UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2019 **N°36**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme Charlène BOUCHET

Présentée et soutenue publiquement le 04 octobre 2019

La polyarthrite rhumatoïde : traitements actuels et prise en charge globale des patients atteints par cette pathologie

Président :

M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie fondamentale et clinique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury :

M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Sarah CHATARD-GERBAUD, Docteur en Pharmacie, Directeur marketing/ventes rhumatologie, Sanofi Genzyme

Mme Aurore TABELLION, Docteur en Biologie santé environnement, Medical advisor rhumatologie, Sanofi Genzyme

Remerciements

A mon directeur de thèse Monsieur ROBERT, un grand merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et pour la confiance que vous m'avez accordée du début jusqu'à l'aboutissement de cette thèse.

A Monsieur BARD, merci d'avoir accepté de présider mon jury, j'en suis très honorée.

A Sarah, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu as cru en moi dès le début et c'est en grande partie grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui. Je t'en serai éternellement reconnaissante.

A Aurore, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ton expérience, ton soutien et ton aide sur de nombreux projets menés ensemble m'ont fait évoluer. Ces deux dernières années n'auraient jamais été les mêmes sans toi et ta bonne humeur au quotidien.

A mes parents qui ont toujours été là pour moi. Merci pour votre confiance, votre soutien et pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites aujourd'hui pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez de n'avoir jamais cessé de croire en moi pendant toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles. C'est grâce à votre éducation et vos valeurs que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

A mon frère, merci pour ces années d'enfance partagées et cette complicité qui nous liera à jamais.

A ma meilleure amie Clémence qui est à mes côtés depuis la fin de ma deuxième année de pharmacie. Merci pour ta présence, ta générosité, ton soutien quotidien et pour tous ces moments inoubliables partagés. Tu pourras toujours compter sur moi.

A mes amis d'enfance, de la faculté de Nantes et de Paris, merci pour toutes ces années formidables et ces nombreux souvenirs inoubliables.

A toute l'équipe de rhumatologie chez Sanofi avec qui je partage mon quotidien depuis maintenant 3 ans. Merci pour votre confiance, votre écoute et pour tous ces moments de bonheur à vos côtés.

Table des matières

Remerciements **2**

Table des figures **6**

Liste des tableaux **7**

Liste des abréviations **8**

Introduction **11**

I. La polyarthrite rhumatoïde **12**

A. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde et quelle est son origine ? **12**

1. Définition 12
2. Epidémiologie 12
3. Physiopathologie 13
   a) Phase de déclenchement 14
   b) Phase d'inflammation et de recrutement 14
   c) Phase de prolifération et de destruction ostéo-articulaire 16
   d) Phase de réparation et fibrose 17
4. Facteurs étiologiques 18
   a) Facteurs génétiques 18
   b) Facteurs hormonaux 18
   c) Facteurs environnementaux 19

B. Les manifestations cliniques **19**

1. Atteintes articulaires 19
2. Atteintes extra-articulaires 21

C. Conséquences de la PR **21**

1. Sévérité de la maladie 21
2. Comorbidités et complications 24
3. Retentissement de la maladie sur la qualité de vie des patients 27

D. Circuit de prise en charge du patient **29**

II. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde **31**

A. Caractéristiques cliniques, biologiques et bilan d'imagerie **31**

B. Diagnostics différentiels **34**

C. Facteurs pronostiques **36**

III. Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde et stratégies thérapeutiques 37
A. Principes généraux et stratégies thérapeutiques 37
B. Les traitements symptomatiques 39
C. Les traitements de fonds 40
1. Les DMARDS synthétiques conventionnels (csDMARDs) 41
a) Méthotrexate (MTX) 41
b) Sulfasalazine 42
c) Léflunomide 42
2. Les DMARDS biologiques (bDMARDS) 42
a) Anti-TNF 44
b) Anti-IL6 50
c) Autres biologiques 53
d) Biosimilaires 56
3. Les DMARDS synthétiques ciblés (tsDMARD) 59
4. Les traitements médicamenteux par voie locale 62
a) Infiltration de corticoïdes et ponction 62
b) Synoviorthèses 62
IV. Traitements non-médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde 64
A. Traitement chirurgical 64
B. Traitement physique, de réadaptation et de rééducation 66
1. Kinésithérapie et massages 66
2. Ergothérapie 69
3. Orthèses 70
4. Pédicurie et podologie 71
C. Acupuncture 71
D. Homéopathie et phytothérapie 72
E. Balnéothérapie, cures thermales et thalassothérapie 73
V. Prise en charge plus globale de la polyarthrite rhumatoïde pour une meilleure qualité de vie des patients 75
A. Prise en charge pluridisciplinaire du malade 76
1. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) 76
2. Les associations de patients 78
B. Conseils hygiéno-diététiques 79
1. L'activité physique adaptée 79
2. L'alimentation 81
3. L'hygiène buccodentaire 82

4. Le sommeil ... 83
C. Mesures sociales et professionnelles ... 83
1. Les aides sociales ... 83
a) Affections de longue durée ... 83
b) Aides financières au logement ... 84
c) Aides à domicile ... 85
2. L'activité professionnelle ... 86
a) Arrêt de travail ... 86
b) Mi-temps thérapeutique ... 86
c) Adaptation du temps de travail ... 86
d) Aménagement de l'environnement de travail ... 87
e) Reconnaissance de travailleur handicapé ... 87
f) Allocation aux adultes handicapés ... 88
g) Pension d'invalidité ... 88
D. Prise en charge psychologique ... 88
E. Conseils pour voyager ... 89
Conclusion ... 91
Bibliographie ... 95

Table des figures

Figure 1 : Activation des lymphocytes et ses conséquences

Figure 2 : Schéma d'une articulation normale et d'une articulation atteinte de PR

Figure 3 : Photo et schéma d'un doigt en boutonnière

Figure 4 : Photo et schéma d'un doigt en col de cygne

Figure 5 : Photo et schéma d'un doigt en maillet

Figure 6 : Conditions d'application des critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR

Figure 7 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR

Figure 8 : Les quatre grands types d'anticorps monoclonaux

Figure 9 : Photo d'un porte-clés électrique ergonomique

Figure 10 : Photo d'un repose poignet

Figure 11 : Population européenne ne pratiquant jamais d'activité physique (en %)

Liste des tableaux

Tableau 1 : ACR/EULAR : définitions de la rémission lors d'essais cliniques sur la PR

Tableau 2 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques et du développement d'un générique et d'un médicament biosimilaire

Tableau 4 : Liste des médicaments biosimilaires commercialisés ou en cours de commercialisation en France

Tableau 5 : Compétences d'auto-soins et d'adaptation définies par la HAS

Liste des abréviations

AAH : allocation aux adultes handicapés

ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées

ACR : American College of Rheumatology

AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale

AFP*ric* : Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques

AGEFIPH : Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées

ALD : affection de longue durée

ANAH : Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat

ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde

Ag : antigène

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

CCP : peptides cycliques citrullinés

CDAI : clinical disease activity index

CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

CRP : protéine C-réactive

CT : commission de transparence

DAS : disease activity score

DMARD : disease-modifying antirheumatic drug = « modificateurs de la maladie rhumatismale »

- **csDMARD** : DMARD synthétique conventionnel
- **bDMARD** : DMARD biologique
- **tsDMARD** : DMARD synthétique ciblé

EMA : European Medicines Agency

ETP : éducation thérapeutique du patient

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : échelle visuelle analogique

FDA : Food and Drug Administration

FR : facteur rhumatoïde

HAQ-DI : health assessment questionnaire disability index

HAS : Haute Autorité de Santé

Ig : immunoglobuline

IFN : interféron

IL : interleukine

IV : intraveineuse

JAK : janus kinases

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

MCP : métacarpophalangienne

MCV : maladie cardiovasculaire

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MPR : médecine physique de réadaptation

MTP : métatarsophalangienne

MTX : méthotrexate

NAD : nombre d'articulations douloureuses

NAG : nombre d'articulations gonflées

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

PCH : prestation de compensation du handicap

PEG : polyéthylène glycol

PIH : prescription initiale hospitalière

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRO : patient reported outcomes

RANK : receptor activator of NFκB

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

RQTH : reconnaissance en qualité de travailleur handicapé

RSO : radiosynoviorthèse

SC : sous-cutanée

SDAI : simple disease activity index

SMR : service médical rendu

TNF : facteur de nécrose tumorale

VEGF : vascular endothelial growth factor

VO : voie orale

VS : vitesse de sédimentation

Introduction

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont communément définis comme étant des maladies des articulations et/ou de la colonne vertébrale caractérisées par la présence de douleurs, de gonflements articulaires et de raideurs articulaires ou rachidiennes. Les principaux rhumatismes inflammatoires chroniques sont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, la pseudo-polyarthrite rhizomélique ainsi que l'arthrite juvénile idiopathique.

L'innovation thérapeutique apportée par l'immunothérapie il y a quelques années a révolutionné la prise en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, en permettant d'améliorer considérablement la qualité de vie de nombreux patients. Cependant, ces traitements ne sont pas suffisants et doivent être accompagnés par des mesures annexes permettant une prise en charge plus globale du patient.

Cette thèse sera focalisée sur la polyarthrite rhumatoïde. Dans un premier temps, nous étudierons ce qu'est la polyarthrite rhumatoïde et comment se fait son diagnostic. Puis, nous verrons quels sont les traitements médicamenteux actuellement disponibles pour cette pathologie ainsi que les traitements non-médicamenteux. Enfin, nous ferons le point sur la prise en charge globale du patient grâce aux services, aides et conseils disponibles permettant d'améliorer la qualité de vie du patient au quotidien.

I. La polyarthrite rhumatoïde

A. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde et quelle est son origine ?

1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) qui conduit à la destruction des articulations entrainant une incapacité fonctionnelle parfois importante. Etymologiquement, ce terme signifie « plusieurs *(poly)* articulations touchées par une inflammation *(arthrite)* et présentant des facteurs rhumatoïdes ». Il s'agit d'une maladie auto-immune car elle résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire. En effet, la PR est issue d'une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée provoquant une formation d'auto-anticorps qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale des articulations (1). Elle est également caractérisée comme maladie systémique car pouvant engendrer de nombreuses manifestations extra-articulaires lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée. Par ailleurs, la PR a également un impact sur la qualité de vie générale du patient, pouvant influencer l'humeur et le bien-être mental par exemple.

2. Epidémiologie

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cette pathologie est présente dans le monde entier, cependant différentes études épidémiologiques de la PR ont montré qu'il existe des variations géographiques dans la prévalence de la maladie. Dans les pays industrialisés, la PR touche 0,5% à 1% des adultes avec 5 à 50 nouveaux cas par an pour 100 000 adultes. En France, 0,3% à 0,5% de la population est atteint par cette pathologie, soit environ 200 000 personnes.

La prévalence de cette maladie augmente avec l'âge et le pic d'apparition de la maladie se situe vers 45 ans. Cependant, la PR peut également se déclarer chez les enfants ou les personnes âgées.

Cette pathologie est à prédominance féminine car elle touche trois femmes pour un homme. Cette différence pourrait suggérer un rôle des hormones. Il est

également décrit que cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de soixante-dix ans. (2–8)

3. Physiopathologie

La physiopathologie de la PR a fait l'objet de nombreuses recherches et n'est encore pas totalement connue. Les mécanismes de l'immunopathologie sont complexes et font intervenir l'immunité innée ainsi que l'immunité acquise. En effet, ces deux types d'immunité vont intervenir à la suite d'une « agression ». Ces réactions immunitaires inflammatoires ont pour but d'éliminer l'agent à l'origine de l'agression afin d'arrêter la réaction inflammatoire. Cette réaction se fait donc en deux étapes.

Il y a tout d'abord l'intervention de l'immunité innée qui est à l'origine de la réaction inflammatoire aiguë ou non spécifique. Elle permet de lutter rapidement contre un antigène (Ag) quel qu'il soit. Les cellules qui interviennent dans l'activation de l'immunité innée sont les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes ainsi que les cellules Natural Killer.

Dans un deuxième temps, si l'immunité innée seule n'a pas été suffisante pour combattre cet Ag, elle va recruter l'immunité adaptative afin de renforcer la réaction inflammatoire par une inflammation dite réactive ou spécifique qui sera spécialisée à l'Ag. Les cellules associées sont les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB).

Dans le cadre de la PR, cette réaction immunitaire est pathologique avec un excès d'inflammation : il y a un dérèglement du système immunitaire. Cette pathologie est classée parmi les maladies dites « auto-immunes » du fait de signes d'auto-réactivité tels que la présence d'auto-anticorps comme les facteurs rhumatoïdes qui sont produits au cours de la réaction inflammatoire. Il se pourrait donc que l'Ag à l'origine du déclenchement de la réaction immunitaire soit un Ag du soi. Ce dérèglement peut être lié à une diminution de la tolérance (ex : déficit des LT régulateurs) et à l'augmentation de la réponse immunitaire contre un Ag du soi notamment. Cela conduit au développement d'une réaction inflammatoire chronique produisant des cytokines pro-inflammatoires en abondance.

De façon schématique, la physiopathologie de cette maladie peut être décrite en quatre phases bien distinctes, bien qu'elles soient en réalité liées les unes aux autres.(1,9)

a) Phase de déclenchement

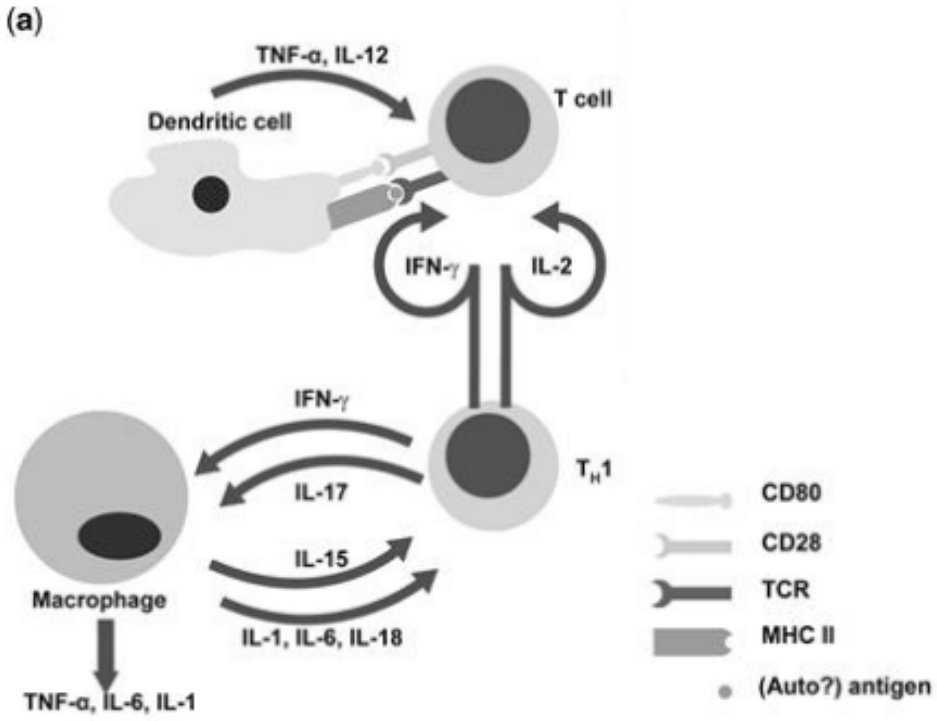
La première phase est la phase de déclenchement au cours de laquelle un événement ou un stimulus déclencheur va agresser le système immunitaire et induire le début d'une réaction immunitaire inflammatoire. L'Ag reconnu, encore non identifié à ce jour, déclenche dans un premier temps une réaction immunitaire innée au niveau de l'articulation. En effet, l'Ag peut être reconnu par des cellules de l'immunité innée présentes dans la membrane synoviale (ex : cellules dendritiques, macrophages), voire par des cellules résidentes tissulaires telles que les synoviocytes fibroblastiques. Ces cellules vont notamment produire des chimiokines afin d'attirer les cellules de l'immunité innée au sein de la membrane synoviale pour combattre cette agression. Les cellules recrutées vont alors produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale (TNFα) et l'interleukine 6 (IL-6). Par ailleurs, les polynucléaires neutrophiles sont plus présents dans la synovie que dans la membrane synoviale, sécrétant des molécules ayant un rôle pro-inflammatoire telles que des enzymes lysosomales dégradant le cartilage, la prostaglandine E2 ou encore le monoxyde d'azote favorisant l'angiogénèse et la perméabilité vasculaire.(1,9,10)

b) Phase d'inflammation et de recrutement

Dans un deuxième temps, des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) de l'immunité innée vont activer les cellules de l'immunité adaptative (LT et LB) dans les organes lymphoïdes périphériques, les recruter dans la membrane synoviale et induire leur différenciation. Les CPA telles que les cellules dendritiques ou les macrophages vont alors interagir avec les lymphocytes en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2. Chez les patients atteints de PR, les LT CD4 vont se différencier principalement en lymphocytes Th1 sous l'action de l'IL-12 notamment, qui vont produire de l'interféron γ (IFNγ) ou encore de l'interleukine 2 (IL-2), mais également en LT Th17 dont la différenciation est soutenue par des cytokines produites par les cellules dendritiques et les macrophages. Les cytokines pro-inflammatoires produites telles que le TNFα, l'IL-1 et l'IL-6 vont avoir des actions sur la prolifération et l'activation des lymphocytes, l'induction de l'expression de molécules d'adhésion, la production de métalloprotéases, ou encore la contribution à l'angiogénèse. De façon plus générale, les cytokines et les chimiokines conduisent à

l'induction ou à l'aggravation de la réponse inflammatoire en activant les cellules endothéliales et en attirant les cellules immunitaires pour qu'elles s'accumulent dans le compartiment synovial.

Les LT activés qui se retrouvent dans la membrane synoviale sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (INFγ, IL-17) qui vont stimuler les cellules résidentes de la membrane synoviale (cellules immunitaires sur place et synoviocytes). De plus, ils vont également contribuer à l'activation de certains LB en plasmocytes, potentiels producteurs d'auto-anticorps tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA, encore appelés anti-CCP). A noter qu'il est décrit que chez les patients atteints de PR, la proportion de LT et LB auto-réactifs est élevée. Les principaux mécanismes décrits ci-dessus sont présentés sur la *figure 1*.(1,9–13)



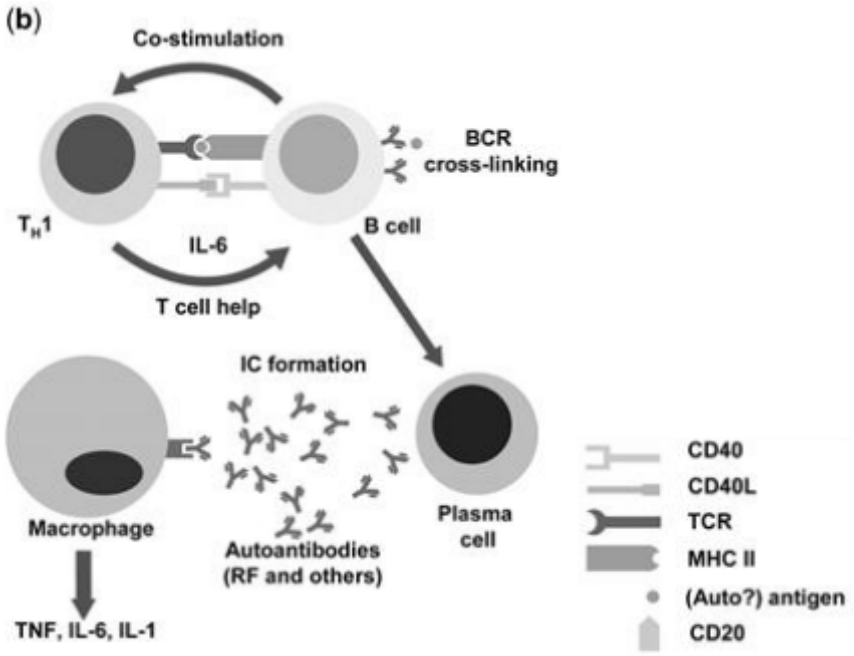


Figure 1 - Activation des lymphocytes et ses conséquences.
(a) activation des LT et (b) activation des LB(13)

c) Phase de prolifération et de destruction ostéo-articulaire

L'accumulation des cytokines, des cellules de l'immunité innée et adaptative vont favoriser l'angiogénèse ainsi que la prolifération des synoviocytes dans des zones que ces cellules ne devraient pas envahir, provoquant la formation du pannus synovial qui va adhérer au cartilage. L'angiogénèse est un processus clé dans la formation et le maintien du pannus car le recrutement de cellules immunitaires dans la membrane synoviale nécessite un apport sanguin accru. Pour cela, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) a un rôle central. Sur la *figure 2* est représentée une articulation normale ainsi qu'une articulation atteinte par la PR permettant de visualiser le processus d'inflammation (angiogénèse, pannus, cellules actives).

Les synoviocytes fibroblastiques de ce pannus activés par le TNFα, l'IL-1 et l'IL-6 vont alors produire des cytokines, des prostaglandines et des métalloprotéases qui vont dégrader le cartilage. Les trois cytokines vont également activer les chondrocytes, entrainant ainsi la libération directe de métalloprotéases supplémentaires dans le cartilage. En plus du TNFα et de l'IL-6, les synoviocytes vont également sécréter du ligand du récepteur activateur de NFκB (RANKL) qui va activer les ostéoclastes induisant la résorption osseuse. Ces synoviocytes

ressemblent aux cellules cancéreuses de part leur capacité de prolifération, mais également de part d'autres caractéristiques telles que leur capacité à adhérer et détruire le cartilage. Un défaut d'apoptose pourrait expliquer cette prolifération anormale.

Par ailleurs, outre la présentation de l'Ag, les macrophages sont également impliqués dans l'ostéoclastogénèse car ils constituent une source majeure de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, l'IL-1 et IL-6). En effet, l'ostéoclastogénèse résulte de l'interaction entre RANK et RANKL dont l'expression est régulée par ces cytokines.

A noter également que, chez les patients atteints de PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire qui sont présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire qui, en quantité insuffisante, ne peuvent contrebalancer l'action des premières.(1,11,13)

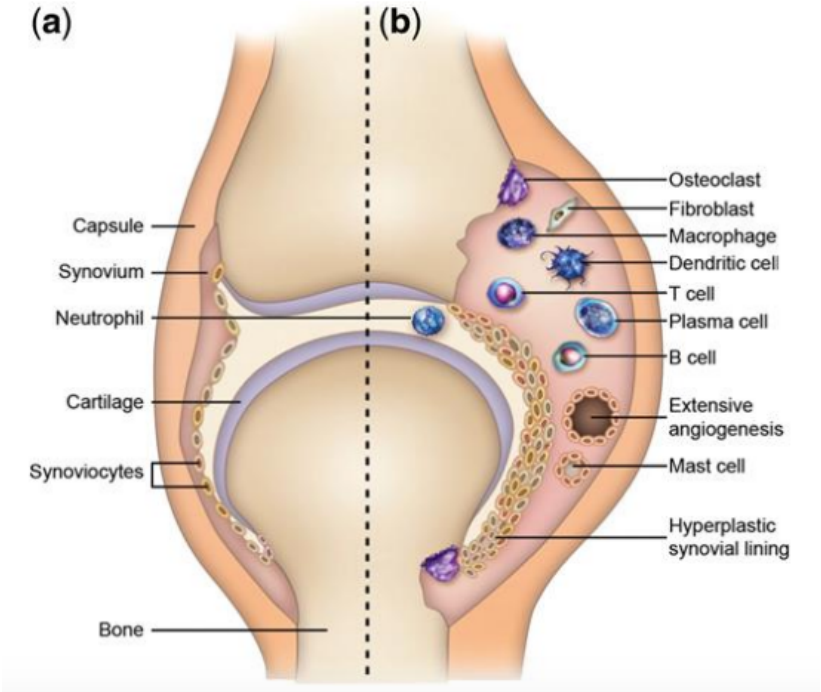


Figure 2 - Schéma d'une articulation normale (a) et d'une articulation atteinte de PR (b) (13)

d) Phase de réparation et fibrose

La dernière phase est la phase dite de réparation qui peut être concomitante aux phases précédentes. Le système de réparation tissulaire essaye de compenser le processus de destruction, mais il est généralement insuffisant. La fibrose

articulaire apparait lors de cette phase. En effet, les fibroblastes et les cellules endothéliales sont à l'origine de la production d'un tissu cicatriciel de type fibreux qui n'a pas les mêmes propriétés fonctionnelles que le tissu initial.(13–15)

4. Facteurs étiologiques

Bien que la connaissance de la physiopathologie de la PR se soit nettement améliorée ces dernières années, l'origine de la maladie reste encore inconnue malgré de nombreuses études menées. Les travaux s'orientent vers une maladie polyfactorielle. En effet, plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie et c'est l'association de ces facteurs qui engendrent la réponse immunitaire incontrôlée, et donc la réaction inflammatoire exagérée. Les facteurs qui pourraient être à l'origine du déclenchement de la PR sont de 3 types : les facteurs génétiques, hormonaux, et environnementaux.

a) Facteurs génétiques

Tout d'abord, la PR n'est pas une pathologie considérée comme héréditaire. Cependant, certains gènes de prédisposition à la PR existent mais ils ne sont pas indispensables à l'apparition de la maladie. Suite à l'avancé de la recherche, plus de 30 facteurs génétiques ont été détectés et 4 seraient décrits comme étant des facteurs de prédisposition à la PR. Il s'agit du facteur HLA-DRB1 qui fait partie du complexe d'histocompatibilité et qui a un rôle de présentation d'Ag, du facteur PTPN22 qui a un rôle dans la régulation des LT ainsi que des facteurs C5-TRAF1 et TNFAIP3-OLIG3. (7,16,17)

b) Facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux ont rapidement été identifiés comme ayant un rôle dans l'apparition de la PR du fait qu'elle prédomine chez la femme et que son pic d'apparition se situe autour de 45 ans, période de ménopause. De plus, il existe une période dite de « lune de miel » chez la femme atteinte de PR lors de la grossesse. En effet, il est souvent décrit au cours de cette période une rémission de la maladie, particulièrement lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse. A contrario, après l'accouchement, il existe un risque élevé de poussées de la maladie, entre 1 à 6 mois après l'accouchement.

Par ailleurs, il a été décrit que les taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone étaient plus bas chez les femmes et les hommes atteints de PR. De plus, les hormones exogènes (telles que les pilules ou traitements hormonaux substitutifs) diminueraient la sévérité de la PR mais n'augmenteraient pas le risque de déclencher cette maladie.(16,18)

c) Facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux seraient également liés à l'apparition de la PR. A l'image d'autres maladies auto-immunes, il a été démontré que le tabac est le principal facteur de risque environnemental lié à la maladie.

Par ailleurs, nous pouvons retrouver des agents infectieux tels que le virus d'Epstein-Barr ou encore les bactéries P. gingivalis et A. actinomycetemcomitans. En effet, certains composants de ces agents infectieux pourraient, par un phénomène de mimétisme moléculaire, déclencher la pathologie. (7,16,19)

Les facteurs psychologiques sont également fortement soupçonnés. Il est constaté que la PR peut survenir après un événement marquant ayant causé un traumatisme psychologique tel que le décès d'une personne proche ou encore une séparation. De plus, au cours de la vie quotidienne, les patients atteints de PR décrivent une augmentation de l'intensité des poussées et des symptômes lors de périodes de stress ou d'évènements éprouvants.(16)

B. Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la PR sont à ce jour très bien connues et décrites. Elles sont d'origine articulaire mais peuvent également survenir au niveau systémique.

1. Atteintes articulaires

Comme évoqué précédemment, la PR est une maladie connue pour toucher les articulations. Elle provoque une inflammation de la membrane synoviale qui va sécréter du liquide dans l'articulation en grande quantité que l'on appelle un épanchement de synovie. On observe également une multiplication anormale des cellules de cette membrane synoviale, les synoviocytes, provoquant ainsi un épaississement de la membrane appelé « pannus synovial ». Ces manifestations sont responsables de lésions articulaires pouvant aboutir à la destruction du

cartilage, de l'os mais aussi toucher des tendons, ligaments et muscles situés à proximité de l'articulation.(16)

Cette atteinte peut toucher toutes les articulations mais elle est préférentielle au niveau des mains (chez 90% des patients), des poignets (70% des patients), des pieds (90% des patients) ou encore des genoux chez plus de 50% des patients. Elle est très souvent symétrique et multiple. En effet, il n'est pas rare que plusieurs articulations soient touchées en même temps.(16)

Les symptômes décrits par les patients et typiques d'une PR sont une raideur matinale qui nécessite un dérouillage (pouvant aller jusqu'à plusieurs heures) ainsi que des articulations inflammatoires, c'est-à-dire gonflées, douloureuses, chaudes et rouges. Il se peut qu'elles soient également déformées en cas de stade avancé de la maladie. Avant l'avènement des biothérapies, il n'était pas rare de voir des déformations des doigts en boutonnière *(figure 3)*, en col de cygne *(figure 4)*, en maillet *(figure 5)* ou en marteau, avec des PR qui avaient progressivement tendance à s'aggraver dû aux nombreuses poussées évolutives.(16)

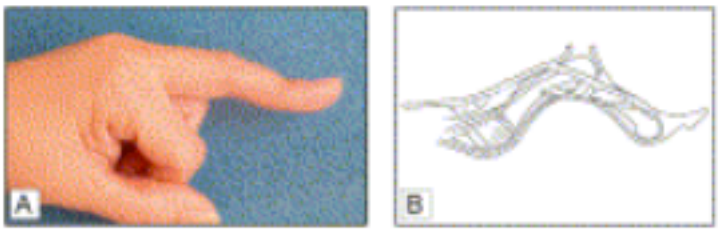


Figure 3 - Photo (a) et schéma (b) d'un doigt en boutonnière (20)

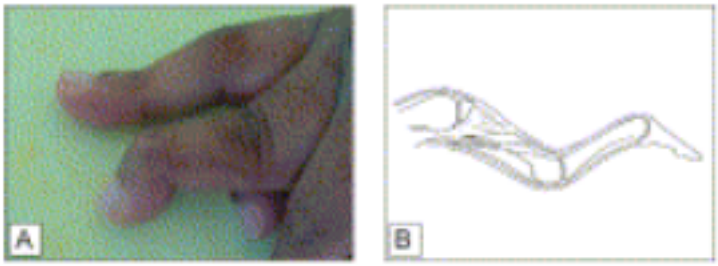


Figure 4 - Photo (a) et schéma (b) d'un doigt en col de cygne (20)

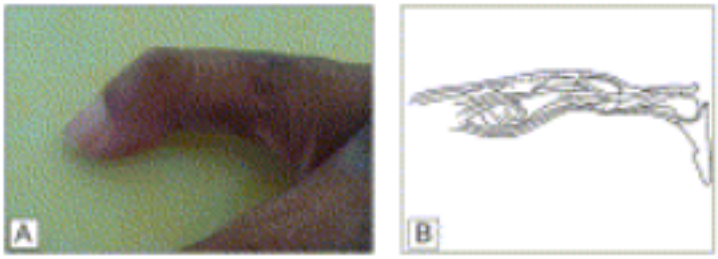


Figure 5 - Photo (a) et schéma (b) d'un doigt en maillet (20)

2. Atteintes extra-articulaires

La PR peut devenir une maladie systémique si elle n'est pas contrôlée, provoquant l'apparition d'atteintes extra-articulaires qui sont donc rares au début de la maladie mais qui sont directement liés à l'inflammation de la PR. La présence des ces atteintes est un facteur de sévérité car pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

L'asthénie est une manifestation particulièrement décrite par les patients et affectant leur qualité de vie. Il n'y a, à ce jour, pas de réelle solution proposée pour y remédier. Ces atteintes peuvent également toucher différents tissus. Les manifestations les plus fréquentes sont dermatologiques avec l'apparition de nodules rhumatoïdes chez près de 10% à 20% des malades. Ils peuvent apparaître et disparaître spontanément ou via l'action du médicament administré pour traiter la PR. Il est d'ailleurs démontré que certains traitements tels que le méthotrexate (MTX) peuvent provoquer leur apparition. L'acte chirurgical pour enlever ces nodules n'est pas systématiquement réalisé mais peut être proposé aux patients pour une raison esthétique. On retrouve également une anémie chez de nombreux patients, de l'ostéoporose, des manifestations pleuro-pulmonaires, des atteintes oculaires et oto-rhino-laryngologique (ORL) mais également cardiaques. Le risque cardiovasculaire est d'ailleurs le facteur décrit comment étant le premier facteur de mortalité de la PR.(21)

C. Conséquences de la PR

1. Sévérité de la maladie

La PR est une maladie qui tend à s'aggraver si elle n'est pas traitée, avec une incapacité fonctionnelle chez le patient qui augmente au cours de l'évolution de la

maladie. Cette aggravation est due aux poussées évolutives (ou crises) de la PR qui provoquent souvent une atteinte de nouvelles articulations. Ces crises sont habituellement ponctuelles et laissent place à des périodes où la maladie est en repos.

Par ailleurs, la PR est très hétérogène avec des formes très variées chez les patients. Il existe des formes bénignes qui retentissent peu sur l'activité quotidienne (peu ou pas de gênes fonctionnelles, de lésions radiographiques ou de déformations) même après des années d'atteinte.

On trouve également des PR sévères, représentant 10% à 20% des PR, provoquant des destructions articulaires importantes apparentes dès les premières années. C'est souvent au cours de ces PR qu'apparaissent les manifestations extra-articulaires pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital.

Les PR les plus fréquentes sont celles qualifiées « d'intermédiaires » avec une évolution de la maladie qui se fait de façon plus progressive.(22) Il faut également noter que l'évolution de la maladie dépend en grande partie de la précocité de la mise sous traitement de fond, ce qui explique qu'un diagnostic tôt est essentiel.

Les patients atteints de PR peuvent également être « en rémission ». La rémission, définie par l'absence significative de signes et symptômes de l'activité inflammatoire de la maladie, est principalement atteinte par les patients grâce aux traitements de fond. Dans la cohorte « ESPOIR », il a été démontré que la rémission mesurée par le Disease Activity Score 28 (DAS28) avait été obtenue chez 40% des patients dès la première année. Atteindre cette rémission est donc un objectif atteignable, mais elle reste un vrai challenge pour les médecins et les patients. Il a également été démontré qu'en cas de rémission, un arrêt brutal d'un biomédicament provoquait la plupart du temps une rechute clinique. La pratique vise plutôt à réduire progressivement les posologies tout en maintenant la rémission. L'arrêt total de tous les médicaments est donc un évènement très rare, chez moins de 20% des patients qui sont en rémission.(23) Cet état a été défini par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'EULAR (European League Against Rheumatism**)** suivant différents critères qui sont présentés dans le *tableau 1*.(24)

ACR/EULAR : définitions de la rémission lors d'essais cliniques sur la PR	
Définition booléenne	À tout moment, le patient doit satisfaire à tous les critères suivants : - Nombre d'articulations douloureuses ≤1 - Nombre d'articulations gonflées ≤1 - Taux de protéine C-réactive (CRP) ≤1 mg/dL - Évaluation globale du patient (sur une échelle de 0 à 10) ≤1
Définition SDAI	À tout moment, le patient doit avoir un SDAI ≤3,3

Tableau 1 - ACR/EULAR : définitions de la rémission lors d'essais cliniques sur la PR

En pratique, ce sont des scores composites qui sont utilisés afin de définir la rémission et l'activité de la maladie. Il y a :

- Le DAS28, souvent utilisé, et calculé à partir d'une formule complexe basée sur quatre critères : les évaluations du nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur 28 articulations, du nombre d'articulations gonflées (NAG) sur 28 articulations également, de la VS et enfin l'évaluation par le patient de son état général de santé (de 0 à 100). La rémission est définie par ce critère lorsque le DAS28 < 2,6.
- Le Simple Disease Activity Index (SDAI) qui est calculé suivant cinq paramètres additionnés : le NAD sur 28 articulations, le NAG sur 28 articulations, le taux de CRP en mg/dL, l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 et enfin l'activité globale de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA de 0 à 10. Le score final est compris entre 0 et 86 en sachant que la rémission est définie par un SDAI ≤3,3.
- Le Clinical Disease Activity Index (CDAI) qui est une simplification du SDAI. En effet, il comprend les mêmes paramètres à l'exclusion de la CRP. Le score final est compris entre 0 et 76 en sachant que la rémission est définie par un CDAI ≤2,8.(25)

Il existe également un score permettant d'évaluer la progression radiographique. Il s'agit du score de Sharp modifié par Van der Heijde, encore

appelé score mTSS, qui a la particularité d'inclure l'évaluation des pieds qui sont aussi fréquemment touchés par la PR. L'évaluation des mains prend en compte l'érosion ainsi que le pincement de l'interligne articulaire permettant d'obtenir un score de 280 au maximum. L'évaluation des pieds prend également en compte l'évaluation des érosions et le pincement pour un score de 168 au maximum. De ce fait, ce score peut atteindre 448 au maximum. Dans les études cliniques, c'est la variation de ce score qui est étudiée représentant la progression radiographique. Si la variation du mTSS ≤0, alors il n'y a pas de progression radiographique.(26)

Enfin, le score Health Assessment Questionnaire Disability (HAQ-DI) permet d'évaluer l'incapacité fonctionnelle et donc la sévérité de la maladie. Ce score est évalué via un auto-questionnaire comprenant 20 questions basées sur 8 domaines d'activité du quotidien (se lever, manger, marcher, atteindre et attraper un objet…). Le score total du HAQ-DI est compris entre 0 et 3 : 0 indiquant l'absence d'incapacité fonctionnelle liée à la PR et 3 indiquant une incapacité fonctionnelle maximale.(27)

2. Comorbidités et complications

Les comorbidités sont souvent définies comment étant des maladies qui co-existent avec des pathologies spécifiques telles que la PR. La PR est associée à une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale, principalement en raison de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires (MCV) et les infections. Bien qu'il y ait eu des progrès importants dans la prise en charge de la PR, les comorbidités restent un problème majeur chez ces patients. Une étude multinationale transversale COMORA (Comorbidités dans la polyarthrite rhumatoïde), menée sur des patients atteints de PR recrutés dans 17 pays, a démontré une prévalence élevée de comorbidités et de facteurs de risque chez ces patients. Afin de traiter au mieux ces comorbidités, il est essentiel qu'il y ait un diagnostic précoce de la PR avec la mise en place d'un traitement adapté afin de réduire l'inflammation, mais également avec une surveillance et un dépistage des potentielles comorbidités grâce à la collaboration de divers médecins spécialistes.(28)

Une part importante de la surmortalité chez les patients atteints de PR est attribuée aux maladies cardiovasculaires. Ces patients sont à risque accru d'événements cardiovasculaires en général, ainsi que de décès par MCV. Ce risque semble apparaitre assez tôt après le début de la maladie, mais il est évident après

10 ans d'atteinte de PR. Ce risque est plus prononcé chez les patients séropositifs (présence de facteurs rhumatoïdes ou d'ACPA), ou présentant des manifestations extra-articulaires. Outre l'évaluation des facteurs de risque classiques des maladies cardiovasculaires (dyslipidémie, antécédents familiaux, habitudes de consommation de tabac, diabète, etc), les études portant sur l'athérome infra-clinique concluent à une prévalence plus élevée de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne. De telles anomalies semblent être apparentes à un stade précoce de la maladie et sont des prédicteurs de MCV ultérieures. Le risque relatif de subir un événement cardiovasculaire pour ces patients se situe entre 1,5 et 2,0 par rapport à la population générale. Il est par exemple démontré que l'incidence de l'infarctus du myocarde est augmentée chez les hommes et les femmes atteints de PR de manière similaire. Par ailleurs, les facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme et l'hypertension contribuent également à augmenter le risque de MCV dans la PR.(28,29)

Il a été démontré que le risque d'infections augmente chez ces patients. La plupart des études récentes se concentrent sur l'existence potentielle d'un lien entre ces infections et l'utilisation de médicaments tels que les corticostéroïdes, les Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD) synthétiques conventionnels ou des DMARD ciblés (traitements biologiques ou inhibiteurs des Janus kinases (JAK)). En effet, l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes est un facteur prédictif majeur d'infections chez les patients atteints de PR. Cela souligne l'importance de diminuer progressivement la dose voire d'arrêter le traitement par glucocorticoïdes, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'infections graves. Les recommandations de l'EULAR concernant la prise en charge de la PR indiquent qu'une prise de glucocorticoïdes à court terme peut être envisagée lors de l'initiation ou de la modification d'un DMARD synthétique conventionnel (csDMARD), mais qu'elle doit être réduite aussi rapidement que possible. Par ailleurs, certaines preuves indiquent que la maladie elle-même pourrait être associée à une augmentation du risque d'infections par rapport à la population générale. Les infections les plus fréquentes peuvent être liées soit aux agents pathogènes, soit à une localisation spécifique de la maladie. En effet, dans le cadre de la PR, une fréquence plus élevée d'infections au niveau de la peau, des articulations et des poumons a été rapportée. Il est par exemple décrit que l'incidence de la tuberculose est plus importante chez les patients ayant une PR que dans la population générale.(28–30)

Un taux accru de lymphome (lymphome non hodgkinien ou lymphome hodgkinien) est régulièrement décrit dans les études sur le cancer et la PR avec un risque relatif autour de 2 par rapport à la population générale. Le risque de lymphome semble être plus élevé chez les patients atteints de PR sévère, en particulier ceux dont le facteur rhumatoïde (FR) est positif et ceux dont l'activité de la maladie est persistante au fil du temps. Le rôle des traitements immunosuppresseurs utilisés pour traiter la PR dans l'apparition de lymphome reste à ce jour controversé notamment car le risque est difficile à évaluer pour plusieurs raisons. Premièrement, l'apparition de lymphome est statistiquement rare (1 personne sur 5 000 par an). Deuxièmement, il est dur de déterminer si l'apparition de lymphome est due aux traitements ou à la PR en elle-même. Le principal facteur de risque de lymphome bien décrit serait l'activité prolongée de la maladie.(28,29)

Un risque accru de cancer du poumon a été rapporté chez des patients atteints de PR. Cela peut être dû à la corrélation bien établie entre l'usage du tabac et le développement de la PR. A ce jour, il est difficile de déterminer si les patients atteints de PR présentent un risque de cancer du poumon plus élevé que prévu compte tenu de leurs antécédents de tabagisme.(28)

Une autre des comorbidités de la PR décrites est l'ostéoporose. En effet, une exposition aux glucocorticoïdes, traitements utilisés dans la PR, augmente le risque de fracture et de perte osseuse. L'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes est d'ailleurs la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire. Par ailleurs, l'inflammation en elle-même (pour laquelle on prescrit des glucocorticoïdes) joue également un rôle dans la fragilité osseuse, via la relation étroite qui existe entre les cellules de l'inflammation et les cellules osseuses. Il est décrit que la PR double le risque de fracture de la hanche et des vertèbres, indépendamment de l'utilisation de glucocorticoïdes.(29)

Par ailleurs, des troubles gastro-intestinaux sont également décrits comme comorbidités de la PR. L'ulcère peptique est de loin la comorbidité gastro-intestinale la plus fréquemment observée dans la PR. La prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou de corticostéroïdes est généralement considérée comme le principal facteur contributif de cette comorbidité. De plus, la perforation intestinale due à un abcès diverticulaire est un événement rare mais grave chez les patients atteints de PR.(29)

De nombreuses études ont montré une prévalence plus élevée de la dépression chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale.

Cependant, les estimations de prévalence varient entre 9,5% et 41,5% selon les études. Cette variation pourrait être expliquée par le fait que le terme « dépression » n'est pas toujours bien défini et qu'il existe de nombreuses méthodes pour la détecter (entretiens ou auto-questionnaires par exemple). Dans l'étude internationale COMORA visant à évaluer la prévalence de différentes comorbidités, la dépression était auto-déclarée et a été décrite comme étant la comorbidité la plus fréquemment observée (prévalence moyenne de 15%), avec une variabilité importante entre les pays (de 2% au Maroc à 33% aux États-Unis).(29)

3. Retentissement de la maladie sur la qualité de vie des patients

La PR a un impact fort sur la qualité de vie des patients, notamment via la fatigue, l'une des manifestations les plus souvent évoquées par les patients mais encore trop peu prise en compte. Aujourd'hui, cela tend à évoluer car nous parlons maintenant de prise en charge globale des patients et non plus de prise en charge uniquement centrée sur le traitement de la maladie, permettant aux patients de se faire entendre davantage.

De nouveaux termes sont apparus tels que les « PRO » (patient reported outcomes), définis comme les résultats rapportés directement par le patient. Dans la PR, ils incluent notamment la fatigue, le sommeil et le bien-être, manifestations longtemps délaissées et qui pourtant impactent fortement le quotidien des patients. Ces éléments sont aujourd'hui essentiels pour évaluer la réponse à un traitement, ce qui explique qu'ils sont de plus en plus inclus comme critères d'évaluation lors des essais cliniques des nouveaux médicaments.

La PR altère de façon considérable la qualité de vie des patients au quotidien, que ce soit pour la réalisation de tâches quotidiennes (ouvrir une bouteille d'eau, boutonner ses vêtements, jardiner…), au travail ou encore dans les relations aux autres. Pour mieux comprendre et mieux définir la qualité de vie des patients, des associations de patients ainsi que certains laboratoires pharmaceutiques ont mené récemment des enquêtes afin de mieux connaître cette qualité de vie. L'une d'elle, RA Matters (« La PR, ce qui compte pour vous ») a été menée auprès de 6 200 personnes, dont 5 400 atteints de PR résidant dans 8 pays, entre le 4 novembre 2016 et le 13 février 2017. Elle a montré l'impact de la PR sur différents domaines tels que les relations personnelles, le travail ou encore les activités. Sur la

composante relation personnelle, près de 40% des personnes interrogées ont indiqué que la maladie aurait un impact négatif sur la vie de couple, notamment en terme de sexualité et d'intimité, mais également sur les relations personnelles de façon plus générale comme les activités familiales ou la qualité du temps passé avec les autres. De nombreuses difficultés sont également rencontrées au travail. Ceci est principalement dû aux symptômes physiques de la PR tels que la difficulté à se servir de ses mains (cité chez 52% des répondants), la fatigue (43%) et la douleur (39%). Par ailleurs, 48% des répondants ont indiqué que leur évolution professionnelle a été ralentie à cause de leur PR, ou qu'ils ont été obligés de prendre leur retraite ou un congé longue durée. Enfin, 60% des patients de l'enquête estiment difficile de faire de l'exercice physique dont 23% indiquent avoir du mal à effectuer les tâches du quotidien. Ces difficultés d'accomplir des activités quotidiennes provoquent chez 65% des répondants un sentiment de frustration (angoisse, sentiment d'échec, isolement, impression d'injustice). Toutes ces données nous décrivent les conséquences socio-profesionnelles et familiales que peut engendrer la PR chez un grand nombre de patients et démontrent que la qualité de vie globale du patient doit être davantage prise en compte dans les discussions et les décisions concernant la prise en charge de la maladie.(31)

Les PRO sont récoltés auprès des patients via des auto-questionnaires et sont spécifiques en fonction des manifestations. Parmi les plus utilisés, il existe le Short Form Health Survey sur 36 items (ou SF-36) qui permet d'évaluer la qualité de vie. Il comporte 11 questions portant sur 8 domaines qui illustrent l'impact physique et également psychique de la maladie. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie est bonne. Pour évaluer la fatigue, il existe le Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (ou FACIT-F). Il est composé de 13 questions et son score se situe entre 0 et 52, 0 correspondant à la fatigue maximale. D'autre part, le Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (ou RAID) permet d'évaluer l'impact global de la maladie à travers 7 dimensions telles que la douleur, le sommeil ou encore la capacité à faire-face. Le score total varie de 0 à 10,10 représentant l'impact le plus important. Par ailleurs, le HAQ-DI défini précédemment est également un auto-questionnaire qui permet de définir le retentissement de la maladie sur la qualité de vie des patients en évaluant l'incapacité fonctionnelle.

D. Circuit de prise en charge du patient

La prise en charge du patient atteint de PR est pluridisciplinaire car de nombreux acteurs médicaux et paramédicaux peuvent être impliqués. En effet, la vision de la prise en charge des patients a pris un nouveau tournant depuis quelques années. Elle tend en une prise en charge plus globale du patient et non plus en la prise de traitements médicamenteux seulement, ce qui implique l'accompagnement de nombreux acteurs médicaux dans le parcours de soin.

Le parcours d'un patient atteint de PR suit un schéma plutôt classique d'un malade souffrant d'une maladie chronique inflammatoire, bien qu'il peut différer d'un patient à un autre et d'une région à une autre où la prise en charge médicale ne serait pas la même.

Lorsqu'un patient ressent les premiers symptômes de sa maladie (douleur, raideur, gonflement), il est amené à consulter dans un premier temps son médecin généraliste. Il pourra alors prescrire des examens biologiques et radiologiques qui lui permettront de suspecter la PR. Dans un délai plus au moins long, le médecin généraliste l'adressera à un médecin spécialisé en rhumatologie (rhumatologue ou interniste) qui confirmera ou établira le diagnostic de PR. Comme précisé précédemment, il est recommandé que le délai entre l'apparition de signes évocateurs de la PR et son diagnostic formel soit inférieur à 6 semaines pour assurer une meilleure prise en charge du patient et limiter les destructions articulaires. Il est donc essentiel que les médecins généralistes soient formés aux symptômes évocateurs d'une PR et que les rhumatologues puissent se rendre davantage disponibles.(32) Il n'est en effet pas rare que les médecins spécialistes ne soient pas disponibles avant 6 mois pour une première consultation. Le médecin spécialiste va alors proposer dans un premier temps un traitement de fond appelé csDMARD. Il sera alors suivi par son médecin tous les 3 à 6 mois. En cas d'intolérance au traitement ou d'échappement thérapeutique, le médecin proposera dans un 2ème temps une thérapie ciblée à son patient qu'il pourra se procurer à l'officine s'il est sous forme sous-cutanée (SC) ou orale, ou se faire administrer directement à l'hôpital s'il s'agit d'un traitement intraveineux (IV). Si le schéma se reproduit, le médecin pourra alors changer de thérapie ciblée grâce aux traitements actuellement disponibles, d'où l'importance de l'arrivée des nouveaux traitements sur le marché pour avoir un large panel de médicaments à disposition des médecins.

Tout le long de son parcours, d'autres professionnels de santé et paramédicaux ont également un rôle majeur. Tout d'abord, l'infirmière a une place primordiale dans l'accompagnement du patient, que ce soit suite à l'annonce du diagnostic de PR, lors de la mise en place d'une thérapie auto-injectable qui implique une éducation du patient ou encore pour un accompagnement plus spécifique grâce à des séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP). D'autres acteurs peuvent également être impliqués en fonction des besoins des patients tels que les médecins de médecine physique et de réadaptation, les chirurgiens orthopédistes, les médecins spécialistes de la douleur, les ergothérapeutes, les masseur-kinésithérapeutes, les podologues ou encore les assistantes sociales. L'apparition de comorbidités peut également amener le médecin à consulter d'autres spécialistes.(33,34)

II. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

Il est essentiel de prendre en compte plusieurs paramètres afin de pouvoir diagnostiquer la PR. Ce diagnostic se fait habituellement en trois étapes. Tout d'abord il faut reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR. Ensuite, il faut éliminer les autres diagnostics potentiels pour finir par rechercher les facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution de la PR.

A. Caractéristiques cliniques, biologiques et bilan d'imagerie

Le diagnostic de la PR peut être difficile et est posé par un médecin spécialisé en rhumatologie. Il est essentiel qu'il soit fait le plus tôt possible afin de pouvoir instaurer rapidement un traitement de fond au patient dans le but d'arrêter la progression de la maladie et d'atteindre la rémission. Une prise en charge précoce évitera l'apparition d'atteintes structurales qui seraient irréversibles et qui entraineraient une incapacité fonctionnelle chez le patient. Il est recommandé que le délai optimal entre le début des symptômes et le diagnostic formel de PR soit inférieur à 6 semaines. Le diagnostic repose sur l'association de plusieurs signes mais également par l'absence de certains arguments cliniques et biologiques qui orienteraient vers un autre diagnostic.

D'après l'actualisation des recommandations de la SFR en 2018, la suspicion de PR chez le patient est dans un premier temps évoquée par la présence de plusieurs signes cliniques qui peuvent être :

- des synovites (ou gonflements articulaires) au niveau de plusieurs articulations, notamment au niveau des mains
- une raideur matinale de plus de 30 minutes
- une douleur à la pression des métacarpophalangiennes (MCP) ou des métatarsophalangiennes (MTP) détectée via un test appelé le « squeeze test »(32)

Il est ensuite essentiel que le diagnostic soit confirmé grâce à des examens biologiques et d'imagerie, après élimination des diagnostics différentiels. Quatre éléments seront recherchés dans le bilan biologique et permettront, en partie, de confirmer ou non le diagnostic :

- la présence de FR grâce au dosage de l'isotype IgM par la technique Elisa (enzyme-linked immunosorbentassay) ou par néphélométrie
- la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes
- la présence de CRP
- la présence d'ACPA par le dosage des anticorps anti-CCP par technique Elisa

Concernant les examens d'imagerie, il est recommandé par la SFR de réaliser des radiographies voire une échographie. Les radiographies gardent toutes leur place dans le diagnostic de la PR pour détecter des érosions qui sont « typiques » de la PR (soit au moins trois articulations érosives parmi les MCP, les interphalangiennes proximales, les poignets et les MTP d'après la définition de l'EULAR). L'échographie peut être utilisée pour aider à la détection de synovites dans certains cas plus difficiles mais elle n'est pas systématique car considérée peu spécifique du diagnostic de la PR. L'utilisation de l'IRM doit, quant à elle, être très limitée, notamment dû à son coût par rapport à la valeur ajoutée de cette technique pour le diagnostic de cette maladie.(32)

Par ailleurs, il existe également des critères ACR/EULAR de classification de la PR, initialement prévu pour distinguer, parmi une population de personnes présentant une synovite indifférenciée, le sous-groupe présentant la probabilité la plus élevée de PR persistante ou érosive pouvant être inclus dans des essais cliniques. Cela permet d'avoir des groupes de patients avec des caractéristiques homogènes dans les études cliniques. Ces critères sont actuellement souvent utilisés en pratique pour aider au diagnostic de la PR mais ne doivent pas être utilisés au dépend du jugement du médecin et des facteurs pronostiques lors des décisions thérapeutiques notamment. Les deux conditions pour l'application de ces critères sont la présence d'au moins une synovite clinique et l'absence de diagnostics différentiels pouvant expliquer ces symptômes. Par ailleurs, si une érosion typique est présente sur les radiographies, le patient pourra être classé directement comme ayant une PR, sans nécessité d'appliquer ces critères ACR/EULAR 2010 *(figure 6)*. (32,35)

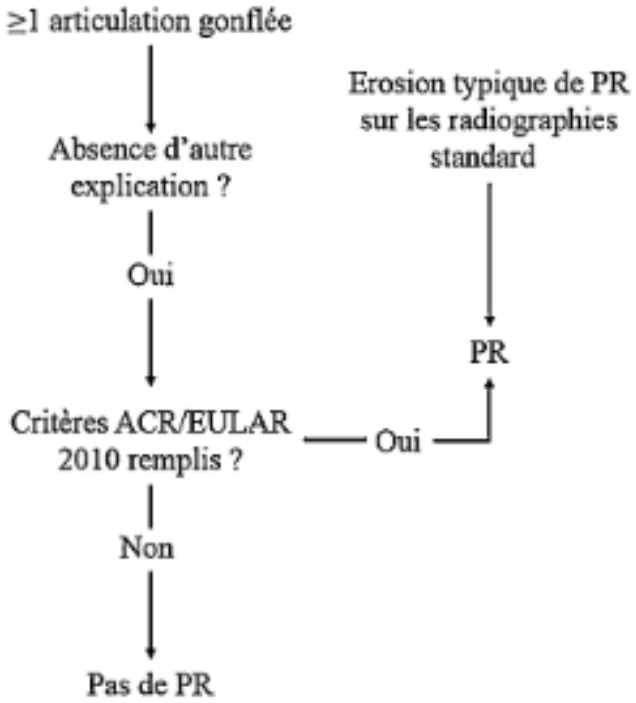


Figure 6 - Conditions d'application des critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (35)

Ces critères sont classés en quatre domaines (articulations atteintes, sérologie, marqueurs d'inflammation et durée d'évolution), chacun défini selon plusieurs items. Chaque item est coté d'un score pouvant aller de 0 jusqu'à 5 *(tableau 2)*. Un patient sera ainsi classé comme étant atteint de PR si le cumul des points est supérieur ou égal à 6.(35) L'atteinte symétrique (exemple : les 2 poignets) ne fait plus partie de ces critères de classification. Plus le nombre d'articulations sera important, plus la probabilité d'avoir une implication bilatérale sera de toute façon élevée.(36)

Domaines	Items	Score
A – Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	>10 articulations dont au moins 1 petite	5
B – Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles (taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale)	2

	FR et/ou ACPA positifs à forts taux (taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale)	3
C – Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D – Durée d'évolution	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

Tableau 2 - Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (35)

B. Diagnostics différentiels

De nombreux diagnostics peuvent être suspectés lorsque les patients présentent des douleurs articulaires persistantes. Il est donc important de les éliminer afin de s'assurer que le patient soit traité pour la bonne pathologie. Il existe de nombreux diagnostics différentiels donc certains sont décrits ci-dessous.

L'arthrose est une arthrite dégénérative qui est décrite comme une arthrite «d'usure» résultant de mouvements répétitifs, de traumatismes, de tensions liées au poids voire à l'âge. Elle est parfois confondue avec la PR. Les patients atteints d'arthrose peuvent avoir une raideur matinale, bien qu'elle dure normalement moins de 30 minutes à la différence d'une PR. La douleur articulaire est accentuée lors de mouvements et soulagée par le repos, ce qui permet de la différencier des articulations inflammatoires.

L'arthrite psoriasique peut être suspectée en présence d'arthrite inflammatoire séronégative, d'arthrite distale avec des antécédents de dactylites, de psoriasis ou de lombalgies évoquant une sacro-iliite ou une spondylarthrite. Ce diagnostic peut être appuyé par la présence d'une onycholyse (décollement de l'ongle de la pulpe unguéale), d'ongles définis comme «ponctués» (ongle en « dé à coudre ») ou de tâches sous-unguéales (coloration jaunâtre des ongles) faisant penser à une infection. De manière plus générale, les spondylarthropathies (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme des entérocolopathies chroniques…) font partie des diagnostics différentiels principaux.

Un lupus devrait toujours être envisagé en présence de douleur et de gonflement des articulations polyarticulaires symétriques chez les femmes jeunes.

De plus, la présence d'ulcères muqueux, de photosensibilité, d'éruptions cutanées ou encore de syndrome de Raynaud aidera à étayer ce diagnostic.

La pseudopolyarthrite rhizomélique est le diagnostic différentiel principal chez les sujets âgés car il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez cette population. Certains symptômes permettent d'orienter vers cette maladie tels que l'association à des myalgies, des signes articulaires distaux absents, l'absence d'anomalie immunologique, ou encore l'amélioration considérable des symptômes suite à la prise d'une faible corticothérapie. Cependant, la diagnostic définitif est souvent émis au regard de l'évolution de la maladie.

Une arthropathie cristalline, telle que la goutte ou une pseudo-goutte, peut également être envisagée en présence de douleurs articulaires polyarticulaires. Les articulations touchées sont rouges, chaudes avec des douleurs aiguës. Une goutte aiguë doit être fortement suspectée chez les patients de sexe masculin âgés, sous diurétiques, ayant des antécédents de consommation d'alcool, de chirurgie récente, ou encore chez des patients ayant récemment changé de médicament. La présence de tophi peut indiquer une hyperuricémie de longue date, bien que le diagnostic formel repose sur la présence de cristaux d'urate ou de pyrophosphate de calcium détectés lors de l'aspiration articulaire.

L'hémochromatose peut également se manifester cliniquement comme une PR, avec une atteinte des petites articulations distales de la main mais également d'autres articulations (poignet, hanche, genou, épaule). Les patients sont souvent des hommes, plus jeunes que les patients atteints de PR. Toute suspicion doit être confirmée par un bilan sanguin afin de déterminer le taux de fer sérique et de ferritine, associé à un génotypage HFE.

Par ailleurs, une arthrite infectieuse doit toujours être envisagée dans les cas de monoarthrite aiguë, notamment chez un patient immunodéprimé, diabétique ou qui aurait subi une chirurgie ou un traumatisme récemment. La co-présence d'une fièvre ou d'une leucocytose peut aider à différencier le diagnostic, bien que ces caractéristiques ne soient pas spécifiques, car pouvant être présentes lors de poussées d'autres affections inflammatoires. L'arthrocentèse avec examen cytobactériologique et mise en culture du liquide synovial est essentielle lors d'une suspicion d'arthrite infectieuse, car l'arthrite septique est considérée comme une urgence orthopédique. Une polyarthrite infectieuse peut être d'origine virale ou bactérienne. (21,37)

C. Facteurs pronostiques

Il existe des facteurs pronostiques de sévérité de la maladie qu'il faut connaître chez chaque patient avant toute mise sous traitement de fond afin d'adapter la stratégie thérapeutique. En effet, les PR peuvent être relativement différentes d'un patient à un autre, ce qui peut rendre le choix du traitement difficile. Les facteurs de mauvais pronostics sont le plus souvent associés aux formes les plus sévères. Il est donc primordial de les détecter afin d'adapter le traitement le plus tôt possible. D'après les recommandations de la SFR de 2018, ils sont définis comme :

- la présence d'érosions précoces
- la présence de facteurs rhumatoïdes et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés (supérieur ou égal à 3 fois la normale)
- la persistance d'une activité de la maladie modérée à forte, malgré un traitement par csDMARD, avec un niveau élevé de VS et de CRP et/ou un nombre élevé d'articulations gonflées
- l'échec à au moins deux csDMARDs

Ils sont caractérisés comme facteurs de mauvais pronostics car considérés comme des facteurs à risque de progression structurale. Le dernier critère, récemment ajouté aux recommandations, est plutôt considéré comme un facteur de mauvaise réponse. En effet, il est considéré qu'un patient qui est en échec à deux csDMARDS a de très faible probabilité de répondre à un 3ème csDMARDs, la thérapie ciblée étant dans ce cas privilégiée.(32)

III. Traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde et stratégies thérapeutiques

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de PR a pris un nouveau tournant ces dernières années grâce à l'arrivée des biothérapies, encore appelées biomédicaments. Cette révolution, qui a changé la vie de nombreux patients, est qualifiée par certains de « miracle ». Ce changement a également permis aux professionnels de santé d'avoir à disposition un plus large choix de médicaments et d'être en mesure de proposer aux patients le traitement le plus adapté et donc d'éviter l'impasse thérapeutique.

Il faut noter qu'un certains nombre de patients sont intolérants ou échappent à leurs traitements au bout de quelques années, voire rapidement, ce qui expliquent qu'ils vont devoir changer de traitements. La recherche de nouveaux médicaments et leur mise sur le marché est donc indispensable pour cette pathologie.

A. Principes généraux et stratégies thérapeutiques

Un traitement médicamenteux doit être instauré dès le diagnostic de PR chez un patient afin d'atteindre le plus rapidement possible la rémission et ainsi éviter l'apparition de destructions articulaires qui seraient irréversibles. En effet, l'objectif thérapeutique principal des patients atteints de PR est l'atteinte de la rémission clinique. Cependant, l'atteinte de cet objectif est difficilement atteignable chez certains patients. Dans ce cas, l'atteinte d'un faible niveau d'activité de la maladie est une alternative acceptable.

Pour atteindre l'objectif thérapeutique, les recommandations préconisent aux rhumatologues une stratégie de traitement et de suivi de leurs patients appelée le « treat to target » soit « traiter jusqu'à atteindre l'objectif recherché ». Le principe est de faire évoluer la stratégie thérapeutique constamment suite aux résultats obtenus lors des évaluations régulières de l'activité de la maladie.

Pour atteindre cet objectif, le patient doit être mis sous un traitement de fond, auquel peut être associé un traitement symptomatique. En 2016, l'EULAR a mis à jour ses recommandations concernant la stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR, définie suivant un algorithme. Ces recommandations ont

été prises en compte lors de l'actualisation des recommandations de la SFR en 2018 *(figure 7)*.

Le premier traitement de fond recommandé est le csDMARD, dont le premier choix doit s'orienter vers le MTX, associé ou non à des glucocorticoïdes. C'est ce que nous appelons habituellement le traitement de première ligne. En cas de contre-indication au MTX ou d'intolérance précoce, il est possible de le remplacer par du léflunomide ou de la sulfasalazine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint avec le csDMARD, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, d'autres csDMARD doivent être envisagés. Cependant, si l'objectif n'est pas atteint avec la première stratégie de csDMARD, et en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'ajout d'une thérapie ciblée (DMARD biologique (bDMARD) ou DMARD synthétique ciblé (tsDMARD)) doit être envisagé. Il est recommandé que les thérapies ciblées soient utilisées en combinaison avec un csDMARD. Chez les patients qui ne peuvent pas utiliser les csDMARDs, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et les tsDMARDs doivent être privilégiés car, d'après les études, ils présentent certains avantages par rapport aux autres bDMARDs.

Par ailleurs, si le patient est en échec thérapeutique malgré la prise d'une thérapie ciblée, il est recommandé de switcher de traitement vers un autre bDMARD ou un tsDMARD. S'il s'agit d'un échec primaire, c'est-à-dire en l'absence d'une amélioration suffisante à 3 mois ou de l'atteinte de l'objectif thérapeutique à 6 mois, il est préférable de switcher vers un traitement d'une autre classe thérapeutique permettant ainsi un changement de mode d'action. S'il s'agit d'un échec secondaire, le médecin peut choisir entre faire du « cycling » (prescrire un médicament de la même classe thérapeutique) ou du « switching ». Par ailleurs, il est important de noter que l'une des causes d'échec thérapeutique provient de la mauvaise observance des patients. Il est par exemple décrit que l'observance des patients aux MTX est très variable, influencée notamment par les croyances des patients. Il est donc primordial d'éclaircir ce point avec le patient afin de mieux comprendre d'où peut provenir cet échappement.

Si un patient est en rémission persistante après avoir arrêté les corticoïdes, il est possible pour le médecin d'envisager une diminution progressive de la thérapie ciblée, en particulier si ce traitement est associé à un csDMARD. Cette diminution peut se faire de deux manières : en réduisant le dosage ou en espaçant les prises. Cette diminution n'implique pas nécessairement l'arrêt complet de la thérapie ciblée. En effet, cela pourrait entrainer une récidive de la maladie chez les patients avec

l'apparition de nouvelles poussées. Dans ce cas, il n'est pas certains que le traitement initialement efficace le soit à nouveau après reprise.

Enfin, dans le cas d'un patient en rémission persistante n'ayant ni thérapie ciblée, ni corticoïdes, le médecin peut envisager une réduction progressive du csDMARD.(30,32)

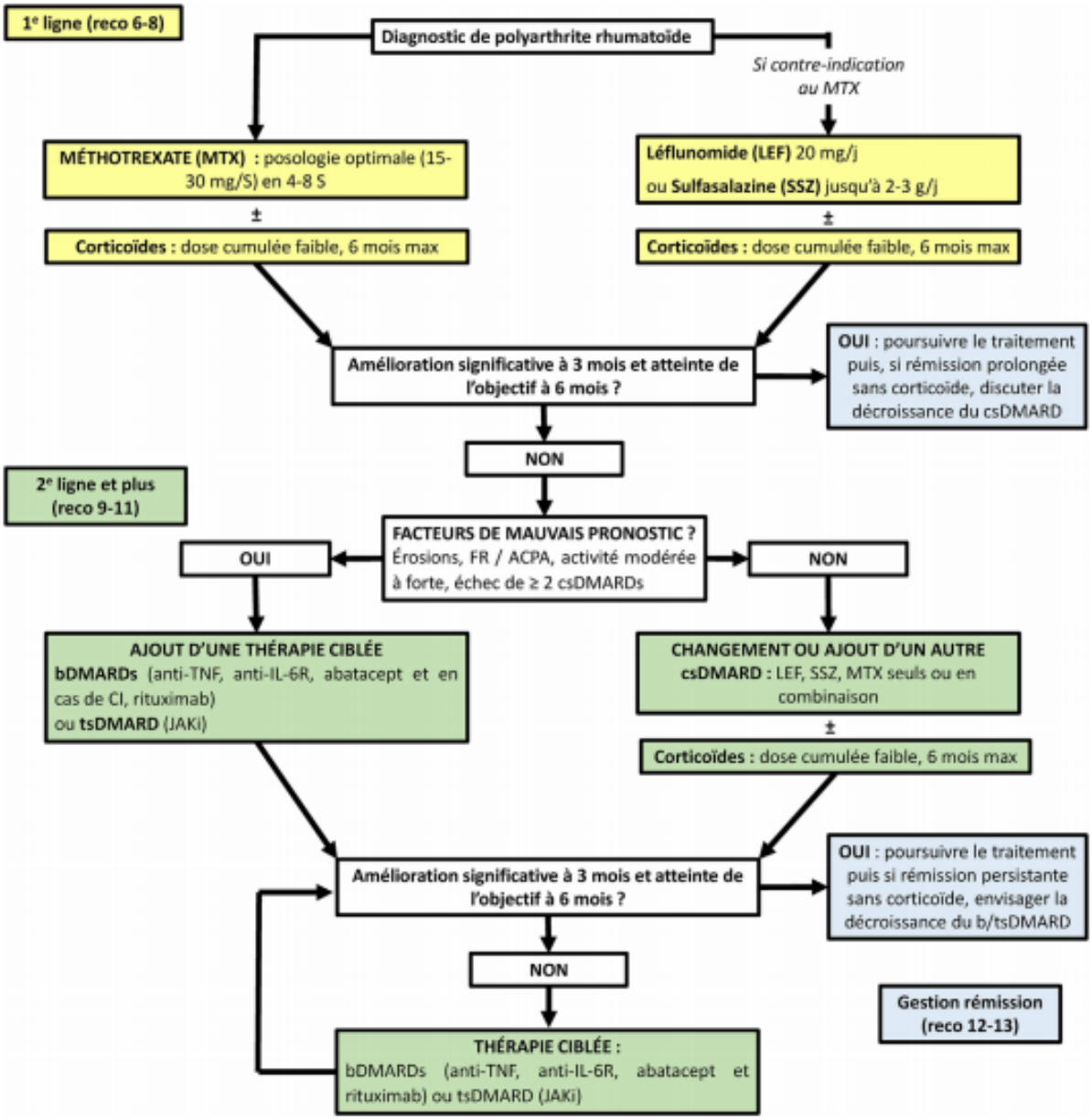


Figure 7 - Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR (32)

B. Les traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques sont des traitements transitoires et non spécifiques de la PR. Ils sont classés en trois catégories : les antalgiques, les AINS

et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) tels que les glucocorticoïdes. Ces traitements ont la particularité d'avoir une action rapide, et agissent sur la douleur et/ou l'inflammation. Cependant, ils n'empêchent pas la progression de la maladie et donc la destruction articulaire induite par la PR. Il est donc impératif qu'un traitement de fond soit instauré.

D'après les recommandations de la SFR et de l'EULAR, les corticoïdes peuvent être envisagés lors de l'instauration de csDMARDs, par voie orale (VO) ou en injectable après évaluation de la balance bénéfice-risque chez le patient. Les traitements principalement utilisés sont la prednisone et ses équivalents. Il est précisé que la durée de prise de corticoïdes à respecter doit être courte, c'est-à-dire inférieure à 6 mois, afin d'aboutir à une dose cumulée faible. Enfin, il est préconisé de diminuer voire d'arrêter la corticothérapie aussi rapidement que cliniquement possible.(30,32)

C. Les traitements de fonds

Comme indiqué précédemment, les traitements de fonds de la PR sont appelés DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), soit « modificateurs de la maladie rhumatismale ». Dans le cadre de la prise en charge de la PR, ces médicaments sont utilisés pour réduire les signes et symptômes de la pathologie, réduire la progression structurale, réduire les handicaps ou incapacités associées et améliorer la qualité de vie. Il existe trois types de traitements de fonds principaux : les DMARDs synthétiques conventionnels (ou csDMARDs), les DMARDs biologiques (ou bDMARDs) et enfin les DMARDs synthétiques ciblés (ou tsDMARDS).

Par ailleurs, il existe également deux traitements de fond plus anciens qui peuvent encore être utilisés chez certains patients :

- L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®), antipaludéen de synthèse utilisé en association avec un csDMARDs (MTX ou sulfasalazine) chez des patients ayant des formes bénignes peu actives de la PR. La chloroquine (NIVAQUINE®) est une alternative à l'hydroxychloroquine.(38,39)
- L'azathioprine (IMUREL®), immunosupresseur pouvant être utilisé en cas de contre-indication ou d'intolérance aux DMARDs et indiqué en cas de PR sévère notamment dans les formes de PR avec manifestations systémiques extra-rhumatismales.(40)

Il existe un groupe de travail d'experts nommé le Club Rhumatismes et

Inflammations (CRI) qui réalise et publie des fiches pratiques permettant notamment de mieux gérer la tolérance de certains traitements de fonds utilisés dans la PR. Ces fiches sont consultables directement sur leur site web et sont mises à jour régulièrement. Il s'agit d'une source d'informations non négligeables.

1. Les DMARDS synthétiques conventionnels (csDMARDs)

Il existe actuellement trois molécules sur le marché appartenant à cette classe : le MTX, la sulfasalazine et le léflunomide.

a) Méthotrexate (MTX)

Comme indiqué précédemment, le traitement de fond de première intention est le MTX chez les patients ayant une PR active. Il s'agit d'un analogue de l'acide folique ayant une action immunosuppressive et anti-inflammatoire. Il peut être prescrit seul ou en association avec un autre traitement de fond. Pour favoriser l'observance des patients à la prise du traitement, il est recommandé de prendre en parallèle du traitement de l'acide folique (au moins 10 mg/semaine). En effet, ce dernier permet de réduire certains effets indésirables du MTX tels que les nausées, les douleurs abdominales, ou encore les ulcères buccaux qui sont la cause de 16% d'arrêts du MTX d'après une revue Cochrane.

D'après les recommandations de la SFR, la posologie d'initiation doit être de 10mg/semaine au minimum avec pour objectif l'atteinte d'une posologie optimale comprise entre 15 et 30 mg/semaine en 4 à 8 semaines. En effet, il est décrit qu'une augmentation progressive de la posologie pourrait favoriser une meilleure tolérance du MTX chez les patients.

Le MTX est un traitement qui n'est pas très bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (très fréquents) sont les affections gastro-intestinales et les anomalies hépatiques. D'autres effets indésirables sont fréquemment observés comme la leucopénie, les céphalées, l'anémie, la thrombopénie, la pneumonie ou encore les ulcérations buccales, la diarrhée, l'érythème et le prurit. Il peut également provoquer des effets indésirables graves comme une aplasie médulaire, des toxicités des poumons, du foie et des reins, une neurotoxicité, des accidents thromboemboliques ou encore des chocs anaphylactiques et le syndrome de Stevens-Johnson.

Le MTX est disponible sous formes orale et SC. Cette dernière peut être envisagée en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance par VO. En effet, l'utilisation de la voie SC permet d'obtenir une concentration sérique médicamenteuse supérieure à celle obtenue par VO, et ceci pour une même posologie. Il a été décrit dans plusieurs études qu'au-delà d'une posologie de 15mg/semaine, la biodisponibilité du MTX administré par voie SC est supérieure à celle par VO, permettant une efficacité supérieure du traitement sans enduire d'augmentation significative des effets indésirables.

Plusieurs médicaments sont à ce jour disponibles : l'IMETH®, le METOJECT®, le NORDIMET®, le NOVATREX® ainsi que les génériques.(32,41–47)

b) Sulfasalazine

La sulfasalazine a une action anti-inflammatoire et est administrée sous forme orale. Il est recommandé de la prescrire à une posologie croissante afin d'atteindre la dose de 2 à 3 g/jour au bout de 4 semaines, grâce à des paliers hebdomadaires de 0,5 g. Elle a la particularité de pouvoir être utilisée en cas de grossesse. Cette molécule est commercialisée sous la spécialité SALAZOPYRINE®.(32,48)

c) Léflunomide

Le léflunomide est un immunosupresseur avec des propriétés anti-prolifératives via son métabolite actif (le A 77 1726). Il est administré par VO et est utilisé à la dose de 20 mg/jour. Lors de son initiation, il est recommandé de débuter par une dose de charge de 100 mg une fois par jour, et cela pendant 3 jours. Cette molécule est commercialisée sous le nom d'ARAVA® ainsi que ses génériques.(32,49)

2. Les DMARDS biologiques (bDMARDS)

Les bDMARDS sont des médicaments biologiques, plus couramment appelés « biologique », « biothérapie » ou encore « biomédicament ». Dans la PR, ils sont de trois types, reconnaissables à leur nomenclature. On retrouve les « -cept » tels que l'etanercept et l'abatacept qui sont des protéines, plus précisément des récepteurs solubles d'une cytokine permettant ainsi de se fixer à cette cytokine pour l'empêcher de jouer son rôle en allant se fixer sur son vrai récepteur. On retrouve également les « -kinra » tels que l'anakinra, qui sont des protéines antagonistes des récepteurs

d’une cytokine. Ces protéines se fixent sur le récepteur empêchant la cytokine de s’y fixer et de déclencher la cascade de signalisation. Enfin, on retrouve les « -mab » qui sont des anticorps monoclonaux. Ces protéines reconnaissent spécifiquement et se fixent sur une cytokine d’intérêt dans le but de la bloquer afin qu’elle ne puisse pas se fixer sur son récepteur : c’est le cas des anti-TNF et de l’anti-CD20. Il existe également des anticorps monoclonaux, tels que les anti-IL6, qui ne reconnaissent pas une cytokine mais ses récepteurs solubles et membranaires.(50)

De plus, les anticorps monoclonaux ont également une nomenclature qui leur est propre. Ils sont identifiables par leur suffixe *(figure 8)*. En effet, parmi les anticorps monoclonaux utilisés dans la PR, il y a :

- les « -omab » qui sont des anticorps totalement murins
- les « -ximab » qui sont des anticorps chimériques, soit avec les régions constantes des immunoglobulines (Ig) murines qui sont remplacées par des régions constantes humaines
- les « -zumab » qui sont des anticorps humanisés, soit des Ig humaines sur lesquelles sont greffées des parties hypervariables d’un anticorps murin
- les « -umab » qui sont des anticorps totalement humains (51,52)

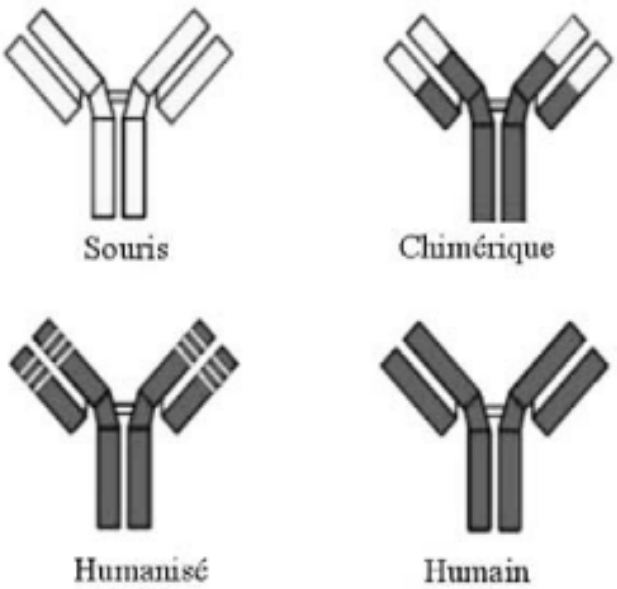


Figure 8 – Les quatre grands types d’anticorps monoclonaux (en blanc les séquences de souris, en gris les séquences humaines)(53)

Aujourd’hui, les anticorps monoclonaux thérapeutiques qui sont développés sont des anticorps humanisés ou humains car ils permettent de réduire l’apparition

d'anticorps appelés HAMA (pour « Human Anti-Mouse Antibody ») observés avec les anticorps murins, permettant ainsi d'améliorer le profil de tolérance et l'efficacité de l'anticorps en limitant ce risque de xéno-immunisation.

a) Anti-TNF

D'après les recommandations de la SFR et de l'EULAR, et comme indiqué précédemment, chez les patients insuffisamment répondeurs/intolérants au MTX et présentant des facteurs de mauvais pronostic, il est recommandé d'ajouter une thérapie ciblée (bDMARD ou tsDMARD), quelque soit la molécule.(30,32)

Cependant, en pratique, le choix de la première thérapie ciblée par les rhumatologues se porte vers les anti-TNF du fait du recul qu'ils ont sur ces médicaments et de leurs habitudes de prescriptions.

Nous disposons aujourd'hui de cinq anti-TNF de référence indiqués dans le traitement de la PR : l'adalimumab (HUMIRA®), l'etanercept (ENBREL®), le certolizumab (CIMZIA®), l'infliximab (REMICADE®) et enfin le golimumab (SIMPONI®). Tous les anti-TNF (excepté l'infliximab) sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) et dont la prescription initiale et le renouvellement sont réservés, dans le cadre de la PR, aux rhumatologues et internistes. Jusqu'au 24 juillet 2019, ces quatre traitements devaient être réévalués chez ces patients au moins une fois par an en milieu hospitalier par le spécialiste initiateur, dans le cadre de la prescription hospitalière annuelle. Désormais, les renouvellements annuels peuvent être prescrits par un spécialiste de ville. L'infliximab est réservé à l'usage hospitalier du fait de son administration par voie IV uniquement.

Ces molécules se différencient de par leurs structures, leurs schémas d'administration, leurs indications et développements cliniques, mais tous visent à bloquer l'activité de la cytokine TNF-α, protéine clé dans la physiopathologie de la PR.

Par ailleurs, les profils de tolérance des anti-TNF sont similaires entre eux. Ils peuvent entrainer une augmentation du risque infectieux dont la tuberculose. Cela peut s'expliquer par leur effet immunosuppresseur. De plus, cette classe peut également être associée à une augmentation du risque de réactions liées à l'injection, quelle soit locale (voie SC) ou systémique (voie IV), mais ces réactions sont généralement sans gravité. Par ailleurs, le risque de tumeur n'est pas clairement mis en évidence mais il est important de surveiller l'apparition de ces

affections. Les anti-TNF peuvent également provoquer des troubles cardiaques (insuffisance cardiaque…), hématologiques (anémie, thrombopénie…), pulmonaires (pneumopathie…), du système nerveux (céphalées…), hépatiques, gastro-intestinaux, endocriniens, ou encore des troubles du métabolisme.(54) Les rhumatologues ont globalement une image positive des anti-TNF qui sont reconnus pour leur efficacité, leur tolérance plutôt satisfaisante et leur recul.

(1) HUMIRA®

HUMIRA® (adalimumab) est un anticorps monoclonal humain commercialisé par le laboratoire Abbvie. Dans la PR, il est disponible en seringue et stylo préremplis sous deux dosages (40 mg et 80 mg) avec un volume à injecter de 0,4 mL. Ces présentations remplacent depuis 2016 celles concentrées à 40 mg/0,8 mL permettant de réduire de moitié le volume à injecter pour un même schéma posologique. En pratique, c'est un élément important pour les patients, car la réduction du volume à injecter peut permettre de limiter la douleur lors de l'injection.

Il peut être utilisé en association au MTX :

- pour traiter la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate
- ou pour traiter la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX (soit naïf de MTX).

Il peut également être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Cependant, le 20 juillet 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a effectué une réévaluation du service médical rendu (SMR) de HUMIRA®, mais également d'ENBREL® et REMICADE®, car ils bénéficiaient d'un SMR important chez les patients naïfs de MTX. La HAS a conclu à un SMR insuffisant jugeant que « compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, la prescription d'un biologique (en association avec le MTX ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1ère ligne de traitement de la PR sévère, active, évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le MTX ou les autres traitements de fond », soit en 1ère ligne de traitement. De plus, cette indication ne suit pas les stratégies thérapeutiques de l'EULAR ou de la SFR. Cette indication est donc déremboursée depuis juillet 2016.(55,56)

De plus, malgré l'indication en monothérapie, les sociétés savantes recommandent l'utilisation des anti-TNF en association au MTX pour assurer une

meilleure efficacité de la biothérapie.

HUMIRA® est administré à raison d'une injection SC toutes les 2 semaines, avec une augmentation possible de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines en monothérapie. En effet, en monothérapie il est possible d'observer une diminution de la réponse à HUMIRA® chez certains patients. Le délai d'administration peut s'expliquer par la demi-vie longue d'HUMIRA® qui est de 14 jours. (55)

Il a démontré son efficacité via ses quatre études pivots : les études PREMIER, ARMADA, DE019 et DE011. C'est aujourd'hui le traitement le plus prescrit parmi les thérapies ciblées dans la PR. Il est pour cela utilisé comme comparateur clinique pour des études de face-face dans la PR lors de l'enregistrement de nouvelles molécules.

(2) ENBREL®

ENBREL® (etanercept) est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF commercialisé par le laboratoire Pfizer. Dans la PR, il est disponible en seringue et stylo préremplis sous deux dosages (25 mg et 50 mg). Tout comme HUMIRA®, un nouveau stylo prérempli MYCLIC a été développé et est à disposition des patients depuis 2016. L'objectif de cette nouvelle présentation était de changer la technique d'injection afin qu'elle soit plus facile pour les patients. En effet, l'injection débute désormais dès que le patient ou le professionnel de santé appuie sur le bouton d'activation qui est situé à l'extrémité du stylo. Il n'est donc plus nécessaire de relâcher le bouton afin de débuter l'injection.(57,58)

Il peut être utilisé en association au MTX:

- pour traiter la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication)
- ou pour traiter la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traités par le MTX (soit naïf de MTX).

ENBREL® peut également être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Comme indiqué précédemment pour HUMIRA®, l'indication en première ligne de traitement ne suit pas les stratégies thérapeutiques de l'EULAR ou de la SFR. Cette indication est donc déremboursée depuis juillet 2016.

La posologie recommandée d'ENBREL® est de 25 mg deux fois par semaine, soit deux injections en SC pour le patient. En pratique, pour le confort des patients et favoriser l'observance, une seule injection de 50 mg/semaine est utilisée. Cela est possible car l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette posologie ont été démontrées. Contrairement aux autres anti-TNF, la demi-vie de l'etanercept est courte (inférieure à 3 jours), ce qui explique la fréquence rapprochée des injections. Cependant, l'avantage pour ce type de traitement est qu'une demi-vie courte facilite la prise en charge du patient dans certaines situations où le traitement doit être interrompu (infection, vaccination, grossesse…).(57)

Le programme de développement de l'etanercept comprend de nombreuses études dont les pivotales sont : les études WEINBLATT, COMET et TEMPO. C'est aujourd'hui le deuxième traitement le plus utilisé sur le marché des thérapies ciblées dans la PR.

(3) CIMZIA®

CIMZIA® (certolizumab pégol) est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le TNFα, conjugué à du polyéthylène glycol (PEG) et commercialisé par le laboratoire UCB. La PEGylation (fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente) permet de retarder l'élimination de la molécule de la circulation (par diminution de la clairance rénale notamment), de diminuer la protéolyse et de diminuer l'immunogénicité. Cela permet ainsi au certolizumab pegol d'allonger sa demi-vie.

Il est disponible en seringue et stylo préremplis de 200 mg. Le stylo AutoClicks de CIMZIA® a été commercialisé en 2017 en complément des seringues préremplies. En effet, certains patients, notamment ceux qui ont peur des aiguilles, préfèrent les stylos pour s'auto-administrer leur traitement. La mise sur le marché de cette nouvelle présentation a donc pour but de favoriser l'autonomie et de s'adapter aux besoins de certains patients.(59,60)

CIMZIA® est indiqué en association au MTX dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux DMARDs, y compris le MTX, est inadéquate. Il peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Contrairement à l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab, CIMZIA® a obtenu, dès son évaluation initiale par la HAS, un SMR insuffisant pour son indication chez les patients naïfs de MTX. Il n'a donc jamais obtenu de remboursement dans cette

indication. De plus, ce traitement a la particularité de pouvoir être prescrit chez une femme enceinte, si l'utilisation pendant la grossesse est nécessaire seulement.

Par ailleurs, il a été décrit que la formation d'anticorps anti-certolizumab pégol a été associée chez certains patients à une réduction d'efficacité du médicament. Or, les patients qui ont été traités simultanément par MTX ont présenté un taux d'anticorps plus faible que ceux qui n'en prenaient pas, d'où l'intérêt d'associer le MTX lors de la prise de ce biomédicament.

CIMZIA® est administré au rythme d'une injection de 200 mg toutes les deux semaines par voie SC sauf aux semaines S0, S2 et S4 où deux injections sont effectuées en tant que dose de charge (soit 400 mg). Après avoir confirmé la réponse clinique, Il est également possible en dose d'entretien d'administrer 400 mg toutes les 4 semaines.(59)

Le programme de développement de CIMZIA® comprend de nombreuses études nommées C-EARLY, RAPID1, RAPID2, FAST4WARD et enfin EXXELERATE. Cependant, face aux deux anti-TNF largement prescrits (HUMIRA® et ENBREL®), il est difficile pour cette molécule de faire sa place sur le marché de la PR.

(4) REMICADE®

REMICADE® (infliximab) est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 et commercialisé par le laboratoire MSD. Il s'agit du seul anti-TNF disponible en poudre pour solution à diluer pour perfusion (100 mg), et donc administrable par voie IV.

Il peut être utilisé en association au MTX :

- pour traiter les patients adultes ayant une PR active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le MTX, a été inappropriée
- ou pour traiter la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ni autres DMARDs (soit naïf de DMARDs).

Cependant, comme précisé précédemment, l'indication en première ligne de traitement a été déremboursée depuis juillet 2016.

Par ailleurs, il s'agit de l'anti-TNF le plus immunogène, ce qui peut être probablement expliqué par sa structure chimérique. Il a été démontré que les patients qui ont développé des anticorps anti-infliximab étaient plus susceptibles de

développer des réactions liées à la perfusion d'environ 2 à 3 fois, et de diminuer l'effet thérapeutique au cours du temps. La prise concomitante d'un agent immunosuppresseur tel que le MTX permet de réduire la fréquence de ces réactions en diminuant l'immunogénicité de la molécule. Cela peut expliquer pourquoi le REMICADE® n'a pas obtenu d'indication en monothérapie.

La dose à administrer est fonction du poids. En effet, la posologie recommandée est de 3 mg/kg en perfusion IV aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Cependant, en cas de réponse insuffisante au bout de 12 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg/kg (par paliers d'environ 1,5 mg/kg) toutes les 8 semaines. Il doit être administré lentement sur une durée de 2 heures après reconstitution par le médecin ou l'infirmière. De plus, chaque patient doit être maintenu en observation après la perfusion pendant au moins 1 à 2 heures dû au risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Il est possible chez les patients qui ont bien tolérés trois perfusions initiales au minimum de diminuer le temps de perfusion lors des administrations suivantes à 1h, sans jamais aller en deçà. (61)

Pour ce traitement, les études faisant partie du programme de développement sont nommées ATTRACT et ASPIRE. REMICADE® est aujourd'hui très peu prescrit chez les patients atteints de PR au vu de tout l'arsenal thérapeutique disponible.

(5) SIMPONI®

SIMPONI® (golimumab) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 et commercialisé par le laboratoire MSD. Il s'agit du dernier anti-TNF à avoir été mis sur le marché (hors biosimilaires). Il est disponible en seringue et stylo préremplis VarioJect en deux dosages : 50 et 100 mg.

Il peut être utilisé en association au MTX :

- pour traiter les patients adultes ayant une PR active, modérée à sévère lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le MTX, a été inadéquate
- ou pour traiter la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX (soit naïf de MTX).

Comme CIMZIA®, il a obtenu un SMR insuffisant pour son indication chez les patients naïfs de MTX. Il n'a donc jamais obtenu de remboursement dans cette indication.

Concernant la présence d'anticorps anti-golimumab, il a été décrit que cela peut augmenter le risque de réactions au site d'injection mais il n'est pas aujourd'hui démontré que leur présence a un impact sur l'efficacité clinique ou la tolérance.

SIMPONI® est administré par voie SC à la posologie de 50 mg une fois par mois. C'est le seul anti-TNF à n'avoir qu'une administration mensuelle.

Les études qui ont fait partie du plan de développement de SIMPONI® sont les études GO-BEFORE, GO-FORWARD et GO-AFTER.(62) Il a aujourd'hui une faible part de marché dans la PR.

b) Anti-IL6

A ce jour, il existe deux anti-IL6 sur le marché : le tocilizumab (ROACTEMRA®) et le sarilumab (KEVZARA®).Tous deux visent à empêcher l'action de l'IL-6 en bloquant les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. Ils sont donc communément appelés : des anti-IL6 receptor (IL-6R). En effet, il est intéressant de cibler l'IL-6 car c'est une cytokine majeure dans la PR. En effet, elle est à la fois impliquée dans l'activité de la maladie, dans la destruction articulaire mais également dans les effets systémiques de la PR tels que la fatigue, l'anémie ou encore le risque cardiovasculaire.(13) De ce fait, d'autres molécules sont en cours de développement, notamment :

- l'olokizumab (d'UCB) dont les études de phase III sont en cours
- le clazakizumab (d'Alder) dont les études de phase IIb ont été publiées
- le vobarilizumab (d'Ablynx) dont les résultats d'une étude de phase II ont été publiés

A noter que le sirukumab a publié ses études de phase III. Cependant la Food and Drug Administration (FDA) a refusé d'approuver le médicament en août 2017, jugeant que de nouvelles données cliniques étaient nécessaires pour évaluer la sécurité du traitement.

De plus, comme précisé précédemment, les anti-IL6 ont la particularité d'être recommandés par l'EULAR lorsqu'une monothérapie est nécessaire, car ils peuvent avoir des avantages comparé aux autres bDMARDs, tout comme les tsDMARD.(30) Globalement, cette classe thérapeutique est reconnue auprès des rhumatologues pour son utilisation en monothérapie, son efficacité et sa rapidité d'action. Cependant, le profil de tolérance de cette classe et la vigilance nécessaire vis-à-vis

des effets indésirables potentiels sont des inconvénients remontés par ces médecins.

(1) ROACTEMRA®

ROACTEMRA® (tocilizumab) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et commercialisé par le laboratoire Roche.

Il a longtemps été disponible en solution à diluer pour perfusion à 20mg/mL uniquement, pour une administration IV. Depuis 2015 est commercialisée la seringue préremplie de 162 mg pour une administration SC. De plus, depuis le 1er juillet 2019 (date de parution au journal officiel) est commercialisée une nouvelle forme pharmaceutique : le stylo prérempli à la dose de 162 mg. Comme pour tout stylo, cette forme permet de faciliter l'injection et également de rassurer certains patients.

Il peut être utilisé en association au MTX :

- pour traiter la PR active, modérée à sévère chez les 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 anti-TNF.
- ou pour traiter la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX (soit naïf de MTX).

Il peut également être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. De la même façon que pour les anti-TNF et pour les mêmes raisons, l'indication en première ligne de traitement n'est pas remboursée.

Pour les patients dont l'administration se fait par voie IV, la posologie recommandée est de 8 mg/kg administré une fois toutes les quatre semaines. A noter que chez les patients ayant un poids dépassant 100 kg, les doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées. Pour une administration par voie SC, l'administration se fait une fois par semaine à la dose de 162 mg.

Concernant la tolérance de ROACTEMRA®, les effets indésirables décrits dans les essais cliniques qui sont le plus fréquemment survenus ont été les infections des voies respiratoires supérieures (dont les infections opportunistes telles que la tuberculose), la rhinopharyngite, les céphalées, l'hypertension et des perturbation du bilan hépatique (augmentation des ALAT). Par ailleurs, ceux qui ont

été décrits comme étant les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulites et également les réactions d'hypersensibilité.(63) Par ailleurs, en juin 2019, une lettre a été transmise par Roche sous l'autorité de l'ANSM aux professionnels de santé, informant de nouvelles données de sécurité concernant le risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris l'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe.

ROACTEMRA® a un large développement clinique via de nombreuses études telles que LITHE, OPTION, ADACTA, SUMMACTA ou encore RADIATE.

(2) KEVZARA®

KEVZARA® (sarilumab) est un anticorps monoclonal humain de sous-type IgG1 qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, et qui est commercialisé par le laboratoire Sanofi. Il s'agit du dernier biomédicament à avoir été mis sur le marché (hors biosimilaires). Sa commercialisation date de fin septembre 2018.

Il est disponible en seringue et stylo préremplis aux dosages de 150 mg et 200 mg.

KEVZARA® est indiqué en association au MTX chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Il peut aussi être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. Il n'a donc pas l'indication chez les patients naïfs de MTX (non remboursés pour les autres biothérapies).

Il est recommandé d'administrer une injection SC de 200 mg toutes les deux semaines. De plus, comme évoqué précédemment, il existe une dose de 150 mg permettant de réduire la posologie à 150 mg toutes les 2 semaines. Cette dose est recommandée en cas d'apparition de certains effets indésirables tels qu'une neutropénie, une thrombopénie ou une élévation des enzymes hépatiques.

Au cours des études cliniques, les neutropénies, l'augmentation des ALAT, l'érythème au site d'injection, les infections des voies aériennes supérieures et infections des voies urinaires ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés. Les infections sont les effets indésirables graves les plus fréquents.(64)

Les études de phase III qui ont contribué au développement de KEVZARA® et à sa mise sur le marché sont les études nommées MONARCH, MOBILITY et TARGET. Cette molécule va devoir trouver sa place sur le marché de la PR, malgré

son arrivée concomitante avec les biosimilaires et les tsDMARDs.

c) Autres biologiques

Il existe trois autres traitements biologiques qui n'appartiennent pas à la même classe et qui ont chacun leurs spécificités. Il s'agit du MABTHERA® (rituximab), de l'ORENCIA® (abatacept) et enfin du KINERET® (anakinra). Le MABTHERA® ainsi que la forme IV d'ORENCIA® sont réservé à l'usage hospitalier. Quant aux KINERET® et la forme SC d'ORENCIA®, ce sont des spécialités à PIH. Comme pour certains des anti-TNF, les patients sous KINERET® n'ont plu à consulter leur médecin prescripteur hospitalier tous les ans. Cela n'est pas le cas pour ORENCIA® qui garde sa prescription hospitalière annuelle. Tout comme les anti-TNF, la prescription de ces trois médicaments est réservée aux rhumatologues et internistes pour leurs indications dans la PR.

(1) MABTHERA®

MABTHERA® (rituximab) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur CD20 qui est présent à la surface des LB. Cette molécule est commercialisée par le laboratoire Roche. Il a été initialement développé dans le traitement du lymphome puis a obtenu une extension d'AMM en juillet 2006 dans la PR.

Il est disponible en solution à diluer pour perfusion en administration IV et est disponible dans la PR en deux dosages : 100 mg et 500 mg.

MABTHERA® est indiqué en association au MTX chez les patients adultes ayant une PR active, sévère, et qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Cette thérapie n'a donc pas d'AMM en première ligne de thérapie ciblée car il doit être prescrit après au moins un anti-TNF. Il n'a pas non plus d'indication en monothérapie.

La posologie recommandée est de 1000 mg par perfusion IV, suivie d'une deuxième perfusion IV de 1000 mg à un intervalle de deux semaines. Cela équivaut à un cycle. A la 24ème semaine après le cycle précédent, la nécessité d'un nouveau cycle doit être évalué.

Les perfusions doivent toujours être précédées d'une prémédication par un antipyrétique et un antihistaminique dans le but de limiter le risque d'apparition d'un syndrome de relargage de cytokines lié à la lyse des LB. Dans la PR, les patients doivent également recevoir une prémédication par méthylprednisolone (100 mg par

voie IV) dans le but de réduire la fréquence mais aussi la sévérité des réactions liées à la perfusion. Cette perfusion doit être terminée 30 minutes avant d'effectuer la perfusion de MABTHERA®.(65)

Ce médicament est plutôt utilisé dans les lignes avancées ou chez certains patients dans des circonstances bien précises et rares qui rendent l'utilisation d'une autre thérapie ciblée difficile. Son utilisation est donc recommandée par la SFR dès la première ligne de thérapie ciblée dans les cas :

- d'antécédent personnel de cancer ≤ 5 ans
- de tuberculose latente avec impossibilité d'antibioprophylaxie
- d'antécédent personnel de lymphome et de pathologies démyélinisantes

Chez les patients atteints de PR, les effets indésirables identifiés les plus fréquents sont les réactions liées à la perfusion. D'autres effets indésirables ont été décrits tels que les infections (dont de très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive), les troubles cardiaques, les neutropénies ou encore les troubles cutanés (alopécie, syndrome de Lyell…).(32)

Il a bénéficié d'un plan de développement comprenant quatre études : les études REFLEX, SERENE, MIRROR et IMAGE. MABTHERA® est aujourd'hui très rarement prescrit chez les patients atteints de PR.

(2) ORENCIA®

ORENCIA® (abatacept) est une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire de la molécule de CTLA-4 humaine et du fragment Fc modifié d'une IgG1 humaine. Il a été développé par le laboratoire BMS.

Il est disponible en seringue et stylo préremplis de 125 mg pour une administration en SC mais également en poudre pour solution à diluer pour perfusion de 250 mg afin de l'administrer par voie IV. Cette formulation est d'ailleurs plus ancienne que la voie SC.

ORENCIA® peut être utilisé en association au MTX :

- pour traiter les patients adultes ayant une PR active, modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un anti-TNF
- ou pour traiter la PR très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le MTX (soit naïf de MTX).

Comme pour les anti-TNF notamment, cette dernière indication n'est pas remboursée. A noter que ce traitement n'a pas non plus d'indication en monothérapie.

La posologie recommandée par voie SC est d'une injection de 125 mg par semaine. Il est possible d'administrer une dose de charge par voie IV avant l'injection SC qui doit être administrée dans les 24h précédant l'injection SC. D'autre part, dans le cadre d'une mise sous traitement par voie IV, la perfusion doit durer une demi-heure à une dose qui est dépendante du poids du patient et doit être administrée aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines (soit une perfusion par mois).

En pratique, ORENCIA® est considéré comme étant bien toléré par les patients. Les effets indésirables décrits dans les études les plus fréquemment rapportés (c'est à dire chez au moins 5% des patients) sont les céphalées, les nausées et les infections des voies respiratoires supérieures. Il a été décrit que seulement 3% des patients ont arrêté ORENCIA® suite à l'apparition d'effets indésirable (versus 2% pour les patients traités par placebo).(66)

Le plan de développement d'ORENCIA® est important, avec cinq études publiées : les études AIM, ATTAIN, ATTEST, AGREE et AMPLE. Sa part de marché dans la PR reste faible comparé à HUMIRA® et ENBREL® mais il reste plus prescrit que SIMPONI® ou CIMZIA® par exemple.

(3) KINERET®

KINERET® (anakinra) est une protéine jouant le rôle d'antagoniste au récepteur de l'IL-1 qui a été commercialisé par le laboratoire suédois Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

Il n'est disponible qu'en formulation SC, via une seringue préremplie de 100 mg.

Il est indiqué en association avec le MTX chez les patients adultes atteints de PR dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante. Il n'a pas d'indication en monothérapie. En pratique il est très rarement prescrit chez les patients atteints de PR. Cela s'explique par deux éléments : sa non-présence dans les recommandations de l'EULAR et de la SFR et également l'obtention d'un SMR faible et d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) V. En effet, d'après l'avis de CT de septembre 2014, KINERET® est défini comme étant un traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la PR, chez un patient insuffisamment répondeur

au MTX à la dose maximale tolérée pendant au moins trois mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres thérapies ciblées.(67)

KINERET® doit être administré par injection SC à une dose de 100 mg une fois par jour. Sa demi-vie étant très courte (comprise entre 4h et 6h), il est recommandé de l'administrer à heure fixe chaque jour.

Dans les études cliniques menées sur les patients atteints de PR, les réactions au point d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment observés. On retrouve également une augmentation du risque d'infections, des céphalées et quelques cas de troubles hématologiques.(68)

Trois études ont fait parti du plan de développement de KINERET® dans la PR pour évaluer son efficacité : les études de Bresnihan, de Cohen 2002 et de Cohen 2004.

d) Biosimilaires

Depuis maintenant février 2015, les biosimilaires ont commencé à faire leur apparition dans les traitements de la PR du fait des brevets qui sont tombés dans le domaine public. Les premiers biosimilaires commercialisés dans la PR sont ceux de REMICADE®.(69)

Les biosimilaires sont définis par le code de la santé publique comme étant « … tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues (…) pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (70). En d'autres termes, un médicament biosimilaire est semblable à un médicament biologique de référence en terme de composition et de forme pharmaceutique. De plus, il doit présenter les mêmes efficacité, qualité et sécurité que le biologique de référence afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché, ce qui implique la nécessité de mettre en place des essais précliniques et cliniques. Ils ne sont cependant pas totalement identiques au biologique de référence du fait des procédés de fabrication ou des matières premières utilisées qui peuvent varier.(71–73)

Seul le médecin autorisé à prescrire un biomédicament donné a la possibilité de le changer par l'un des biosimilaires disponibles : c'est ce qui est couramment

appelé « l'interchangeabilité ». Il est également important de noter que la substitution d'un biologique par son biosimilaire par le pharmacien lors de la délivrance du médicament n'est pas autorisée (73).

Le médecin doit informer son patient qu'il lui a prescrit un biosimilaire et lui expliquer à quoi correspond ce type de traitement. En effet, il y a encore de nos jours beaucoup de confusion entre les génériques et les biosimilaires par une partie de la population qui les considère comme comparables *(tableau 3)*. De nombreuses communications sont faites à ce sujet par les laboratoires qui proposent ces biosimilaires mais également par les associations de patients.

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse par biotechnologie (ADN recombinant)
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Assurance qualité du produit	Environ 50 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté	Environ 250 tests et contrôles sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté
Potentiel immunogène	Faible	Elevé (NB : le profil d'immunogénicité est identique au biologique de référence)
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible	Grande taille, poids élevé
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (environ 1 à 3 ans)	Longue (environ 5 à 6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros

Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier pré-clinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie. Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase 1 et de phase III

Tableau 3 - Comparaison des caractéristiques et du développement d'un générique et d'un médicament biosimilaire (72,74,75)

Les biosimilaires ont deux intérêts notables. Tout d'abord au niveau santé publique, ils permettent d'augmenter le nombre de biothérapies actuellement disponibles sur le marché et de prévenir les tensions d'approvisionnement ou ruptures de stocks par exemple. De plus, ils ont un grand intérêt au niveau économique car ils sont beaucoup moins chers que les biologiques de référence (de 20% à 30%), ce qui permet notamment un accès facilité à ces traitements innovants aux patients.(71)

Les médecins font de plus en plus attention aux prix des médicaments lors de leurs prescriptions, pourtant la pénétration des biosimilaires dans le marché est encore faible. Cela peut probablement s'expliquer par des habitudes de prescriptions qui s'orientent vers les biologiques de référence, par un manque d'expérience et de connaissances. Pour faire face à cela, certaines mesures ont été discutées et prises. En effet, un arrêté du 3 août 2018, relatif à l'instruction du 19 février 2018, qui incite à la prescription hospitalière des biosimilaires qui sont délivrés en ville a été publié. Il s'agit d'une expérimentation d'incitation financière qui permet de valoriser les efforts des établissements de santé qui augmentent le taux de prescriptions de ces médicaments. Cette incitation porte sur deux groupes de médicaments : le groupe « insuline glargine » et le groupe « etanercept » qui concerne donc la PR. Cette expérimentation est autorisée pour une durée de trois ans à compter du 1er octobre 2018.(76,77)

Aujourd'hui, onze biosimilaires sont commercialisés et d'autres devraient prochainement arriver *(tableau 4)*.

Biologique de référence	Biosimilaire commercialisé ; [*Biosimilaire en cours de commercialisation ou non commercialisé à ce jour*]
Humira®	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Imraldi® ; [*Cyltezo®, Halimatoz®, Hefiya®, Solymbic®*]
Enbrel®	Benepali®, Erelzi® ; [*Lifmior®*]
Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima® ; [*Zessly®*]
Mabthera®	Rixathon®, Truxima® ; [*Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Riximyo®]*

Tableau 4 - Liste des médicaments biosimilaires commercialisés ou en cours de commercialisation en France(72,78)

3. Les DMARDS synthétiques ciblés (tsDMARD)

Les tsDMARD ou inhibiteurs de JAK, communément appelés JAKi pour JAK inhibitor est la toute dernière classe thérapeutique qui est apparue dans les traitements de la PR. L'apparition de ces nouveaux médicaments a induit la création de la classe appelée « thérapie ciblée » qui regroupe les bDMARDs et les tsDMARDs. A la différence des biomédicaments, les JAKi sont de petites molécules produites chimiquement. Ces molécules ne ciblent pas directement une cytokine ou son récepteur mais agissent au niveau intracellulaire en ciblant directement les voies de signalisation qui sont activées lors de la réponse inflammatoire, c'est-à-dire en aval de l'action des cytokines telles que le TNF-α ou l'IL-6 par exemple. Ils ont la particularité et l'avantage d'être administrés par VO contrairement aux biothérapies. Il existe actuellement deux molécules sur le marché : OLUMIANT® (baricitinib) et XELJANZ® (tofacitinib). De plus, de nouvelles molécules sont en cours de développement telles que :

- l'upadacitinib, en cours de développement par le laboratoire Abbvie, dont certains résultats d'études de phase III ont été présentés à l'EULAR en 2018 et en 2019(79,80)
- le filgotinib, en cours de développement par la collaboration de deux laboratoires (Galapagos et Gilead), dont certains résultats d'études de phase III ont également été présentés à l'EULAR 2019(81)

- le peficitinib, en cours de développement par le laboratoire Astellas, dont des résultats de phrase III ont été présentés à l'EULAR 2019 et qui a été lancé au Japon très récemment, en juillet 2019
- le decernotinib, en cours de développement par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals

Les JAKi actuellement commercialisés sont positionnés dans les recommandations EULAR et de la SFR au même niveau que les bDMARDs. Ils ont également la particularité d'être recommandés par l'EULAR lorsqu'une monothérapie est nécessaire.(30,32) Cependant, la commission de transparence (CT) précise qu'au vu du recul plus important des biologiques comparé aux JAKi et des inquiétudes concernant la tolérance à long terme, elle recommande d'utiliser les JAKi en 3ème ligne de traitement ou plus, c'est-à-dire après échec d'un biologique.(82,83)

(1) OLUMIANT®

OLUMIANT® (baricitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et JAK 2 commercialisé par le laboratoire Lilly. Il s'agit de la première molécule de la classe disponible en France et a été lancé sur le marché mi-septembre 2017. Il est commercialisé sous forme de comprimés pelliculés de 2 mg et 4 mg.

Il est indiqué chez les patients atteints de PR active, modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Il peut être utilisé en association avec le MTX ou en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

Il est recommandé de prescrire OLUMIANT® à une posologie de 4 mg une fois par jour. Il est possible d'utiliser une posologie de 2 mg une fois par jour chez certains patients tels que les personnes âgées de plus de 75 ans ou ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes et enfin chez les patients éligibles à une diminution de dose, c'est-à-dire chez les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée.

Les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques sont l'augmentation du LDL-cholestérol, les infections des voies respiratoires supérieures et les nausées. A noter que le zona fait partie des infections signalées. Par ailleurs, suite à l'avis favorable de l'European Medicines Agency (EMA), la FDA a rejeté en avril 2017 la demande d'AMM d'OLUMIANT® car ils

souhaitent avoir des données supplémentaires concernant l'efficacité mais aussi la tolérance. Il a depuis été approuvé. De plus, concernant la tolérance à long terme, quelques inquiétudes existent quant aux risques potentiels carcinogènes et également cardiovasculaires (liés à l'hyperlipidémie).(84)

L'efficacité d'OLUMIANT® repose principalement sur 4 études de phase III qui sont les études RA-BEAM, RA-BEGIN, RA-BUILD et RA-BEACON.

(2) XELJANZ®

XELJANZ® (tofacitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et JAK 3 commercialisé par le laboratoire Pfizer. Il a été approuvé par l'EMA en mars 2017 après un premier refus en 2013 dû à des réserves concernant le profil global de sécurité. Il est commercialisé en France depuis fin novembre 2017 sous la forme de comprimés pelliculés de 5 mg.

XELJANZ® est indiqué en association au MTX chez les patients adultes atteints de PR active, modérée à sévère et ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARDs. Il peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

La posologie recommandée est de 5 mg administrés deux fois par jour. Il est possible de la diminuer à 5 mg une fois par jours dans certains cas, chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale par exemple. De plus, ces comprimés peuvent être écrasés et avalés avec de l'eau afin de faciliter sa prise par le patient. A noter qu'une formulation de comprimé à libération prolongée appelée « XELJANZ XR » dosée à 11 mg est disponible à l'étranger, aux Etats-Unis notamment, et permet une seule prise par jour par le patient.

Au cours des études cliniques, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les des infections graves (pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite). Certaines infections opportunistes ont également été rapportés telles que la tuberculose. De plus, des céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension ont également été fréquemment rapportés au cours des trois premiers mois. Par ailleurs, l'avis de CT du 27 septembre 2017 signalent des inquiétudes en termes de tolérance à long terme qui portent sur les risques infectieux, et également sur les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.(85)

Six études de phase III ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de XELJANZ®. Il s'agit des études ORAL STRATEGY, ORAL STANDARD, ORAL SCAN, ORAL SYNC, ORAL SOLO, ORAL STEP et enfin ORAL START.

4. Les traitements médicamenteux par voie locale

En parallèle des traitements de fonds, il est possible d'utiliser des traitements médicamenteux par voie locale. Ils sont à utiliser occasionnellement pour soulager certaines articulations.

a) Infiltration de corticoïdes et ponction

Il est possible de réaliser des infiltrations de corticoïdes directement dans une articulation afin de soulager les patients de la douleur et calmer l'inflammation. Il s'agit donc d'un traitement symptomatique. Ces infiltrations sont utilisées dans le cas où l'inflammation persiste dans une à trois articulations. En effet, il est donc préférable que le traitement soit administré par voie locale plutôt que par voie systémique. Cependant, afin d'éviter le passage de la corticothérapie dans l'ensemble de l'organisme après infiltration, il est important de limiter à trois le nombre totale d'infiltrations dans une même articulation chaque année. Enfin, mettre l'articulation au repos pendant 48h est recommandé après chaque infiltration.

Il est également possible de ponctionner une articulation douloureuse afin d'évacuer le liquide synovial accumulé, dans le but de soulager la douleur en réduisant la pression intra-articulaire.(86–88)

b) Synoviorthèses

Il est également possible de réaliser des synoviorthèses qui consistent en une infiltration intra-articulaire de médicaments qui vont détruire la membrane synoviale inflammatoire afin de soulager le patient douloureux. Elles sont réalisées lorsque l'articulation reste inflammatoire malgré une à trois infiltrations intra-articulaires de corticoïdes. Les synoviorthèses à l'acide osmique, auparavant utilisés, ne sont pas recommandés par l'ANSM au vue du rapport bénéfice-risque non favorable à la poursuite de son utilisation. La solution alternative est l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques dont la qualité pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité sont assurées : on parle alors de radiosynoviorthèse (RSO). Elle peut être utilisée pour les articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la hanche, de la cheville ou

encore du genou. Les radiopharmaceutiques utilisés sont l'Yttrium 90, le Rhénium 196 et l'Erbium 169 en raison des rayonnements bêta qu'ils émettent permettant une faible pénétration dans les tissus, et de leur demi-vie courte. Le rayonnement bêta émis par les particules radioactives doit tout de même avoir une énergie suffisante pour pénétrer dans la synoviale et la détruire afin d'avoir une action anti-inflammatoire. Le choix du radiomédicament se fait ensuite en fonction de la taille de l'articulation à traiter. Enfin, après injection du médicament radiopharmaceutique, les articulations doivent être immobilisées en moyenne pendant trois jours.(16,89–91)

IV. Traitements non-médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

A. Traitement chirurgical

La chirurgie orthopédique joue un rôle clé dans la gestion de la destruction des articulations en corrigeant les déformations, en stabilisant les articulations et en réduisant l'invalidité afin d'améliorer la qualité de vie. Le contrôle des symptômes et la prévention de la destruction articulaire, autrefois considérés comme inévitables, sont désormais possibles. Les principaux objectifs de la chirurgie sont d'améliorer la mobilité en restaurant le fonctionnement et le mouvement d'une articulation, et de soulager la douleur chez les patients. Elle peut être pratiquée en prévention pour empêcher la destruction de l'articulation ou pour la remplacer après résection.

Aujourd'hui, il semble que les chirurgiens orthopédistes opèrent moins fréquemment les patients atteints de PR, notamment grâce à l'arrivée des thérapies ciblées sur le marché depuis quelques années et la prise en charge médicale plus précoce.(91,92)

Le chirurgien peut avoir recours à plusieurs opérations pour atteindre les objectifs du traitement chirurgical chez les patients atteints de PR. Les principales utilisées sont la synovectomie ou ténosynovectomie qui permettent d'enlever les tissus inflammés au niveau d'une articulation, l'arthrodèse qui permet de bloquer l'articulation ou encore l'arthroplastie qui consiste à remplacer une articulation grâce à une prothèse.(93)

A un stade précoce, les articulations peuvent être protégées de la destruction articulaire grâce à l'ablation de la membrane synoviale par synovectomie (synoviale des articulations) ou ténosynovectomie (synoviale des gaines tendineuses), permettant ainsi l'ablation du pannus synovial. Elle a pour but d'arrêter ou de réduire les lésions articulaires et est indiquée lorsque les traitements médicamenteux ne sont pas suffisants pour réduire la douleur et le gonflement liés à l'inflammation. Cette technique peut être réalisée par arthrotomie, consistant à ouvrir une articulation, ou par synovectomie arthroscopique, opération moins lourde permettant d'éviter d'ouvrir l'articulation mais utilisant plusieurs incisions à travers lesquelles une mini-caméra et des outils seront introduits afin d'effectuer la chirurgie. Cette méthode est également possible par synoviorthèse, décrite précédemment. Une synovectomie

précoce permet de réduire l'inflammation, la douleur, et est à pratiquer avant toute atteinte cartilagineuse pour atteindre le meilleur résultat. Toutes les articulations ne répondent pas de la même façon à ce traitement chirurgical. En effet, les articulations à privilégier sont celles du genou, du poignet, de l'épaule, du doigt, du coude et de la cheville. Le poignet et ses tendons extenseurs sont le plus souvent impliqués dans ce type d'intervention. Le tissu inflammatoire pénètre au niveau des tendons, les affaiblit et peut provoquer leur rupture engendrant une perte de la fonction des doigts si aucune intervention n'est mise en place.(91,94)

L'arthrodèse primaire est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement de l'articulation rhumatismale car elle permet d'obtenir une articulation stable, sans inflammation ni douleur. Elle consiste à bloquer définitivement une articulation. Le recours à cette technique a diminué ces dernières années grâce aux expériences réussies des arthroplasties. Néanmoins, il existe encore quelques indications à l'arthrodèse notamment pour le pied, le poignet et la colonne cervicale. Selon l'articulation concernée, il est possible d'effectuer différentes arthrodèses, seules ou en combinaison. Selon la qualité de l'os, la stabilité et les articulations adjacentes, une arthrodèse ou une arthroplastie peut être choisie pour l'articulation de la cheville. Les avantages de l'arthroplastie de la cheville par rapport à l'arthrodèse sont clairs car elle permet des mouvements facilitant la marche avec un stress réduit sur les articulations proximales et distales adjacentes. Le poignet est une articulation touchée relativement tôt chez les patients atteints de PR et chez un grand nombre de personnes (jusqu'à 50% des patients dans les deux premières années suivant l'apparition de la maladie, augmentant à plus de 90% après dix ans). Un poignet stable et sans douleur est indispensable pour permettre le fonctionnement normal de la main. Le traitement chirurgical est d'une importance majeure pour cette articulation touchée très tôt. L'arthrodèse du poignet donne de bons résultats et est utilisée depuis des années. Elle peut être réalisée avec une plaque ou une broche, avec des résultats cliniques similaires pour les deux méthodes. L'articulation du genou n'est pas un bon candidat pour l'arthrodèse. Il en va de même pour la hanche dont l'opération privilégiée est l'arthroplastie. Concernant les articulations de l'épaule et du coude, l'arthrodèse primaire était auparavant utilisée mais a perdu cette indication.(91)

Une autre intervention chirurgicale qui fait partie des plus utilisées est donc l'arthroplastie. Elle consiste à rétablir la mobilité d'une articulation en créant un nouvel espace articulaire. Il en existe de deux types : prothétique ou non prothétique

(on parle alors de résection arthroplastique). Dans le cas de la PR, l'arthroplastie est le plus souvent prothétique, ce qui veut dire que l'articulation abimée sera remplacée par une prothèse. Aujourd'hui, de très bons résultats sont obtenus au niveau des articulations des hanches et des genoux. Une stratégie cohérente doit être élaborée et réfléchie pour chaque patient car de nombreuses articulations peuvent être impliquées dans un même membre. Il est souvent nécessaire de replacer la hanche et le genou du même côté. Si tel est le cas, la hanche doit être remplacée avant le genou. Il est également possible, dans certaines circonstances, qu'un remplacement bilatéral de la hanche ou du genou doive être effectué. Pour d'autres articulations, des résultats prometteurs justifient l'arthroplastie. Il s'agit des articulations de l'épaule, de la cheville, du coude et du poignet.(91)

B. Traitement physique, de réadaptation et de rééducation

La prise en charge des patients atteints de PR fait appel à la médecine physique de réadaptation (MPR), spécialité médicale peu connue qui a pourtant un rôle majeur dans la prise en charge de nombreuses maladies qui affectent la mobilité des patients. C'est notamment le cas pour la PR qui peut être handicapante au long cours. Cette rééducation proposée aux patients doit s'intégrer dans la stratégie thérapeutique globale de la maladie, en concertation avec le patient, et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant le kinésithérapeute, l'ergothérapeute ou encore le podologue. Ces traitements physiques de réadaptation ont pour objectifs de diminuer la douleur ressentie par les patients, de prévenir les déformations articulaires, ou encore de permettre aux patients de récupérer de la mobilité et donc de l'autonomie. Ils doivent être utilisés en parallèle de traitements médicamenteux et être adaptés à chaque patient. Il existe des recommandations de la HAS de 2007, concernant la prise en charge de la PR selon des aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie, qui recommandent ces traitements physiques.(95,96)

1. Kinésithérapie et massages

La kinésithérapie fait partie intégrante de la prise en charge globale des maladies inflammatoires rhumatismales telles que la PR, car elle permet de lutter contre la douleur et l'enraidissement articulaire, elle permet un renforcement

musculaire, un apprentissage des bons gestes grâce à l'éducation gestuelle et enfin elle permet d'entretenir la capacité aérobie. Ceci dans le but de permettre aux patients de mieux vivre avec la maladie, facilitant ainsi leur réinsertion sociale et professionnelle. Différentes techniques peuvent être utilisées par les kinésithérapeutes.

Il existe tout d'abord des techniques passives telles que les massages. Ils ont des effets antalgiques et décontracturant de courte durée et sont le plus souvent utilisés pour préparer à l'acte de la kinésithérapie. Ils ne doivent pas être utilisés en cas de poussées inflammatoires sévères et doivent être ajustés en fonction du seuil douloureux notamment. Les mobilisations passives et postures sont également recommandées chez les patients présentant des limitations d'amplitudes articulaires récentes et non fixées, provoquées par des rétractations de tissus mous périarticulaires. Elles permettent ainsi aux patients de retrouver de la mobilité. Elles peuvent être utilisées à tout stade de la PR mais doivent impérativement être adaptées au patient et son seuil douloureux.(95–97)

De nombreuses techniques actives sont également utilisables chez les patients atteints de PR, notamment le renforcement musculaire. Il est essentiel de renforcer ses muscles qui soutiennent les articulations pour les protéger des lésions, et ne pas perdre en mobilité. Ce renforcement doit être mis en place par le kinésithérapeute dès qu'une diminution de la force musculaire est perçue, et l'intensité doit être modulée en fonction de l'état général du patient et de ses articulations. Selon la HAS, les modalités suivantes ont prouvé leur efficacité dans le renforcement musculaire. Le renforcement réalisé peut être analytique (se concentrant sur un muscle ou un groupe musculaire de façon isolée) ou intégré dans un programme d'entraînement global. Il peut être isométrique ou dynamique, y compris isocinétique. Enfin, l'efficacité du renforcement a été prouvé lorsqu'il était d'une intensité modérée ou forte (soit 50% à 80% de la contraction maximale volontaire)(96). Le renforcement isométrique, également appelé statique, provoque une contraction musculaire sans mouvement. Lors de la contraction du muscle, il n'y a donc pas de déplacement des points d'insertion musculaire. Par ailleurs, le renforcement dynamique, aussi appelé isotonique, amène quant à lui à un rapprochement des points d'insertion musculaire lorsque le muscle se contracte. Le mode isocinétique est une particularité du renforcement dynamique dont la vitesse angulaire est contrôlée et constante.(98)

Par ailleurs, en présence d'une articulation abimée ou qui est le siège d'une poussée inflammatoire, la prudence s'impose. Il est préférable de renforcer les muscles périarticulaires selon les modalités décrites par la HAS.(96)

L'une des techniques actives essentielle pour les patients est la pratique d'activités dites d'aérobies. Ces activités correspondent aux efforts sollicitant l'endurance cardiovasculaire et dont l'apport énergétique est apporté en présence d'oxygène (ex : la marche, la course, la natation…). Une pratique régulière de ces activités permet d'entretenir la forme physique générale du patient et vise à favoriser l'endurance cardiovasculaire. Comme pour toute activité, l'intensité doit être modulée en fonction de l'état du patient. De plus, il a été démontré que ces activités contribuent à diminuer les comorbidités, en particulier celles cardiovasculaires, et qu'elles n'impactent pas de façon délétère l'activité de la maladie ou la destruction articulaire radiologique. Il est possible de les réaliser avec ou sans encadrement, l'important étant qu'un suivi médical régulier soit effectué dans le but d'apporter aux patients des conseils personnalisés et des facteurs de motivation. En effet, ces deux éléments sont essentiels pour favoriser l'observance du patient à ces activités. Choisir une activité qui intéresse le patient peut également être un levier pour que le patient pratique cette activité dans le temps.(96)

Enfin, les activités fonctionnelles sont aussi des techniques actives utilisées par les kinésithérapeutes. Ce sont des techniques globales dont le but est de maintenir les capacités fonctionnelles au déplacement notamment en faisant de la rééducation à la marche ou en améliorant les transferts (par exemple passer d'une position assise à debout).

D'autre part, la physiothérapie fait partie des différentes techniques recommandées pour les patients atteints de PR et utilisées par les kinésithérapeutes. La physiothérapie utilise des agents physiques dans un but thérapeutique. C'est un adjuvant aux traitements physiques pour faciliter leur application ou un adjuvant aux traitements médicamenteux antalgiques. Elle comprend la thermothérapie pour ses effets antalgiques et décontracturant (par application de compresses froides ou chaudes par exemple), l'électrostimulation à visée excitomotrice pour ses effets sur la force musculaire, l'électrostimulation transcutanée pour son effet antalgique, les ondes électromagnétiques par laserthérapie pour leurs effets sur la douleur et les raideurs matinales des mains, ou encore les ultrasons pour leur potentiel effet antalgique au niveau des mains notamment et favorisant la force de préhension.(96,99)

2. Ergothérapie

L'ergothérapie est une méthode de rééducation et de réadaptation sociale, qui peut être utile pour les patients atteints de PR. Elle aide les patients à développer et récupérer certaines aptitudes nécessaires pour leur autonomie, leur santé et leur bien-être. L'ergothérapeute travaille conjointement avec le patient pour améliorer ou maintenir sa capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne qui lui sont importantes, que ce soit à la maison, au travail ou en communauté. En effet, lorsque les activités quotidiennes, même les plus simples telles que tourner une clé ou utiliser un couteau de cuisine, sont difficiles et douloureuses, un ergothérapeute peut trouver des solutions. Il aide les patients mais également leur famille à s'adapter aux bouleversements de leur mode de vie grâce à une prise en charge individualisée. Le but est de maximiser la capacité des patients à participer aux activités quotidiennes en toute sécurité et à améliorer leur qualité de vie, notamment grâce à du matériel adapté. En effet, des attelles et du matériel spécifique peuvent être utilisés pour réduire l'inflammation des articulations, prévenir les contractures ou encore réduire la douleur. L'ergothérapeute enseigne également aux patients comment protéger leurs articulations en effectuant des tâches de façon différente, grâce à l'utilisation des deux mains ou d'un appareil spécifique par exemple.(100,101) L'ergothérapie se déroule en 3 phases (102):

- Une phase de rééducation qui commence par un bilan très complet afin de définir les objectifs les plus adaptés pour le patient, et qui permet par exemple de retrouver des amplitudes au niveau des doigts grâce à différents exercices.
- Une phase de réadaptation où l'ergothérapeute va conseiller au patient d'utiliser certaines aides techniques. C'est à ce stade que le professionnel de santé va lui enseigner l'économie articulaire et lui apporter quelques connaissances concernant l'éducation gestuelle. Il existe par exemple des porte-clés ergonomiques et électriques afin de faciliter les gestes de préhension chez ces patients *(figure 9)* ou encore des ouvre-bouteilles.

Figure 9 – Photo d'un porte-clés électrique ergonomique(102)

- Une phase de réinsertion dans la société grâce à des aménagements de mobiliers, architecturaux ou encore urbains notamment. Pour cela, des aides telles qu'un repose poignet *(figure 10)* peuvent être mises en place afin de permettre au patient de travailler dans de meilleures conditions.

Figure 10 - Photo d'un repose poignet(102)

3. Orthèses

Les orthèses sont des dispositifs médicaux qui peuvent être prescrites par le médecin ou le masseur-kinésithérapeute et sont de 3 types. Il est conseillé qu'elles soient faites sur mesure afin de s'adapter au mieux aux déformations anatomiques potentielles et ce, dans des matériaux de type thermoformable. Elles sont habituellement utilisées pour certaines régions du corps telles que cou, le genou, les

pieds mais principalement pour les mains et poignets. Il existe les orthèses de repos qui permettent aux articulations très inflammatoires d'être immobilisées temporairement et donc de soulager la douleur. C'est le cas pour l'orthèse globale de repos poignet-main-doigts qui se doit d'être la plus légère possible et pratique à mettre et à retirer. Elle est principalement utile la nuit. Des orthèses de fonction peuvent également être utilisées. Elles se portent lors des activités quotidiennes et permettent de stabiliser une articulation abimée afin de faciliter le mouvement. Enfin, l'orthèse correctrice est utilisée à un stade plus évolué de la maladie pour corriger certaines déformations articulaires notamment.(96,102)

4. Pédicurie et podologie

Tout d'abord, il est intéressant de noter que 80% à 90% des patients atteints de PR ont une atteinte au niveau du pied, qui peut de ce fait être très invalidante (103). Il est donc essentiel qu'une bonne prise en charge soit mise en place par des professionnels de santé spécialisés. Au delà des orthèses plantaires, les pédicure-podologues vont donc pouvoir effectuer des soins de pédicurie afin de prendre en charge les potentielles hyperkératoses localisées et de prodiguer les soins unguéaux, en garantissant une asepsie rigoureuse afin d'éviter le risque d'infection. Par ailleurs, un chaussage doit être adapté chez ces patients dans le but de réduire les douleurs à la marche et d'améliorer les capacités fonctionnelles. La chaussure doit maintenir le pied et le stabiliser, être amortissante, avec un avant-pied supérieur bien souple et large afin d'éviter le frottement des orteils qui peuvent être déformés.(96,104)

C. Acupuncture

D'après les dernières recommandations de la HAS (2007), l'acupuncture est indiquée comme un autre traitement non médicamenteux qui peut aider les patients à combattre la douleur chronique. Cette technique consiste à implanter de fines aiguilles à des endroits bien spécifiques du corps. Il existe également l'électro-acupunture qui consiste à rajouter un courant électrique de faible puissance. L'acupunture est indiquée, de façon générale, pour traiter la douleur en tant que traitement adjuvant (proposé en parallèle d'un traitement pharmacologique). Cependant, il est spécifié dans les recommandations de 2007 qu'il n'est pas possible

d’affirmer son intérêt chez les patients qui sont atteints de PR en particulier, au vu de la littérature.(105)

Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2018. Une recherche des publications de 1974 à 2018 à ce sujet a été entreprise pour mener à bien ce travail. Sur les 149 études analysées, 43 ont été sélectionnées pour cette revue dont la majorité sont des essais contrôlés randomisés, principalement écrites en chinois mais aussi en anglais. Dans cette revue, les auteurs ont conclu que l’acupuncture seule ou en combinaison avec d’autres modalités de traitement est bénéfique pour les patients atteints de PR, sans effets indésirables signalés, qu’elle peut améliorer la fonction et la qualité de vie et donc qu’elle mérite d’être essayée. Cependant, il existe encore une incohérence concernant l’efficacité clinique due à l’absence d’essai contrôlé randomisé en double aveugle bien conçu. D’avantage de recherches doivent donc être menées à ce sujet afin de statuer sur l’efficacité de l’acupunture chez les patients atteints de PR.(106)

D. Homéopathie et phytothérapie

Quelques études ont été menées concernant l’utilisation de l’homéopathie dans la PR, cependant les études sont critiquables et leurs résultats d’efficacité contradictoires.(107)

Concernant la phytothérapie, une revue systématique de la littérature a été publiée en 2011, mettant à jour une revue systématique Cochrane existante sur l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement de la PR en ajoutant les données d’essais cliniques pertinents publiés entre 2000 et 2009. D’après cette revue et les nombreuses études critiquables et non comparables, il n’existe actuellement pas de données qui permettent de recommander l’utilisation de la phytothérapie dans la PR. Il se pourrait que les huiles contenant de l’acide gamma linolénique (huile d’onagre, de bourrache ou de de cassis) permettraient de soulager certains symptômes de la PR, d’après des preuves modérées. Une recherche plus poussée via des études bien menées méthodologiquement avec les bons comparateurs est nécessaire pour évaluer le rapport bénéfice/risque de la phytothérapie dans la PR.(108)

De plus, l’homéopathie et la phytothérapie ne font partie d’aucune des recommandations actuelles de la SFR ou de la HAS.

E. Balnéothérapie, cures thermales et thalassothérapie

La balnéothérapie est définie comme l'ensemble des soins prodigués au patient où des bains sont utilisés avec de l'eau douce, que ce soit du corps en entier ou de l'une de ses parties, visant à réduire la douleur et à améliorer le fonctionnement quotidien (renforcement musculaire, amplitude articulaire…). Elle peut également avoir un impact au niveau psychologique en provoquant une sensation de bien-être. Elle est principalement utilisée en cure pour les pathologies rhumatismales, dermatologiques ou encore ORL et a souvent lieu dans des centres dotés de thermes. Selon la composition de l'eau, plus ou moins riche en certains oligo-éléments et minéraux (calcium, fer, sulfates…), l'indication peut être différente. Malgré sa popularité, les preuves scientifiques concernant l'efficacité de la balnéothérapie sont rares.

Une revue Cochrane publiée en 2003 a évalué les effets de la balnéothérapie chez les patients atteints de PR. Elle a été mise à jour en 2008 puis en 2015. Cette dernière mise à jour comprend deux nouvelles études pour un total de neuf études portant sur 579 participants. Malheureusement, un faible nombre de participants ont été inclus dans les études et la plupart d'entre elles ont montré un risque de biais. Ainsi, malgré des conclusions principalement en faveur de la balnéothérapie, les preuves globales sont insuffisantes pour montrer que la balnéothérapie est plus efficace que l'absence de traitement, ou encore qu'un type de bain est plus efficace qu'un autre.(109)

Par ailleurs, les recommandations de la HAS déclarent que la balnéothérapie peut être proposée en complément de la kinésithérapie, plus particulièrement lorsque les techniques de rééducation doivent être faites en décharge, et en dehors des poussées très inflammatoires.(96)

Le thermalisme (ou cures thermales), c'est l'utilisation à des fins thérapeutiques d'eaux minérales naturelles dont les propriétés sont reconnues. D'après les recommandations de la HAS, le thermalisme semble apporter un bénéfice antalgique et fonctionnel aux patients atteints d'une PR stable ou ancienne et non évolutive. Tout comme la balnéothérapie, elle ne doit pas être proposée lorsque la PR est active. Cependant, la cause de ces bénéfices n'est pas encore déterminée d'après la littérature.(96) Les cures thermales peuvent être en partie remboursées par la sécurité sociale selon certaines conditions. Il faut avant tout que la cure soit prescrite par le médecin, qu'elle soit prescrite pour une des pathologies

figurant sur la liste des 12 orientations thérapeutiques (notamment la rhumatologie) et que l'établissement thermal soit agréé et conventionné par l'Assurance Maladie.(110)

Enfin, la thalassothérapie propose des soins à base d'eau de mer, de boues marines ou encore d'algues. Elle n'est évoquée dans aucune des recommandations, notamment de la HAS. Contrairement à la cure thermale, la thalassothérapie n'est pas prise en charge par la sécurité sociale.

V. Prise en charge plus globale de la polyarthrite rhumatoïde pour une meilleure qualité de vie des patients

Aujourd'hui, la prise en charge des patients n'est plus centrée uniquement sur le traitement mais met l'accent sur l'accompagnement du patient d'une manière plus globale. Cela prend donc en compte les traitements médicamenteux, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie comme indiqué précédemment, mais également, l'ETP, le soutien psychologique ou encore l'accompagnement socio-professionnel. Cette prise en charge fait partie des recommandations de la SFR actualisées en 2018 (principe général C).(32)

Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques s'orientent aujourd'hui vers une approche centrée sur les patients (« patient centric ») et non plus sur le traitement uniquement, avec des communications axées vers la maladie et son environnement. Les patients et professionnels de santé ont de nombreuses attentes et besoins vis-à-vis de cette prise en charge globale pour lesquels les laboratoires pharmaceutiques peuvent jouer un rôle primordial en développant des solutions dites « beyond-the-pill », allant au-delà du traitement médicamenteux. Leur objectif est donc de mettre à disposition une solution thérapeutique intégrant le médicament allié à d'autres services. Ces services peuvent être à destination des professionnels de santé uniquement (site d'information sur une pathologie, formation à distance…) ou à destination des patients pour les accompagner dans la gestion de leur traitement ou de leur maladie (documents de bon usage, conseils hygiéno-diététiques, ressources médico-sociales…). Cela peut également être des solutions permettant de favoriser les interactions entre le patient et le professionnel de santé (suivi à distance d'un traitement via un dispositif médical, support de communication pour expliquer un traitement…) ou s'inscrivant dans le cadre de la santé publique telles qu'une campagne de sensibilisation par exemple.

Pour cela, l'industrie pharmaceutique a due s'adapter et évoluer en intégrant notamment les solutions digitales qui permettent d'apporter des services innovants. Pour mettre en place ces services, les laboratoires pharmaceutiques ont dû adapter leurs procédures internes tout en respectant le cadre réglementaire strict, créer de nouveaux départements d'innovation ou encore développer de nouvelles fonctions

chargées de mettre en place et de promouvoir ces services (Chief Patient Officer, Patient Support Program Manager…).(111)

A. Prise en charge pluridisciplinaire du malade

Pour permettre une prise en charge globale du patient, il est essentiel qu'il soit suivi par de nombreux professionnels de santé, que ce soit des médecins ou des paramédicaux, mais également par toutes les personnes qui peuvent l'aider pour vivre au quotidien avec sa maladie et améliorer sa qualité de vie, telles que les associations de patients.

1. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP a pour but d'aider les patients atteints d'une pathologie chronique à acquérir et maintenir toutes les compétences dont ils ont besoin pour mieux gérer leur maladie et apprendre à vivre avec au quotidien. Ces compétences sont de deux types : les compétences d'auto-soins et les compétences d'adaptation. Elles ont été définies par la HAS et sont décrites dans le *tableau 5*. L'ETP peut donc être proposée à tous patients atteints d'une pathologie chronique telle que la PR qui peuvent également être accompagnés de leur entourage selon la volonté du patient. Ce programme peut être proposé à tout stade du parcours de soin du malade.

Compétences d'auto-soins	Compétences d'adaptation
Soulager les symptômes	Se connaître soi-même, avoir confiance en soi
Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.	Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress
Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement	Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique
Réaliser des gestes techniques et des soins	Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles
Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie	Prendre des décisions et résoudre un problème
Prévenir des complications évitables	Se fixer des buts à atteindre et faire des choix

Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie	S'observer, s'évaluer et se renforcer
Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent	

Tableau 5 – Compétences d'auto-soins et d'adaptation définies par la HAS(112)

L'ETP ne se traduit pas en une simple information du patient. Il est d'ailleurs décrit qu'une faible partie seulement des informations données par le professionnel de santé est retenue par le patient. A noter qu'une grande quantité d'informations est délivrée aux patients, notamment lors des grandes étapes de leur parcours de soins telles que l'annonce du diagnostic ou la mise sous thérapie ciblée.

L'ETP part donc des besoins des patients afin de leur faire acquérir les compétences essentielles. Elle se déroule en quatre étapes :

- le diagnostic éducatif, qui permet de mieux connaître le patient et d'identifier ses besoins et ses attentes, se fait grâce à un échange lors d'un entretien individuel
- la définition du programme personnalisé pendant lequel va être discuté et négocié les compétences à acquérir
- la planification et mise en œuvre du programme d'ETP défini en séances collectives et/ou individuelles
- l'évaluation individuelle qui permet de faire le point avec le patient sur les compétences qu'il a acquises, sur sa satisfaction, sur ce que cela lui apporte et également sur les compétences qui restent à acquérir.

Elle se fait obligatoirement de façon pluridisciplinaire avec l'implication de professionnels spécialisés dans leur domaine tels que le rhumatologue, l'infirmière, le pharmacien, le patient expert, le kinésithérapeutique ou encore la diététicienne. Pour dispenser l'ETP, il est nécessaire de suivre un enseignement théorique de quarante heures au minimum. Les compétences alors apprises sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en trois domaines : les compétences techniques, relationnelles et pédagogiques et enfin organisationnelles. Cependant, il n'est pas obligatoire que tous les intervenants du programme d'ETP aient reçu cette formation. En effet, la formation spécifique

de quarante heures d'une seule personne de l'équipe pluridisciplinaire est suffisante.

Les programmes d'ETP en rhumatologie sont principalement mis en place en secteur hospitalier. Avant de pouvoir le débuter, il faut en faire la demande à une Agence Régionale de Santé (ARS), qui donnera son autorisation ou non, grâce à un dossier conséquent comprenant des données sur l'équipe, le programme, la coordination, la confidentialité et la déontologie, ou encore l'évaluation. Chaque programme est valable pendant quatre ans et est soumis à des évaluations par l'ARS. La mise en place d'un programme en pratique n'est pas simple. En effet, il faut tout d'abord des ressources humaines avec au minimum une personne formée à l'ETP, un recrutement de patients suffisant ainsi qu'un financement. Là encore, l'industrie pharmaceutique a un rôle car, même si elle ne peut ni concevoir ni mettre en place un programme d'ETP, elle peut les financer. (113–115)

2. Les associations de patients

Les associations de patients ont un rôle majeur pour accompagner au mieux les malades. Il en existe trois dans la PR qui sont très actives : l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR), l'Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFP^{ric}) et l'Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale (AFLAR). Ces associations ont pour objectifs d'apporter de l'information aux patients et leurs proches concernant leur maladie, ses conséquences et leurs traitements, de répondre à leurs questions, de permettre aux patients d'échanger entre eux en partageant leurs expériences, mais également de contribuer à la recherche ainsi qu'à la sensibilisation du grand public. Ces structures sont indispensables pour de nombreux patients qui n'osent pas poser de questions à leurs médecins ou qui n'ont pas le temps de toutes les poser, ou encore pour ceux qui ont besoin d'échanger avec d'autres patients atteints de la même pathologie pour notamment se rassurer.

Ces associations mettent à disposition des patients de nombreux outils telles que des brochures explicatives sur de nombreuses thématiques (les médicaments, l'annonce du diagnostic, les douleurs, les droits sociaux…) ou des outils de formation en ligne (Massive Open Online Course et e-learning par l'ANDAR par exemple). Elles sont également à l'origine de nombreux évènements tels que les salons

organisés par l'AFP[ric] sur toute la France permettant aux patients d'assister à des conférences et ateliers, ou encore le Polyar'trottons, course organisée par l'ANDAR permettant de soutenir la recherche et de sensibiliser le grand public à la PR. Ces différentes actions sont souvent soutenues financièrement par les laboratoires pharmaceutiques, voire co-construites avec eux.

Enfin, la voix du patient est de plus en plus prise en compte, notamment lors de l'évaluation des médicaments par la HAS. Depuis novembre 2016, la HAS a souhaité expérimenter le système de contributions associatives. En effet, le patient peut enrichir l'évaluation des médicaments à travers son expérience sur le vécu de la maladie, les traitements actuellement sur le marché, le parcours de soin et également les besoins existants et leurs attentes vis-à-vis des nouveaux traitements. La HAS invite donc les associations de patients à contribuer à cette évaluation en remplissant le questionnaire de recueil du point de vue des patients pour les médicaments qui sont ouverts à contribution, et dont la liste est diffusée sur le site de la HAS.(116)

B. Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils hygiéno-diététiques prodigués par les professionnels de santé ou les associations de patients sont essentiels pour les patients atteints de pathologies chroniques telles que la PR afin d'améliorer leur qualité de vie et leur état de santé général.

1. L'activité physique adaptée

Aujourd'hui, faire de l'activité physique est essentiel et est plébiscité chez toutes les personnes, qu'elles soient malades ou non. L'activité physique est à différencier du sport. En effet, selon l'OMS, l'activité physique est définie comme « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » (marche quotidienne, montées et descentes des escaliers, tâches ménagères…) alors que le sport est « un sous-ensemble de l'activité physique, spécialisé et organisé ». En d'autres termes, il s'agit de la forme la plus aboutie et sophistiquée de l'activité physique qui se réalise de manière organisée avec des règles et qui donne généralement lieu à des compétitions.

Dans le cadre de la PR, cette activité physique doit être dite « adaptée », regroupant l'ensemble des activités qu'elles soient physiques ou sportives et qui sont adaptées à ces patients plus fragiles. Elle est d'ailleurs recommandée par l'EULAR chez les patients atteints de PR notamment. En effet, il est montré que chez ces patients, l'activité physique a des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire en ralentissant l'athérosclérose et en améliorant la fonction endothéliale et la variabilité du rythme cardiaque. De plus, elle permet de réduire la perte osseuse au niveau fémoral, de diminuer la fatigue, la douleur et les symptômes dépressifs et également d'améliorer la qualité du sommeil et la qualité vie du patient. Concernant les articulations, il a été décrit que l'activité physique ralentirait la progression radiographique des petites articulations mais aggraverait celle des grosses articulations.(117–119) Par ailleurs, il est connu que plus le patient est fatigué, et moins il fera d'activité physique. Or, moins il fera d'activité physique et plus il sera fatigué. Il est donc important de ne pas rentrer dans ce cercle vicieux et de continuer à pratiquer une activité qui sera adaptée au stade de la PR et à l'état du patient.

De plus, il est important de trouver une source de motivation pour le patient afin qu'il commence et qu'il continue de pratiquer une activité physique dans le temps afin d'en tirer tous les bénéfices. Cela commence tout d'abord par proposer une activité qui plait au patient et non pas en lui proposant une activité qu'il n'apprécie pas et qu'il se sentira obligé de faire. Cela est d'autant plus important que nous sommes aujourd'hui de plus en plus sédentaires, notamment depuis l'arrivée de tous les écrans que nous avons à disposition. En effet, nous pouvons voir que, d'après la *figure 11*, une grande partie de la population européenne ne pratique jamais d'activité physique, dont près de la moitié de la population française. Pour combattre cette inactivité physique, l'OMS a depuis longtemps recommandé de faire 10 000 pas/jour. Ce chiffre est avant tout un concept marketing permettant notamment de le mémoriser facilement. En réalité, le niveau d'activité physique serait bon à partir de 7 500 pas/jour environ.

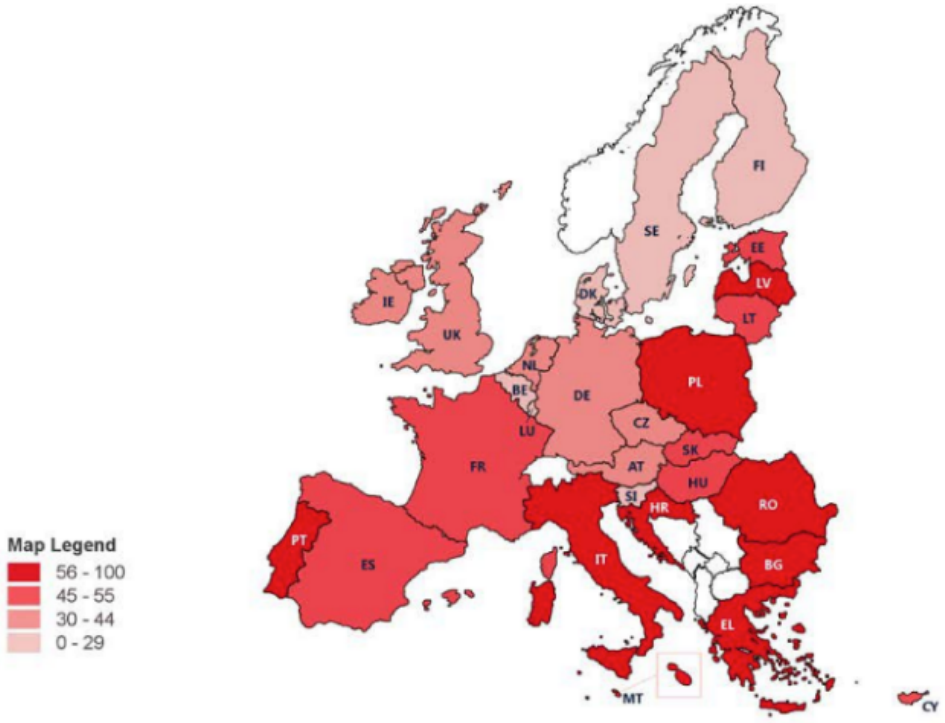


Figure 11 - Population européenne ne pratiquant jamais d'activité physique (en %) (120)

Enfin, pour faciliter la pratique d'une activité physique, il est possible depuis fin 2016 pour les médecins traitants de prescrire de l'activité physique adaptée à la pathologie des patients atteints d'une affection de longue durée (ALD). Pour cela, ils doivent utiliser un formulaire spécifique (Annexe 1). Cependant, la dispensation de cette activité physique ne fait aujourd'hui l'objet d'aucun remboursement par l'assurance maladie. Les patients devront donc se diriger vers les assurances ou mutuelles car certaines permettent un remboursement partiel ou total, ou vers les collectivités territoriales qui peuvent proposer une aide financière.(121–123)

2. L'alimentation

Très en vogue actuellement, de nombreux patients essayent différents régimes alimentaires dans l'espoir de voir un impact positif sur leur PR et d'améliorer leur état de santé. L'un de ces régimes est le jeûne. Bien que plusieurs études aient suggéré un rôle favorable de celui-ci sur l'activité de la PR, ce régime n'est en aucun cas recommandé de part les risques potentiels qu'il peut engendrer. Le régime méditerranéen consistant en un régime riche en légumes, fruits, céréales, poissons, huile d'olive et pauvre en viandes rouges a démontré dans deux études une amélioration de certains symptômes de la PR tels qu'une diminution de la douleur et

une amélioration de la raideur matinale. Ce régime ne fait pas partie des recommandations mais pourrait être essayé au vu des résultats, et en prenant en compte le fait qu'il n'entraine pas de carences. Le régime appelé « végétalien » est riche en fruits et légumes et est très pauvre en acides gras saturés. Il se pourrait que ce régime diminue certains symptômes de la PR, cependant il est plutôt déconseillé car il engendre de nombreuses carences qui peuvent être néfastes chez un patient atteint de PR. Enfin, il existe les régimes d'exclusion. Le but de ces régimes est d'éliminer un aliment qui aurait un rôle dans l'apparition des symptômes et de le réintroduire. Si le symptôme réapparait lors de la réintroduction, alors sa consommation sera évitée. Ce régime peut rapidement être contraignant et peut entrainer des carences. Il faut donc faire attention si un patient commence ce type de régime.

Différents éléments de notre alimentation peuvent avoir un impact sur la PR. En effet, il se pourrait que la consommation d'alcool ait un effet protecteur et diminuerait le risque de PR tant qu'il est consommé avec modération. De plus, une alimentation équilibrée riche en oméga-3 peut être intéressante de par ses propriétés qui seraient anti-inflammatoires. Cet acide gras se retrouve particulièrement dans l'huile de colza, les poissons gras, le soja ou encore les noix.

Toutefois, il est essentiel que tout patient soit écouté et bien accompagné par un diététicien par exemple s'il envisage de modifier son alimentation car cela n'est pas sans risque. Il est important de repréciser qu'une alimentation équilibrée et saine reste primordiale.(124)

3. L'hygiène buccodentaire

L'hygiène buccodentaire doit être rigoureuse chez les patients atteints de PR qui ont un risque infectieux plus élevé, et un suivi régulier chez un spécialiste est nécessaire. Des précautions sont à prendre lors de soins dentaires, notamment lorsque les patients sont traités par des thérapies ciblées. En fonction des soins à prodiguer (invasifs ou non), le traitement pourra être arrêté et/ou une antibiothérapie prophylactique pourra être donnée. Ces recommandations sont décrites dans les fiches de chaque médicament publiées par le CRI.(125)

4. Le sommeil

Les patients atteints de PR souffrent d'une grande fatigue causée par la maladie. Outre les traitements médicamenteux et la pratique d'une activité physique qui peuvent avoir un impact positif sur la fatigue, il est essentiel pour ces patients de bien dormir afin d'être moins fatigués. Les douleurs nocturnes provoquant des troubles du sommeil peuvent éventuellement être limitées grâce au port d'attelles. De plus, il est indispensable d'être dans des conditions optimales pour favoriser une bonne nuit de sommeil. Pour cela, l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance a émis des recommandations qui sont importantes à suivre. Tout d'abord, il est important de respecter des horaires de sommeil réguliers, d'éviter l'exercice physique, le travail ou encore l'exposition à la lumière des écrans (ordinateur, téléphone…) avant d'aller se coucher, de dormir dans une pièce dont la température est peu élevée ou encore d'éviter les excitants tels que le café, le thé, le cola ou la vitamine C après 16 heures. De plus, s'endormir dans l'obscurité la plus complète favorise une bonne qualité du sommeil.(126)

C. Mesures sociales et professionnelles

Il existe de nombreuses aides auxquelles peuvent prétendre les patients atteints de PR et qui ne sont pas toujours bien connues car assez complexes avec des conditions très spécifiques. L'appel à un assistant social pour connaitre ses droits et obtenir de l'aide pendant les démarches peut être utile, d'autant plus que chaque patient a une situation et des problématiques différentes.

1. Les aides sociales

a) Affections de longue durée

Tout d'abord, il existe le régime des ALD qui permet aux patients atteints d'une maladie chronique d'avoir une prise en charge particulière afin qu'ils puissent avoir plus facilement accès aux soins. Elle peut être « exonérante » pour les affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ou « non exonérante ». La liste des affections permettant de prétendre à une ALD exonérante se trouve sur le site de l'Assurance Maladie. La PR évolutive y est inscrite. Dans ce cas, l'exonération du ticket modérateur permet aux patients d'avoir une prise en charge

de leurs soins liés à la PR à 100% par l'Assurance Maladie. A noter que certains frais restent toujours à la charge du patient tels que les dépassements d'honoraires. C'est le médecin traitant qui fait la demande de cette ALD en établissant un protocole de soins qui sera envoyé à la caisse d'Assurance Maladie pour évaluation par le médecin conseil.(127)

b) Aides financières au logement

En cas de perte d'autonomie ou de handicap, il peut être utile de faire des aménagements à son domicile afin de faciliter la vie des patients au quotidien. Cela peut comprendre la mise en place d'une barre d'abaissement de la penderie, d'une rampe d'escalier, de meubles de cuisine à une hauteur adéquate ou encore d'une barre d'appui dans la douche ou baignoire. Pour cela, il existe certaines aides permettant d'aider au financement de ces aménagements. Tout d'abord, il est possible d'avoir un crédit d'impôt sur les revenus. Son taux est de 25% du montant des dépenses, avec un plafond à 5 000 € pour une personne seule ou à 10 000 € pour un couple imposé de façon commune. De plus, ce plafond est majoré de 400 € par personne à charge. Dans les cas où le patient n'est pas imposable ou si le coût dépasse le montant de l'impôt, alors le Trésor Public reversera la différence.

De plus, l'Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat (ANAH) peut accorder des subventions pour aider à ces aménagements. Pour les patients ayant des ressources dites « très modestes », le montant de l'aide « Habiter Facile » est de 50% du montant des dépenses, dans un maximum de 10 000 €. Pour ceux ayant des ressources modestes, l'aide est de 35% et peut atteindre au maximum 7 000 €. De plus, pour obtenir cette aide, le logement doit avoir plus de 15 ans à la date où la demande d'aide a été acceptée.(128–130)

Il existe par ailleurs l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) dont peuvent bénéficier les personnes âgées de plus de 60 ans résidant en France et ayant une perte d'autonomie. Cela permet au patient de payer les dépenses qui lui sont nécessaires afin de pouvoir rester vivre à domicile, ou de pouvoir payer une partie du tarif dépendance facturé aux patients résidant dans des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ou dans des unités de soins de longue durée. Le montant d'aide attribuée est dépendant du niveau de revenus. Il faut également bien se renseigner avant de demander cette allocation car certaines

aides ne peuvent pas être cumulées avec l'APA telles que la prestation de compensation du handicap (PCH) par exemple.(131)

En effet, il existe également une aide pour les personnes qui ont besoin de soutien dans leur quotidien en raison de leur handicap : la PCH. Elle permet de financer :

- les aides humaines pour accomplir les actes quotidiens (toilette, déplacements…) hors aide à la vie domestique (ménage, course…)
- les aides techniques qui sont des équipements pour pallier le handicap
- les aides pour l'aménagement du logement et du véhicule ainsi que les surcoûts liés au transport
- les charges spécifiques (les dépenses permanentes et prévisibles liées au handicap comme l'abonnement à un service de téléalarme par exemple…) ou les charges exceptionnelles (dépenses ponctuelles liées au handicap)
- les aides animalières, uniquement pour les animaux agréés (ex : chien d'aveugles).

Il s'agit de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH), au sein de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), qui attribue la PCH. Pour pouvoir en bénéficier, il faut avoir une limitation absolue ou alors deux limitations graves parmi une liste définie de 19 activités (ex : se mettre debout, se laver, utiliser les toilettes…). Il faut résider en France et également remplir certaines conditions d'âge. Cependant, il n'y a aucune condition liée aux revenus.(132)

c) Aides à domicile

Avoir recours à une aide à domicile peut être à envisager pour certains patients atteints de PR qui ont besoin de soutien pour faire des tâches du quotidien telles que faire les courses, le ménage ou encore laver le linge. Différents organismes peuvent prendre en charge son salaire tels que la caisse d'assurance maladie, les caisses de retraite ou encore la mutuelle. Une aide peut aussi être versée par le conseil départemental pour les patients ne bénéficiant pas de l'APA : l'aide-ménagère à domicile. Son montant est calculé en fonction des revenus. Il est important de bien s'informer auprès de ces organismes de ses droits en fonction des critères d'éligibilité notamment. Il est également possible d'avoir un crédit d'impôts

permettant de déduire la moitié des sommes versées des impôts, dans la limite des plafonds.(133–135)

2. L'activité professionnelle

a) Arrêt de travail

Comme pour toute maladie, le médecin peut prescrire un arrêt de travail à son patient pour qu'il puisse se soigner correctement. Dans les 48h, le patient doit transmettre cet arrêt à sa caisse d'Assurance Maladie et également à son employeur afin de pouvoir être indemnisé par l'assurance maladie qui verse ce que l'on appelle des « indemnités journalières ». Tout au long de son arrêt de travail, le patient doit être à domicile pendant les horaires qui lui auront été transmis par son médecin. Dans certains cas, une visite de pré-reprise peut être organisée permettant notamment de proposer des solutions pour aider à la reprise du travail telles qu'un mi-temps thérapeutique ou encore un aménagement du temps de travail.(136)

b) Mi-temps thérapeutique

Pour aider le patient à se rétablir tout en reprenant le travail, le médecin peut envisager un mi-temps thérapeutique, encore appelé temps partiel thérapeutique. La répartition des heures doit être discutée avec le médecin du travail et l'employeur qui est en droit de refuser ce mi-temps si cela n'est pas compatible avec le fonctionnement de l'entreprise. L'indemnisation du mi-temps thérapeutique ne peut dépasser une certaine durée qui est fixée par la caisse d'Assurance Maladie.(136)

c) Adaptation du temps de travail

Il est également possible d'adapter son temps de travail, en accord avec l'employeur et l'aide du médecin du travail, afin de faciliter sa vie professionnelle. En effet, commencer un peu plus tard le matin par exemple peut paraître anodin, mais cela peut permettre au patient de ne pas circuler pendant les heures de pointe, lui évitant une cause de fatigue supplémentaire, ou encore de lui laisser le temps de se dérouiller les articulations le matin. Le télétravail peut aussi être une solution à envisager avec son employeur si cela est compatible avec le métier du patient. Cela peut permettre au patient de travailler dans un lieu plus adapté et d'éviter les trajets parfois éprouvants.(128)

d) Aménagement de l'environnement de travail

Quelques aménagements simples de l'espace de travail peuvent faciliter la vie du patient atteint de PR. En effet, un coussin sur le bureau pour reposer le bras peut permettre au patient de ménager ses articulations ou encore une chaise plus adaptée sont des solutions dont le patient peut discuter avec son employeur. Par ailleurs, si des aménagements plus conséquents sont nécessaires, l'employeur ou le travailleur directement s'il est indépendant peuvent demander une aide financière à l'Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées (AGEFIPH) pour un patient ayant une reconnaissance de handicap.(137)

e) Reconnaissance de travailleur handicapé

La notion de « handicap » est toujours source de questionnements pour les patients. Il est important de connaître le statut de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH) qui peut apporter de nombreux avantages. Demander ce statut est un choix très personnel, le patient doit donc bien réfléchir avant d'en faire la demande. Le travailleur handicapé est considéré comme « toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont effectivement réduites par suite de l'altération d'une ou plusieurs fonctions physique, sensorielle, mentale ou psychique ». La demande se fait auprès de la MDPH et, après la reconnaissance de travailleur handicapé par la CDAPH, les aides dont le patient peut bénéficier sont :

- l'accès à des dispositifs de réinsertion tels que des stages de rééducation, de réadaptation ou encore des formations
- l'obligation d'emploi (un employeur ayant au moins 20 salariés a l'obligation d'employer des personnes en situation de handicap dans une proportion de 6% par rapport à l'effectif total)
- l'accès favorisé à la fonction publique
- l'aménagement du poste de travail grâce à l'aide financière perçue par l'employeur
- le soutien spécialisé pour la recherche d'emploi par des réseaux tels que Cap emploi
- l'accès à des aides de l'AGEFIPH

- une durée de préavis doublée en cas de licenciement, sans excéder trois mois.(138,139)

f) Allocation aux adultes handicapés

L'allocation aux adultes handicapés (AAH) est une aide financière dont le but est d'assurer au patient un minimum de ressources. Pour en bénéficier, il faut respecter un certain nombre de critères d'éligibilité : incapacité, âge, résidence et ressources. La demande se fait auprès de la MDPH. La décision est accordée par la CDAPH et l'aide est versée par les caisses d'allocations familiales ou les caisses de Mutualité Sociale Agricole. Son montant maximal est de 860 € depuis novembre 2018 et sera revalorisé en novembre 2019 à hauteur de 900 € au maximum.(140,141)

g) Pension d'invalidité

Pour certains patients, il n'est plus possible de travailler en raison de leur PR sévère. Il est donc possible pour eux de faire reconnaitre leur invalidité par un médecin conseil de l'Assurance Maladie. Cela leur permettra d'obtenir une pension d'invalidité afin de compenser leur perte de salaire. C'est l'Assurance Maladie qui attribue la catégorie et le montant de la pension après analyse du dossier. Tous les documents utiles pour en faire la demande sont disponibles sur le site de l'Assurance Maladie. Lorsque l'âge de la retraite est atteint, cette pension s'arrête et est remplacée par la pension de retraite.(142)

D. Prise en charge psychologique

Au-delà de l'atteinte des articulations, la PR peut provoquer des conséquences psychologiques notables. En effet, la fatigue et les troubles du sommeil notamment peuvent amener à un épuisement moral. De plus, de nombreux patients sont confrontés au regard des autres, que ce soit à cause des déformations visibles des articulations ou encore de par cet épuisement ou douleurs qui sont des symptômes invisibles pouvant être incompris par les proches. De plus, de nombreux patients peuvent se sentir frustrés de ne plus pouvoir réaliser les activités qu'ils avaient l'habitude de faire, voire se sentir dépendants de son entourage avec une perte d'autonomie lourde à supporter. D'autres ressentent de l'anxiété en vivant dans la peur que la PR s'aggrave. De plus, comme décrit précédemment, l'étude

COMORA a montré que la comorbidité la plus fréquemment observée était la dépression. La PR peut également affecter la relation de couple et nuire à la sexualité. Ce sujet, souvent tabou chez les patients, peut nécessiter l'appel d'une personne extérieure afin de faciliter la communication nécessaire entre les conjoints pour retrouver une vie affective avec moins de craintes et d'angoisse pour les partenaires. Pour ces multiples raisons, un suivi psychologique peut parfois être bénéfique. Cependant, cette aide est encore trop peu proposée par les médecins bien que ses bénéfices soient connus. Par ailleurs, ce soutien peut également être en partie apporté par les associations de patients. En effet, elles favorisent les échanges entre les patients qui sont gratifiants et souvent rassurants.

E. Conseils pour voyager

Lors de la mise sous biothérapie notamment, la possibilité de pouvoir voyager quand on est atteint de PR est une question fréquemment posée par les patients. Là encore, les patients ont besoin d'être accompagnés et conseillés sur les démarches à suivre et les précautions à prendre. En effet, voyager quand on est atteint de PR c'est possible mais cela nécessite d'en parler aux professionnels de santé et de bien préparer son séjour.

Tout d'abord, pour tout voyage en avion ou à l'étranger, deux documents sont indispensables : l'ordonnance et le certificat médical en plusieurs langues (souvent en français et en anglais). Ils vont permettre aux patients de pouvoir transporter la biothérapie en cabine et également d'informer les professionnels de santé qu'ils pourraient être amenés à consulter sur place qu'ils sont atteints PR et traités par biomédicament.

De plus, la question de la vaccination est très importante. En effet, certains vaccins peuvent être obligatoires pour se rendre dans certains pays mais peuvent être contre-indiqués avec la prise d'une biothérapie (vaccins vivants atténués). C'est notamment le cas pour le vaccin de la fièvre jaune. Outre la vaccination, d'autres conseils sont essentiels pour les patients qui souhaitent voyager. En effet, un patient atteint de PR et d'autant plus sous thérapie ciblée est plus à risque d'infections. Il est donc important de pouvoir se protéger des infections dues aux parasites grâce à des répulsifs ou encore des moustiquaires voire la prise de traitements préventifs. Le patient doit également respecter quelques règles d'hygiène pour limiter ces risques d'infections telles que privilégier l'eau en bouteille, se laver régulièrement les mains

ou encore désinfecter rapidement une blessure. Le rôle du médecin, de l'infirmière mais également du pharmacien est essentiel. De nombreux outils sont également réalisés par les associations de patients ainsi que les laboratoires pharmaceutiques afin d'accompagner au mieux ces patients qui désirent voyager.

De plus, lorsqu'un patient a besoin de transporter sa biothérapie, la chaine du froid doit être respectée. Là encore, les laboratoires pharmaceutiques ont un rôle essentiel car ils peuvent mettre à disposition des patients des sacoches isothermes adaptées à la biothérapie qu'ils commercialisent afin d'assurer la bonne conservation et donc le bon usage du médicament.(143,144)

Conclusion

La PR est une pathologie bien connue, caractérisée comme étant chronique, auto-immune, inflammatoire et évoluant par poussées. Elle touche les articulations mais peut également provoquer des manifestations extra-articulaires. Ces manifestations varient d'un individu à un autre, et peuvent se présenter sous la forme d'atteintes oculaires, cutanées ou encore cardiovasculaires par exemple, pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital.

Cette pathologie fait l'objet de nombreuses recherches dans le monde entier. Bien qu'il y ait de nombreuses avancées depuis ces dernières années, la recherche n'a malheureusement pas permis à ce jour de trouver l'origine exacte de l'apparition de la maladie, ni de traitement curatif.

De nombreux traitements médicamenteux existent déjà, dont une nouvelle classe très récente, les JAKi, permettant aux rhumatologues d'avoir un large choix de médicaments à disposition pour leurs patients. L'EULAR et la SFR ont défini des recommandations concernant les stratégies thérapeutiques à adopter qui sont mises à jour régulièrement et mises à disposition des médecins. Cependant, en pratique ces recommandations ne sont pas toujours suivies car contrebalancées par le habitudes de prescription des médecins depuis de nombreuses années.

Il existe également des traitements de la PR non-médicamenteux qui ne sont pas à omettre car ils peuvent, en parallèle du médicament, soulager les patients et améliorer leur qualité de vie au quotidien.

Cependant, un patient ne sera bien traité que s'il est pris en charge de façon globale et pluridisciplinaire. En effet, cette maladie est à l'origine de douleurs, de fatigue mais également de dépression, de perte de confiance en soi et d'isolement. Les consultations de rhumatologie étant assez courtes, les médecins n'ont malheureusement pas le temps d'aborder tous les aspects de vie quotidienne avec le patient et se concentrent principalement sur les traitements, leur efficacité ainsi que leur tolérance. Pourtant, le suivi par un kinésithérapeute pour comprendre l'intérêt de faire de l'activité physique notamment, l'accompagnement par une assistante sociale pour connaître les aides dont le patient à droit, ou encore une prise en charge psychologique par un psychologue peuvent être essentiels pour le patient afin qu'il puisse vivre au mieux avec sa maladie. Cependant, encore trop peu de patients sont

sensibilisés à cette approche globale par leur médecin et n'ont donc pas accès à ces informations qui pourraient leur être bénéfiques.

Pour favoriser cette prise en charge, de nombreux laboratoires pharmaceutiques s'engagent à accompagner au mieux les patients au-delà de la simple mise à disposition de traitements médicamenteux. En effet, ils mettent à disposition des outils pour les patients qui pourront les aider dans leur quotidien tels que des sacoches isothermes, des brochures sur les régimes alimentaires, le voyage ou encore des vidéos sur la pathologie. Pour cela, ils travaillent souvent étroitement avec les associations de patients pour permettre une diffusion optimale de ces outils et s'assurer qu'ils répondront aux attentes et aux besoins des patients atteints de PR. De plus, afin de mieux comprendre les croyances, les représentations et les freins des patients concernant leur traitement, leur pathologie ou leur quotidien, il existe des programmes d'ETP ainsi que des associations de patients qui permettent de donner de l'information et de conseiller les patients.

Cependant, malgré ces améliorations, il y a encore un manque de prise en charge des patients en regard de leur invalidité, des répercussions familiales, de l'impact de la maladie sur les activités quotidiennes ou autres difficultés rencontrées. En effet, tous les patients n'ont pas accès à ce qui a été décrits précédemment. Par exemple, l'ETP n'est malheureusement pas proposé dans tous les centres hospitaliers notamment par manque de financement et de ressources humaines. De plus, l'entourage qui a rôle primordial de soutien au quotidien n'est pas assez sensibilisé à la pathologie et aux répercussions qu'elle peut avoir dans la vie quotidienne. Une sensibilisation du grand public permettrait de faire connaître cette pathologie et de mieux comprendre le quotidien des patients atteints par cette maladie.

Enfin, un point essentiel pour une bonne prise en charge du patient est la communication entre le patient et son médecin. Une enquête appelée « RA NarRAtive » a été menée entre septembre 2014 et avril 2016 auprès de 4 170 patients atteints de PR et 1 836 médecins prenant en charge des patients atteints par cette maladie, dans 16 pays. Plus de la moitié des patients ayant répondu ont reconnu qu'une amélioration du dialogue avec le médecin contribuerait à optimiser la prise en charge de leur PR. Dans cette enquête, 61% des patients décrivent se sentir mal à l'aise de faire part de leurs préoccupations ou de leurs peurs à leur médecin. Cela est dû à la crainte d'être considéré comme un patient difficile, par manque de temps lors des consultations ou parce que le patient ne voit que trop peu son

médecin.(145) Ainsi, des outils et ressources permettant de combler les lacunes identifiées afin d'améliorer le dialogue patient-médecin seraient à développer car ils permettraient ainsi d'améliorer la prise en charge globale de la PR.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire spécifique de prescription à la disposition des médecins traitants

Tampon du Médecin	

DATE :

Nom du patient :

Je prescris une activité physique et/ou sportive adaptée

Pendant ....., à adapter en fonction de l'évolution des aptitudes du patient.

Préconisation d'activité et recommandations

.....
....
.....
.....
.....
.....
.....

Type d'intervenant(s) appelé(s) à dispenser l'activité physique (en référence à l'Article D. 1172-2 du Code de la santé publique[1]), le cas échéant, dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire[2]:

.....

Document remis au patient ☐

La dispensation de l'activité physique adaptée ne peut pas donner lieu à une prise en charge financière par l'assurance maladie.

Lieu date signature cachet professionnel

[1] Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une ALD

[2] Concerne les titulaires d'un titre à finalité professionnelle, d'un certificat de qualification professionnelle ou d'un diplôme fédéral, inscrit sur arrêté interministériel qui ne peuvent intervenir dans la dispensation d'activités physiques adaptées à des patients atteints de limitations fonctionnelles modérées que dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (cf. annexe 4 de l'instruction interministérielle n° DGS/EA3/DGESIP/DS/SG/2017/81 du 3 mars 2017 relative à la mise en œuvre des articles L.1172-1 et D.1172-1 à D.1172-5 du code de la santé publique et portant guide sur les conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée)

Bibliographie

1. Morel J, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. mise au point. 2004;6.
2. Assurance Maladie. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2019 [cité 2 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide
3. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Goff PL. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde en France et dans le monde. mise au point. 1999;4.
4. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomic. 1 sept 2004;22(1):1-12.
5. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 déc 2002;16(5):707-22.
6. Faure S, Bouvard B. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie évolutive. Actual Pharm. 1 oct 2011;50(509):12-5.
7. Inserm. Polyarthrite rhumatoïde - Une maladie modèle pour la recherche sur l'inflammation chronique [Internet]. 2017 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide
8. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. The Lancet. 2010;376(9746):1094-108.
9. CRI. Immunopathologie pour le praticien - Le système immunitaire : Quel est son rôle ? Quelle est son organisation ? [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_1.pdf.
10. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Actual Pharm. 2013;52(531):1-2.
11. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38.
12. Gibofsky A. Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis [Internet]. 2014 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://www.ajmc.com/journals/supplement/2014/ace017_may14_ra-ce/ace017_may14_ra-ce_gibofsky1_s128

13. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(suppl_5):v3-11.
14. Weill B, Batteux F. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck; 2003. 310 p. (Sciences médicales).
15. CNHIM. Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique [Internet]. 2003 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B05.pdf
16. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext; 2003. 316 p. (Pathologie - Science - Formation).
17. Cornélis F. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde : un tournant décisif. Revue du Rhumatisme Monographies. 2010;77(4):279-82.
18. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatologie-Orthopédie. 2004;1(3):218-30.
19. Klemmer N, Vittecoq O. Polyarthrite rhumatoïde et facteurs environnementaux. mise au point. 2004;5.
20. Henry J, Roulot É, Gaujoux-Viala C. La main rhumatoïde. La Presse Médicale [Internet]. 23 oct 2013 [cité 11 août 2019];42(12). Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/843951
21. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. EMC - Appareil locomoteur. 2007;2(3):1-15.
22. COFER. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.lecofer.org/item-cours-1-19.php
23. Combe B, Sibilia J. Définition et gestion de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires. La lettre du rhumatologue. 2014;(400):6.
24. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):404-13.
25. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Cantagrel A, et al. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, quel indice composite faut-il utiliser ? Revue du Rhumatisme. 2009;76:S3-10.
26. Devauchelle-Pensec V, Tobron G. Évaluation radiographique dans la polyarthrite rhumatoïde : indices et critères. Revue du Rhumatisme Monographies.

2010;77(1):32-5.
27. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5):S14-8.
28. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2016;146:1-9.
29. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(3):282-8.
30. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
31. Lilly. RAMatters [Internet]. 2017 [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: http://ramatters.eu/fr_FR/goals
32. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 2019;86:8-24.
33. Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde évolution grave [Internet]. 2008 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf
34. Société Arthrite. Parcours du patient : polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2018 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://arthritis.ca/getmedia/2b79b3ee-8c84-42a2-8066-9218b5b77550/Parcours-du-patient-polyarthrite-rhumatoide-(PR)-FINAL
35. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. 2017;84(4):337-42.
36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8.
37. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Prim Care Clin Office Pract. 2018;45(2):237-55.
38. Haute Autorité de Santé. Traitements de fond non biologiques de la polyarthrite rhumatoïde (hors méthotrexate et léflunomide) [Internet]. 2014 [cité 6 juill

2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/traitements_fond_pr_sapub.pdf
39. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 23 juillet 2014 - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13078_PLAQUENILRI_Avis%202_CT13078.pdf
40. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 23 juillet 2014 - IMUREL 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12959_IMUREL_PISRI_Avis%201_CT12959.pdf
41. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Nordimet [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result
42. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit IMETH [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result
43. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result
44. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit NOVATREX [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67853564&typedoc=R
45. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008;58(1):73-81.
46. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1549-51.
47. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [cité 13 juill 2019];(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916606

48. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit SALAZOPYRINE [Internet]. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=R
49. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Arava [Internet]. [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
50. World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances [Internet]. 2013 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2013.pdf
51. Scheen AJ. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Med Liège. 2009;64(5-6):244-7.
52. Xia Z. Structure, Classification, and Naming of Therapeutic Monoclonal Antibodies. In: Liu C, Morrow KJ, éditeurs. Biosimilars of Monoclonal Antibodies [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017 [cité 15 juill 2019]. p. 63-83. Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/9781118940648.ch2
53. Desgranges C. Anticorps monoclonaux et thérapeutique. Pathologie biologie. 2004;52(6):351-64.
54. Nanau RM, Neuman MG. Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Arthritis Patients. J Pharm Pharm Sci. 2014;17(3):324-61.
55. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Humira [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
56. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 20 juillet 2016 - adalimumab [Internet]. 2016 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/humira_pic_reev_prnaifs_avis2_modifiele26092016_ct15202.pdf
57. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Enbrel [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
58. VIDAL. ENBREL 50 mg solution injectable (étanercept) : nouveau stylo prérempli MYCLIC [Internet]. 2016 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20055/enbrel_50_mg_solution_injectable_etanercept_nouveau_stylo_prerempli_myclic/
59. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Cimzia [Internet]. [cité 21 juill

2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result
60. VIDAL. CIMZIA (certolizumab pegol) : nouvelle présentation en stylo AutoClicks [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21238/cimzia_certolizumab_pegol_nouvelle_presentation_en_stylo_autoclicks/
61. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Remicade [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
62. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Simponi [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
63. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Roactemra [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
64. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Kevzara [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
65. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Mabthera [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
66. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Orencia [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
67. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 17 septembre 2014 - Kineret [Internet]. 2016 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur:https://ceremaia.fr/doc/CT-13551_KINERET_Ins_avis1_CT13551.pdf.
68. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Kineret [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
69. Le Pen C. Focus sur les médicaments biologiques. L'effet économique de la concurrence des biosimilaires : l'exemple de l'infliximab [Internet]. 2017 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf

70. Legifrance. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. 2019 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665

71. Haute Autorité de Santé. Bon usage des médicaments - Les médicaments biosimilaires [Internet]. 2017 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf.

72. OMEDIT-IDF. L'essentiel sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur:http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/3_-Fiche-L-essentiel-sur-les-medicaments-biosimilaires-professionnels-de-sante.pdf.

73. ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2016 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur:https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf.

74. OMEDIT Grand Est. Médicaments Biosimilaires [Internet]. 2019 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires

75. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions [Internet]. 2014 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf

76. Legifrance. Arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [Internet]. 2018 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037316661

77. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville [Internet]. 2018 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-08/instruction_interessement-biosimilaires-phev-2018-vf2.pdf

78. ANSM. Les médicaments biosimilaires [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0

79. Maillard D, Maloubier D. EULAR 2018 Le rendez-vous du congrès européen en rhumatologie innovations et perspectives - Dossier de presse [Internet]. 2018 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.theragora.fr/communiques/EULAR0618.pdf
80. The Medical XChange. Congrès de 2019 de l'EULAR - Les données d'un essai de phase III sur un nouvel inhibiteur des JAK indiqué pour la polyarthrite rhumatoïde laissent présager l'évolution de la séquence des traitements [Internet]. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://themedicalxchange.com/fr/2019/07/02/2396_eular-les-donnees-dun-essai-de-phase-iii-sur-un-nouvel-inhibiteur-des-jak-indique-pour-la-polyarthrite-rhumatoide-laissent-presager-levolution-de-la-sequence-des-traitements/
81. Gilead. Gilead and Galapagos to Present Latest Data on Filgotinib at the Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2019) [Internet]. 2019 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/5/gilead-and-galapagos-to-present-latest-data-on-filgotinib-at-the-annual-european-congress-of-rheumatology-eular-2019
82. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 21 juin 2017 - baricitinib [Internet]. 2017 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202_CT16116.pdf.
83. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis 27 septembre 2017 - tofacitinib [Internet]. 2017 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf.
84. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Olumiant [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
85. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Xeljanz [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur:http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result.
86. COFER. Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: http://www.lecofer.org/item-cours-1-23.php
87. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC - Appareil locomoteur. 2006;1(2):1-23.
88. Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo R-M, Richez C, Soubrier M. Quels

médicaments peut-on injecter dans une articulation et dans quelle situation ? - La Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. 2018 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1441

89. Brillouet S, Arrault X, Guludec DL, Meyer O, Farinotti R. Les synoviorthèses radio-isotopiques : une alternative à l'acide osmique. J Pharm Clin. 2005;24(2):83-9.

90. ANSM. Utilisation de l'acide osmique en thérapeutique humaine - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2007 [cité 4 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-de-l-acide-osmique-en-therapeutique-humaine

91. Trieb K, Hofstaetter SG. Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 2009;71(2):204-10.

92. Nikiphorou E, Konan S, MacGregor AJ, Haddad FS, Young A. The surgical treatment of rheumatoid arthritis: a new era? Bone Joint J. 2014;96-B(10):1287-9.

93. VIDAL. Le traitement chirurgical de la polyarthrite [Internet]. 2018 [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html

94. AFPric. Agir quand on a une PR - La chirurgie [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: http://af-polyarthrite.net/nl15/nl15_la_chirurgie.html

95. El Abbassi M, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Prise en charge en rééducation fonctionnelle de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2012 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1600-prise-en-charge-en-reeducation-fonctionnelle-de-la-polyarthrite-rhumatoide

96. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles - Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels [Internet]. 2007 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_pr_non_med_071018.pdf

97. Hajjaj-Hassouni N, Ibn Yacoub Y, Hassouni F, Amine B. Rééducation fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde. Kinesither Rev. 2011;109(11):23-5.

98. Evelyn B, William B, J B. Le Renforcement Musculaire en Rééducation. Kinésithérapie. 2003;(17-18):69-77.

99. Casimiro L, Brosseau L, Welch V, Milne S, Judd M, Wells G, et al. Les ultrasons continus sur la main favorisent la force de préhension chez les personnes

atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR) [Internet]. 2010 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD003787/les-ultrasons-continus-sur-la-main-favorisent-la-force-de-prehension-chez-les-personnes-atteintes-de-polyarthrite-rhumatoide-pr

100. American College of Rheumatology. Occupational therapists play important tole in arthritis treatment [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/24

101. Freeman G. Occupational Therapy for Arthritis [Internet]. Arthritis Foundation. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/treatments/natural/other-therapies/arthritis-occupational-therapy.php

102. Lefèvre-Colau M-M, Esnouf S, Seri S, Poiraudeau S, Rannou F. Orthèses et ergothérapie dans les affections rhumatologiques de la main et du poignet. Revue du Rhumatisme Monographies. 2012;79(3):193-9.

103. Bouysset M, Bonnin M, Tebib J. Pied et polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EMC - Podologie. 1999 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1107

104. Bouysset M, Tebib J, Cyteval C, Coury F. Le pied de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. 2014;81(2):109-14.

105. Haute Autorité de Santé. Recommandations profesionnelles (argumentaire) - Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels [Internet]. 2007 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf

106. Chou P-C, Chu H-Y. Clinical Efficacy of Acupuncture on Rheumatoid Arthritis and Associated Mechanisms: A Systemic Review. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2018 [cité 3 mai 2019];2018. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925010/

107. Dewailly M. La place de l'homéopathie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [Internet] [Thèse de doctorat]. [Lille, France]: Université de Lille; 2017 [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/54c618b7-e5d3-48a8-862c-cf10323c599d

108. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2).

109. Verhagen A, Bierma-Zeinstra S, Boers M, Cardoso J, Lambeck J, de Bie R, et al. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst

Rev [Internet]. 2015 [cité 2 juin 2019];(4). Disponible sur: https://www.cochrane.org/CD000518/MUSKEL_balneotherapy-or-spa-therapy-rheumatoid-arthritis
110. Assurance Maladie. Effectuer une cure thermale : formalités et prise en charge [Internet]. 2019 [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/cure-thermale/cure-thermale
111. Charrondière H, Sportisse C. Stratégies «beyond-the-pill» des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model ? [Internet]. Les Echos. 2017 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/strategies-beyond-the-pill-des-laboratoires-pharmaceutiques-marketing-de-service-ou-nouveau-business-model-1009790
112. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient - Définition, finalités et organisation - Recommandations [Internet]. 2007 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
113. Beauvais C, Giraudet-Le Quintrec JS. L'éducation thérapeutique en rhumatologie. La lettre du rhumatologue. 2010;(362):14-8.
114. Alliance maladies rares. Guide pratique de l'Éducation thérapeutique du patient [Internet]. 2017 [cité 19 août 2019]. Disponible sur:https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2017/06/guide-etp-majjuin2017.pdf.
115. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient Comment la proposer et la réaliser ? - Recommandations [Internet]. 2007 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
116. Haute Autorité de Santé. Contribuer à l'évaluation des médicaments [Internet]. 2019 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2666643/fr/contribuer-a-l-evaluation-des-medicaments
117. Osthoff A-KR, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1251-60.
118. Berthelot J-M. Activité physique adaptée : une pratique émergente en rhumatologie. Revue du Rhumatisme Monographies. 2017;84(1):75-9.
119. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2016;83(3):265-70.

120. European Commission. Sport and physical activity - Special Eurobarometer 472 - report [Internet]. 2018 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/9a69f642-fcf6-11e8-a96d-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF
121. Legifrance. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. 2016.
122. Agence Régionale de Santé Occitanie. Prescription d'une activité physique adaptée [Internet]. 2019 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: http://www.occitanie.ars.sante.fr/prescription-dune-activite-physique-adaptee
123. Letartre G. Remboursement sport sur ordonnance [Internet]. Le Sport Sur Ordonnance. 2017 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: https://sport-ordonnance.fr/remboursement-sport-sur-ordonnance/
124. Varoquier C, Salmon J-H, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 2015;82(5):283-90.
125. CRI. Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... [Internet]. 2018 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour
126. Institut National du Sommeil et de la Vigilance . Sommeil un carnet pour mieux comprendre [Internet]. 2010 [cité 19 août 2019]. Disponible sur:https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf.
127. Assurance Maladie. Les affections de longue durée (ALD) [Internet]. 2018 [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-ald
128. ANDAR. Articule - La polyarthrite rhumatoïde et les droits sociaux [Internet]. 2016 [cité 1 septembre 2019]. Disponible sur: http://www.polyarthrite-andar.com/Articule-8-La-polyarthrite-rhumatoide-et-les-droits-sociaux.
129. Direction de l'information légale et administrative. Dépenses d'équipement pour personnes âgées ou handicapées (crédit d'impôt) [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10752
130. ANAH. Adapter votre logement à votre handicap avec Habiter facile [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.anah.fr/proprietaires/proprietaires-occupants/adapter-votre-logement-a-votre-handicap-avec-habiter-facile/
131. Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. L'Allocation personnalisée

d’autonomie (APA) [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/beneficier-daides/lallocation-personnalisee-dautonomie-apa

132. Caisse nationale de solidarité pour l’autonomie. La PCH (prestation de compensation du handicap) | Pour les personnes âgées [Internet]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/beneficier-daides/les-aides-domicile/la-pch-prestation-de-compensation-du-handicap

133. Caisse nationale de solidarité pour l’autonomie. Les aides des caisses de retraite [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/beneficier-daides/les-aides-domicile/les-aides-des-caisses-de-retraite#les-aides-pour-changer-de-lieu-de-vie-ou-am-liorer-son-domicile

134. Direction de l’information légale et administrative. Impôt sur le revenu - Crédit d’impôt pour l’emploi d’un salarié à domicile [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F12

135. Caisse nationale de solidarité pour l’autonomie. L’aide-ménagère à domicile [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/beneficier-daides/les-aides-domicile/laide-menagere-domicile

136. Assurance Maladie. Arrêt maladie : démarches de l’assuré [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/paris/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/arret-travail-maladie/arret-travail-maladie

137. Agefiph. Aide à l’adaptation des situations de travail [Internet]. 2018 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.agefiph.fr/aides-handicap/aide-ladaptation-des-situations-de-travail

138. Direction de l’information légale et administrative. Comment être reconnu travailleur handicapé ? | service-public.fr [Internet]. 2018 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1650

139. Ministère du Travail. Emploi et handicap : la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) [Internet]. 2019 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://travail-emploi.gouv.fr/emploi/emploi-et-handicap/rqth

140. Secrétariat d’État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. Allocation aux Adultes Handicapés [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/allocation-aux-adultes-handicapes-aah

141. Direction de l’information légale et administrative. Allocation aux adultes

handicapés (AAH) [Internet]. 2019 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F12242

142. Assurance Maladie. Pension d'invalidité : démarches et prise en charge [Internet]. 2019 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/invalidite-handicap/invalidite

143. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs [Internet]. 2017 [cité 7 septembre 2019]. Disponible sur:https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=618.

144. Organisation Mondiale de la Santé. Voyages internationaux et santé [Internet]. 2009 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/ith/ITH2009fr.pdf

145. Gibofsky A, Galloway J, Kekow J, Zerbini C, de la Vega M, Lee G, et al. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: results from global physician- and patient-based surveys. Health and Quality of Life Outcomes. 2018;16(1):1-11.

Vu, le Président du jury,

M. Jean-Marie BARD

Vu, le Directeur de thèse,

M. Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES Année de la soutenance 2019

Nom – Prénom : BOUCHET Charlène

Titre de la thèse : La polyarthrite rhumatoïde : traitements actuels et prise en charge globale des patients atteints par cette pathologie

---

Résumé de la thèse : La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, provoquant une atteinte des articulations et l'apparition de manifestations extra-articulaires qui dégradent considérablement la qualité de vie des patients. De nombreux traitements médicamenteux sont disponibles sur le marché tels que les thérapies ciblées et sont prescrits par les médecins dans le but d'atteindre l'objectif thérapeutique : la rémission. Cependant, un patient ne sera bien soigné que s'il y a une prise en charge globale et pluridisciplinaire lui permettant d'améliorer sa qualité de vie grâce à un accompagnement adapté à ses besoins. Malgré la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, l'implication des laboratoires pharmaceutiques au-delà de la mise sur le marché de nouvelles thérapies ou encore l'accompagnement proposé par les associations de patients, la prise en charge globale des patients reste encore à être améliorée.

MOTS CLÉS : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, THERAPIES CIBLEES, PATIENTS, PRISE EN CHARGE GLOBALE, QUALITE DE VIE

JURY :

PRÉSIDENT :

M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie fondamentale et clinique, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS :

M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Sarah CHATARD-GERBAUD, Docteur en Pharmacie, Directeur marketing/ventes rhumatologie, Sanofi Genzyme

Mme Aurore TABELLION, Docteur en Biologie santé environnement, Medical advisor rhumatologie, Sanofi Genzyme

---

Adresse de l'auteur :
5 chemin de la Boire 44240 La Chapelle sur Erdre