ; postures ; position de longue durée ; D : attention de longue durée.

3.4 Stratégies sociale et professionnelle

► Quand déclencher les démarches sociales et professionnelles ?

- 100 % dans le cadre des affections de longue durée (ALD) :
 - effectuer la demande d'exonération du ticket modérateur dès que les critères d'admission en ALD sont confirmés par le spécialiste en rhumatologie.
- Procédures d'aménagement professionnel :
 - solliciter le médecin du travail dès que la PR entraîne une répercussion notable et durable dans la vie professionnelle du patient ;
 - conseiller au patient de solliciter une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé dès qu'il n'est plus en mesure d'assurer son emploi ou d'y postuler sans aménagement des horaires ou du poste de travail.
- Programmer un entretien avec un assistant de service social :
 - lorsque la situation sociale du patient est précaire ou difficile, en particulier en cas d'absence de couverture complémentaire ;
 - en cas d'arrêt de travail d'une durée prévisible de plus de 3 mois ;
 - en cas de demande de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé, mise en invalidité ou retraite anticipée ;
 - en cas de gêne durable pour effectuer les actes de la vie quotidienne.

Associations de patients

Il est recommandé d'informer tout patient atteint de PR de l'existence d'associations de malades, notamment dès que le diagnostic est formellement établi, et de lui en communiquer les coordonnées, s'il le souhaite.

3.5 Modalités organisationnelles

- Place des différents professionnels de santé
Chaque patient est suivi conjointement par un spécialiste qualifié en rhumatologie et un médecin traitant.
Ils élaborent un projet thérapeutique commun adapté aux besoins du patient, en accord avec lui. Le médecin de médecine physique et de réadaptation coordonne, dans la mesure du possible, la mise en œuvre des traitements non médicamenteux lorsqu'ils nécessitent l'intervention de plusieurs professionnels.
- Prise en charge pluridisciplinaire
L'accès à une prise en charge pluridisciplinaire est recommandé lorsque l'état clinique du patient nécessite l'intervention de nombreux professionnels.
- Réseaux de santé
Les réseaux de santé constituent une des modalités organisationnelles de mise en œuvre d'une prise en charge pluridisciplinaire de la PR.

Achevé d'imprimer en novembre 2007
Imprimerie Moderne de l'Est
Dépôt légal novembre 2007



HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

BPOLY3R

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom- Prénoms : DELVILLE Claire, Marie, Charlotte

Titre de la thèse : OPTIMISER L'UTILISATION DES BIOTHERAPIES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE

Résumé de la thèse :

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, pouvant engendrer un handicap fonctionnel important, venant affecter la qualité de vie du patient. Une prise en charge thérapeutique précoce et un suivi régulier sont recommandés, afin de limiter la survenue des lésions articulaires qui sont irréversibles.

Les années 2000 ont clairement révolutionné la prise en charge de la PR en donnant naissance à une nouvelle classe thérapeutique : les biothérapies. Ces nouveaux outils biologiques de pointe, fondés sur l'utilisation de molécules, de cellules, ou de tissus issus du vivant ont permis l'identification de cibles thérapeutiques très spécifiques pour pouvoir agir au cœur de la maladie.

On ne peut malheureusement pas encore prédire la réponse du patient au traitement, c'est pourquoi la Recherche s'attèle aujourd'hui à l'étude des facteurs génétiques, biologiques ou environnementaux, susceptibles de prédire une bonne ou une mauvaise réponse à chaque biothérapie.

Grâce à l'identification de ces facteurs prédictifs de réponse, le patient pourra bénéficier d'un traitement personnalisé, évitant ainsi la succession de thérapies conséquentes et onéreuses, aux effets délétères importants.

Les travaux de recherche doivent encore s'approfondir, favorisés par de nouvelles approches biologiques et génétiques, pour qu'à terme, on puisse mettre en place un véritable rationnel derrière l'instauration d'un traitement patient-dépendant dans la prise en charge de la PR.

MOTS CLES :

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, BIOTHERAPIE, ANTI-TNF, FACTEURS PREDICTIFS, REPONSE TRAITEMENT, PHARMACOGENOMIQUE, NANTES

JURY

PRESIDENT : Monsieur J.-M. ROBERT, Professeur des Universités en Chimie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame C. BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférence des Universités en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Madame B. BOEDEC, Docteur en Pharmacie – Pharmacie BOEDEC, Route de la gare, Zone Lenruit, 56320 QUESTEMBERT

Monsieur le Docteur B. FERREY, Responsable Marketing Immunosciences – Laboratoire Bristol Myers Squibb, 3 rue Joseph Monier, 92500 RUEIL-MALMAISON
