

2020-2021

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Prise en charge des pneumopathies  
interstitielles diffuses associées à la  
polyarthrite rhumatoïde**

--

**Management of rheumatoid arthritis-  
associated interstitial lung disease**

**BOURON Alexis** |

Né le 17 septembre 1993 à La Roche/Yon (85)

Sous la direction de M. GAUCHER Thomas & M. FAURE Sébastien |

Membres du jury

LAGARCE Frédéric | Président

GAUCHER Thomas | Directeur

FAURE Sébastien | Co-Directeur

LATINI Margot | Membre

JAMAIN Tanguy | Membre

Soutenue publiquement le :  
02 juillet 2021



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine

LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine

BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

**PRCE**

AUTRET Erwan  
BARBEROUSSE Michel  
BRUNOIS-DEBU Isabelle  
FISBACH Martine  
O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais  
Informatique  
Anglais  
Anglais  
Anglais

Médecine  
Médecine  
Pharmacie  
Médecine  
Médecine

**PAST**

CAVAILLON Pascal  
DILÉ Nathalie  
MOAL Frédéric  
PAPIN-PUREN Claire  
POIROUX Laurent

Pharmacie Industrielle  
Officine  
Pharmacie clinique  
Officine  
Soins Infirmiers

Pharmacie  
Pharmacie  
Pharmacie  
Pharmacie  
Médecine

**ATER**

BOUCHENAKI Hichem  
MESSAOUDI KHALED  
MOUHAJIR Abdelmounaim

Physiologie  
Immunologie  
Biotechnologie

Pharmacie  
Pharmacie  
Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina

Economie-gestion

Médecine

**AHU**

IFRAH Amélie  
LEBRETON Vincent

Droit de la Santé  
Pharmacotechnie

Pharmacie  
Pharmacie

Mise à jour 27/08/2020/pharma +



# **FACULTÉ DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Alexis Bouron,  
Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document  
publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur  
ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou  
mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le **05/06/2021**



# REMERCIEMENTS

*A ma famille,  
A mes amis,  
A mes collègues, anciens et nouveaux,  
A mes professeurs,  
A mon jury de thèse,  
Et à ceux que j'oublie,*

*Il faut toujours croire en soi, vous m'avez fait croire en moi !  
Je suis ici aujourd'hui grâce à vous,  
Cette thèse vous est dédiée,*

*MERCI*



# Liste des abréviations

AAN : Anticorps Anti-Nucléaires (AAN)  
Ac : Anticorps  
ACPA : Anti-Citrullinated Protein Antibody  
ACR : American College of Rheumatology  
Ag : Antigène  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique  
ALAT : ALanine Amino Transférase  
CD : Cellule Dendritique  
CD40L : CD40 Ligand  
CDAI : Clinical Disease Activity Index  
CDR : Complementary Determining Regions  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CnamTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des Travailleurs Salariés  
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène  
CR2 : Récepteur de type 2 du Complément  
CRP : C-Reactive Protein  
CSF1R : Colony Stimulating Factor 1 Receptor  
CV : Cardiovasculaire  
CVF : Capacité Vitale Forcée  
DAS28 : Disease Activity Score 28  
DMARDs : Disease Modifying AntiRheumatic Drugs  
EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire  
EGA : Evaluation Globale de l'Activité de la maladie (par le patient ou par le médecin)  
EULAR : European League Against Rheumatism  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
FLS : Fibroblast Like Synoviocyte ou synoviocytes fibroblastiques  
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique  
FR : Facteur Rhumatoïde  
HAQ : Health Assessment Questionnaire  
HLA : Human Leucocyte Antigen  
HDL : High-Density Lipoprotein  
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule  
ICOS : Inducible T-cell COStimulator ou molécule co-stimulatrice inductible  
Ig : Immunoglobuline  
IL : InterLeukine  
IM : IntraMusculaire  
INF : Interféron  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
IPP : Inter-Phalangiennes Proximales (articulations)  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IV : IntraVeineux(se)  
LB : Lymphocyte B  
LDAS : Low Disease Activity Score  
LDH : Lactate DésHydrogénase  
LED : Lupus Erythémateux Disséminé  
LES : Lupus Erythémateux Systémique  
LH : Lymphome de Hodgkin  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
LT : Lymphocyte T  
MAE(s) : Manifestation(s) Extra-Articulaire(s)  
MCP : MétaCarpo-Phalangiennes (articulations)  
MMP : Matrix MetalloProteinase ou métalloprotéinase matricielle  
MTP : MétaTarso-Phalangiennes (articulations)  
MTX : Méthotrexate  
NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées  
 NK : Natural Killer  
 NO : Monoxyde d'azote  
 PAD2 : Peptidyl Arginine Déiminase 2  
 PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns  
 PD-1 : Programmed Death 1  
 PEG : PolyEthylène Glycol  
 PGE2 : Prostaglandine E2  
 PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune  
 PID : Pneumopathie(s) Interstitielle(s) Diffuse(s)  
 PID-ScS : Pneumopathie Interstitielle Diffuse associée à la Sclérodémie Systémique  
 PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique  
 PNB : PolyNucléaire Basophile  
 PPA : Protéines de la Phase Aiguë  
 PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
 PRJ : Polyarthrite Rhumatoïde Juvénile  
 PR-PID : Pneumopathie(s) Interstitielle(s) Diffuse(s) associée(s) à la Polyarthrite Rhumatoïde  
 RAMRIS : Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Joint Space  
 RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B  
 RP : Rhumatisme Psoriasique  
 SA : Spondylarthrite Ankylosante  
 SC : Sous-Cutanée  
 SDAI : Simplified Disease Activity Index  
 SEP : Sclérose En Plaque  
 SFR : Société Française de Rhumatologie  
 SNC : Système Nerveux Central  
 TCA : Temps de Céphaline Activée  
 TcR : T cell Receptor  
 TDM-HR : TomoDensitoMétrie Haute Résolution  
 TGF : Facteur de Croissance Transformant  
 TNF : Facteur de Nécrose Tumorale  
 VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule  
 VHB : Virus de l'Hépatite B  
 VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
 VS : Vitesse de Sédimentation

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>15</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>I. L'IMMUNOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
1. Généralités .....	18
2. Les organes du système immunitaire .....	19
3. Les cellules du système immunitaire.....	20
a. Les phagocytes.....	21
b. Les lymphocytes.....	21
4. L'immunité innée .....	22
5. L'immunité adaptative.....	23
a. Généralités .....	23
b. L'immunité adaptative à médiation cellulaire ou humorale .....	24
6. La réponse immunitaire.....	25
a. La CPA.....	26
b. Le CMH.....	26
c. Les lymphocytes T .....	27
d. Les lymphocytes B .....	33
e. Les cytokines .....	34
7. Hypersensibilité et auto-immunité .....	35
a. Généralités .....	35
b. Les causes des maladies auto-immunes .....	37
c. Arthropathies et auto-immunité (hors PR) .....	37
<b>II. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....</b>	<b>38</b>
1. Généralités .....	38
2. Epidémiologie .....	39
a. Prévalence .....	39
b. Morbi-mortalité .....	40
c. Facteurs de prédisposition .....	42
3. Physiopathologie de la PR .....	43
a. Les Cellules Présentatrices d'Antigènes ou CPA .....	43
b. Les Synoviocytes Fibroblastique ou FLS .....	44
c. Les Lymphocytes T ou LT .....	44
d. Les Lymphocyte B ou LB.....	45
e. Les Cytokines.....	46
f. Les trois grandes phases .....	48
4. Anatomie articulaire .....	50
5. Signes et symptômes.....	51
a. Les manifestations articulaires .....	52
b. Les manifestations extra-articulaires .....	54
c. Retentissement sur la qualité de vie .....	55
6. Pronostic .....	56
7. Diagnostic.....	56
a. L'examen clinique .....	57
b. Les examens biologiques .....	58
c. Les examens d'imagerie .....	59
d. L'arthrose : principal diagnostic différentiel de la PR.....	61
e. A retenir .....	62
8. Evaluation de la maladie .....	63
a. Scores d'activité .....	63
b. Score fonctionnel : le HAQ (cf. Annexes).....	66
c. Score radiographique : le score de Sharp modifié par van der Heijde .....	66
d. Score IRM : le score RAMRIS .....	67

e.	Intérêt de la mesure de l'activité dans la prise en charge.....	67
<b>III.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PR.....</b>	<b>69</b>
<b>1.</b>	<b>Principes généraux.....</b>	<b>69</b>
<b>2.</b>	<b>Les traitements symptomatiques.....</b>	<b>70</b>
a.	Les glucocorticoïdes.....	71
<b>3.</b>	<b>Les traitements de fond classiques.....</b>	<b>73</b>
b.	Le méthotrexate.....	74
<b>4.</b>	<b>Les traitements de fond biologiques.....</b>	<b>75</b>
c.	Anti TNF.....	77
d.	Modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T.....	86
e.	Dépléteurs du lymphocyte B.....	89
f.	Anti IL-6/IL-6R.....	90
<b>5.</b>	<b>Les traitements de fond synthétiques – les anti JAK.....</b>	<b>95</b>
a.	Xeljanz®.....	95
b.	Olumiant®.....	97
<b>6.</b>	<b>Recommandations 2019 de la SFR pour la prise en charge de la PR.....</b>	<b>99</b>
<b>IV.</b>	<b>LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES.....</b>	<b>103</b>
<b>1.</b>	<b>Epidémiologie.....</b>	<b>103</b>
a.	Prévalence.....	103
b.	Mortalité.....	104
c.	Facteurs de risque.....	105
<b>2.</b>	<b>Physiopathologie.....</b>	<b>107</b>
a.	Le poumon : à l'origine des PR-PID.....	107
b.	Des facteurs génétiques et environnementaux à la fibrose.....	108
<b>3.</b>	<b>Diagnostic et suivi.....</b>	<b>109</b>
a.	Diagnostic.....	109
b.	Suivi.....	111
<b>V.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PR-PID.....</b>	<b>111</b>
a.	Recommandations.....	111
b.	Les traitements disponibles.....	112
c.	Orencia®, un mécanisme d'action unique.....	114
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>115</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>117</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>122</b>

# Table des illustrations

Figure 1 - Représentation schématique des organes du système immunitaire - le système lymphatique .....	19
Figure 2- Représentation schématique de l'hématopoïèse .....	20
Figure 3 - Représentation schématique de l'immunité adaptative médiée par une cellule dendritique .....	22
Figure 4 - Représentation schématique des mécanismes de l'immunité innée et adaptative.....	23
Figure 5 - Représentation schématique de la réponse immunitaire .....	25
Figure 6 - Représentation schématique de la stimulation des LT par la CPA.....	27
Figure 7 - Représentation schématique de l'action des LTc sur la CPA .....	29
Figure 8 - Représentation schématique du rôle des LTh .....	30
Figure 9 - Représentation schématique du premier signal d'activation des LT .....	31
Figure 10 - Représentation schématique du second signal d'activation des LT .....	31
Figure 11 - Représentation schématique de la régulation du signal de co-stimulation.....	32
Figure 12 - Coup de vent cubital.....	53
Figure 13 - Col de cygne.....	53
Figure 14 - Nodules rhumatoïdes .....	54
Figure 15 - Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) .....	70
Figure 16 - Schéma d'administration d'Orencia® par voie IV .....	86
Figure 17 - Schéma d'administration d'Orencia® par voie SC sans dose de charge .....	87
Figure 18 - Schéma d'administration d'Orencia® par voie SC avec dose de charge .....	87
Figure 19 - Schéma d'administration d'Orencia® - passage de la voie IV à la voie SC à partir de S9 .....	87
Figure 20 - Schéma d'administration de Roactemra® par voie IV .....	91
Figure 21 - Schéma d'administration de Roactemra® par voie SC.....	91
Figure 22 - Schéma d'administration de Roactemra® - passage de la voie IV à la voie SC à partir de S13 .....	91
Figure 23 - Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge.....	99
Figure 24 - Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR .....	100
Figure 25 - Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR .....	101
Figure 26 - Courbes de survie des patients PR et PR-ILD, comparées selon la méthode Kaplan-Meier .....	104
Figure 27 - Physiopathologie des PR-PID, schéma adapté de Brito Y. et al. 2017 .....	109
Figure 28 - PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune ; aspect fibrosant, réticulation en rayon de miel .....	110
Figure 29 - PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; opacités en verre dépoli.....	110
Figure 30 - Structure d'Orencia®, schéma adapté du RCP d'Orencia® .....	114
Figure 31 - Mécanisme d'action d'ORENCIA®, schéma adapté du RCP d'Orencia®.....	114

# Table des tableaux

Tableau 1 - Immunité innée et immunité acquise .....	24
Tableau 2 - Lymphocytes T auxiliaires ou helper (Th) et lymphocytes T cytotoxiques (Tc) .....	27
Tableau 3 - Actions principales des cytokines .....	35
Tableau 4 - Caractéristiques des hypersensibilités .....	36
Tableau 5 - Déformations articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde .....	39
Tableau 6 - Facteurs de prédisposition à la PR .....	43
Tableau 7 - Propriétés des cytokines pro-inflammatoires .....	47
Tableau 8 - Anatomie articulaire .....	51
Tableau 9 - Manifestations extra-articulaires et complications .....	54
Tableau 10 - Lésions radiographiques observées en cas de polyarthrite rhumatoïde .....	60
Tableau 11 - Diagnostic différentiel de la PR .....	62
Tableau 12 - Critères EULAR et ACR .....	63
Tableau 13 - Critères SDAI et CDAI .....	65
Tableau 14 - Scores d'érosion et de pincement .....	66
Tableau 15 - Score RAMRIS .....	67
Tableau 16 - Réponse au traitement - score DAS28 .....	68
Tableau 18 - Indications des différents traitements de fond biologiques .....	76



# Introduction

Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense de l'organisme face aux agressions externes. Aussi, une défaillance de ce dernier peut être à l'origine de maladies graves, dont les pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune non spécifique d'organe dont la physiopathologie est aujourd'hui bien connue et essentielle dans sa prise en charge. Ainsi, ces dernières années ont vu naître de nouvelles options thérapeutiques améliorant grandement le quotidien des patients et ouvrant la voie à leur rémission.

Mais la polyarthrite rhumatoïde n'arrive jamais seule. Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PR-PID), pathologies les plus fréquentes associées à la PR, suscitent aujourd'hui un intérêt scientifique de plus en plus fort, en particulier dû à leur fréquence sous-estimée en raison d'un diagnostic complexe et à la morbi-mortalité élevée qu'elles induisent.

L'objectif de cet écrit est de revenir, dans un premier temps, sur le fonctionnement général du système immunitaire et l'impact de son dérèglement dans le développement de maladies auto-immune.

Dans un second temps, seront présentées les principales données d'épidémiologie concernant la polyarthrite rhumatoïde ; un focus sur les alternatives thérapeutiques aujourd'hui indiquées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde complètera l'exposé et illustrera tous les efforts déployés ces dernières années pour améliorer le quotidien de chaque patient.

Pour finir et parce que le patient doit rester la priorité en tant que pharmacien, l'importance du diagnostic et de la prise en charge des comorbidités associées à sa polyarthrite rhumatoïde, dont les pneumopathies interstitielles diffuses, seront détaillés.

# I. L'immunologie

## 1. Généralités

L'immunologie est **la science qui étudie les défenses mise en place par un hôte contre les infections**. Les réponses immunitaires sont des interactions coordonnées entre les différentes cellules immunitaires, les médiateurs (ou molécules) secrétés à la suite d'une réaction immunitaire et les substances dites pathogènes ou étrangères à l'organisme hôte.

L'immunité peut ainsi être considérée comme un état de protection de l'individu vis-à-vis d'agressions étrangères, qu'elles soient microbiennes, parasitaires ou myotiques, entres autres. Pour la suite, nous préférons donner une définition plus large considérant l'immunologie comme **l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de :**

- **Reconnaître et de tolérer le soi**
- **Reconnaître et de rejeter le non-soi**

Les réactions immunitaires ne sont toutefois pas toujours bénéfiques et peuvent aboutir, dans certains cas, à l'apparition d'une auto-immunité, état pathologique dans lequel la réponse immunitaire est, à tort, dirigée contre les propres tissus de l'hôte (*NIH, 2004*).

Le système immunitaire peut être conçu comme un réseau d'opérateurs possédant à la fois une branche afférente **de reconnaissance de l'agresseur** (ou l'antigène) et une branche efférente, ou effectrice, **d'élimination de cet antigène**. Pour ce faire, la réponse immunitaire fait intervenir deux types de mécanismes distincts : l'immunité naturelle non spécifique et l'immunité acquise spécifique adaptative.

**L'immunité naturelle, encore appelée innée**, repose sur une distinction du soi et du non-soi. C'est une réponse immédiate, **non spécifique** de l'agresseur et non adaptative.

**L'immunité acquise** est **spécifique** de l'antigène, adaptative, limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire. Les mécanismes effecteurs se répartissent alors entre une réponse à **médiation humorale** et une réponse à **médiation cellulaire**.

**L'antigène** est une macromolécule, de nature protéique majoritairement ou glucidique, issu de fragments de cellules, de virus ou de bactéries ayant pénétré l'organisme. Il est **capable d'induire une réponse immunitaire** et de réagir spécifiquement avec les produits de cette réponse. Un antigène comporte plusieurs épitopes ou déterminants antigéniques reconnus par le système immunitaire.

A noter : l'épitope est la plus petite partie d'un antigène susceptible d'être reconnue comme étrangère

Le système immunitaire s'appuie sur un réseau de cellules (majoritairement des globules blancs), de tissus et d'organes ayant évolués de façon à former un système de défense contre les agents pathogènes intrus tels que les bactéries, les virus et les champignons.

Au cours de la réponse immunitaire, ces cellules communiquent soit par contact direct, soit par libération de messagers chimiques (David JR, Terhost C, 2004).

## 2. Les organes du système immunitaire

Les organes du système lymphatique sont disséminés dans tout le corps. On les classe en deux groupes selon leur fonction :

- Les organes lymphatiques **primaires** constituent le lieu de division des cellules souches et d'acquisition de l'immunocompétence. Il s'agit de la **moelle osseuse rouge** et du **thymus**
- Les organes lymphatiques **secondaires** sont le siège de la plupart des réponses immunitaires.

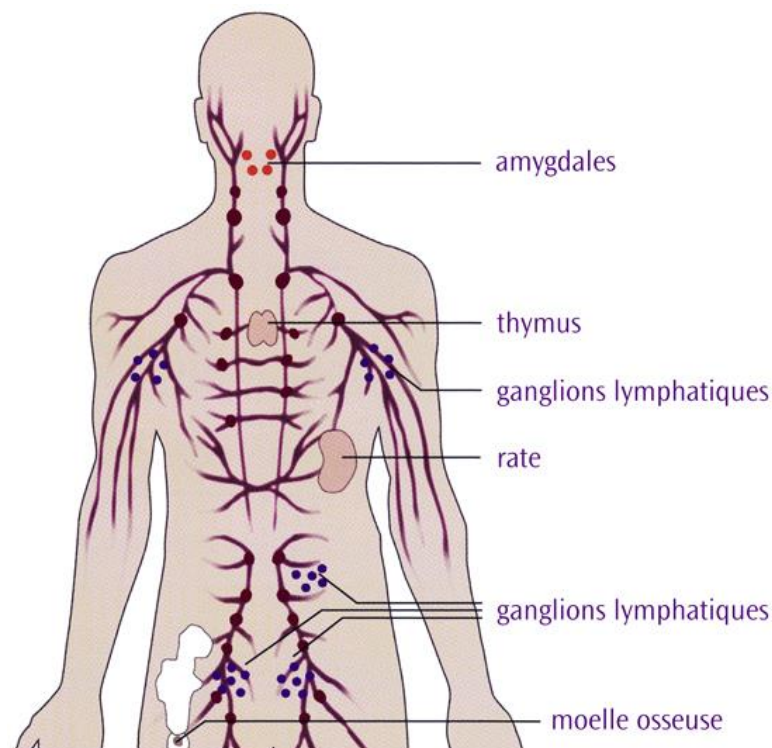


Figure 1 - Représentation schématique des organes du système immunitaire - le système lymphatique

Les globules blancs (BG), tels que les polynucléaires (PN), les monocytes, les macrophages et les lymphocytes, naissent dans la moelle osseuse, lieu de production de toutes les cellules sanguines.

La plupart d'entre eux subissent ensuite une maturation au sein de cette moelle osseuse, qu'ils quittent alors pour parcourir l'organisme via le sang et la lymphe avant de se rassembler dans des zones spécifiques au sein du thymus, des **ganglions lymphatiques**, de la **rate**, des **amygdales** et des **plaques de Peyer** situées dans l'intestin (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Tortora et Derrickson, 2013)

### 3. Les cellules du système immunitaire

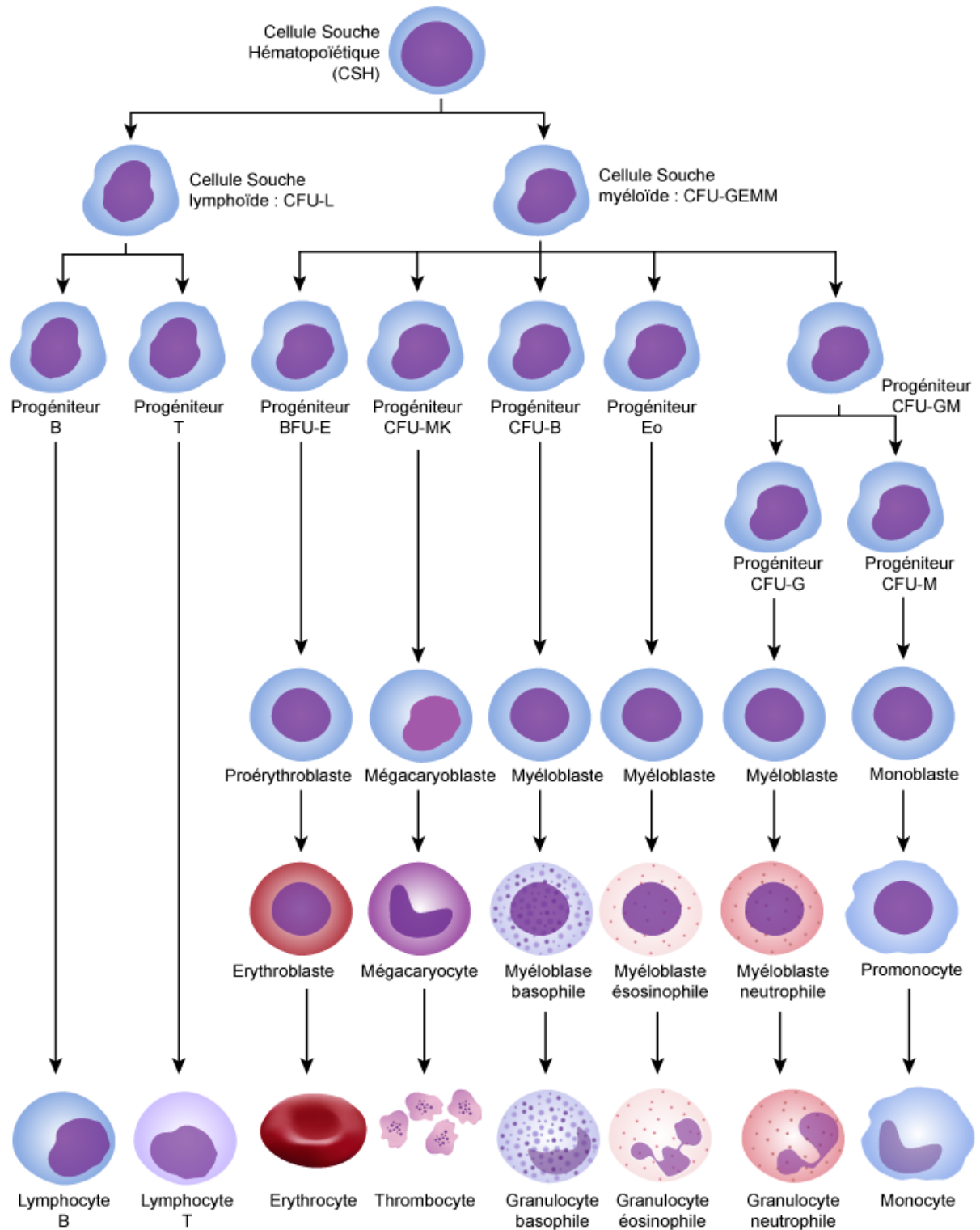


Figure 2- Représentation schématique de l'hématopoïèse

## a. Les phagocytes

Les phagocytes sont des cellules spécialisées dans la phagocytose, c'est-à-dire l'ingestion de microorganismes ou d'autres particules, comme les débris cellulaires. Habituellement, le premier type de cellule immunitaire rencontré par un agent pathogène intrus est un phagocyte, tel qu'un **macrophage** ou une **cellule dendritique**. Ce phagocyte englutit et met en pièce les agents pathogènes.

Les **cellules phagocytaires** comme les **polynucléaires**, les **monocytes** et les **macrophages** sont les **acteurs de l'immunité innée**.

Les **cellules dendritiques** sont des phagocytes d'un type spécialisé ayant pour seule fonction de **servir de Cellule Présentatrice d'Antigène** (CPA) auprès des lymphocytes T. Les cellules dendritiques présentes sous la plupart des épithéliums de la surface dans la plupart des organes et des ganglions lymphatiques.

Comme les cellules dendritiques, les monocytes sont des cellules phagocytaires issues de la moelle osseuse. Les monocytes empruntent les voies de circulation sanguine pour rejoindre les tissus où ils connaîtront leur maturation avant de devenir des macrophages.

Les macrophages sont présents dans de nombreux organes et tissus. Le rôle des granulocytes basophiles (ou PNB) est semblable à celui des mastocytes : ils libèrent également des substances participant à l'inflammation, comme l'histamine et les protéases.

Les mastocytes sont présents dans l'ensemble de l'organisme, surtout dans le tissu conjonctif de la peau et des muqueuses des voies respiratoires et intestinales.

## b. Les lymphocytes

La prolifération spécialisée de **lymphocytes T et B** spécifiques à l'antigène **forme l'immunité acquise**. Les lymphocytes T peuvent détruire directement les agents pathogènes, stimuler des phagocytes pour les amener à détruire directement les agents pathogènes en circulation et/ou sécréter des cytokines pour favoriser l'inflammation. Les lymphocytes B produisent les anticorps.

**5 à 10% des lymphocytes** sont des cellules tueuse naturelle (**Natural Killer, NK**). Ces cellules NK sont dépourvues des molécules membranaires caractéristiques qui confèrent leur spécificité aux lymphocytes B et T. Elles sont donc capables de tuer un large éventail d'organismes infectieux ainsi que certaines cellules cancéreuses.

Comme toutes cellules sanguines, les lymphocytes B et T sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches. Les **lymphocytes T** font l'objet d'une maturation dans le **thymus** et les **lymphocyte B** dans la **moelle osseuse** (Janeway CA, Travers P, Walport M, et al., 2001 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000).

Les lymphocytes T parviennent à maturation après avoir été soumis au processus appelé éducation intra-thymique, au cours duquel ils font l'objet d'une double sélection :

- Positive, tout d'abord, permettant d'éliminer les lymphocytes T ne reconnaissant pas du tout le soi
- Négative, ensuite, permettant d'éliminer les lymphocytes T reconnaissant trop le soi

En temps normal, l'éducation intra-thymique se poursuit tout au long de la vie des personnes de façon à s'assurer que les lymphocytes T reconnaîtront et s'attaqueront uniquement aux antigènes étrangers, du non-soi.

Les lymphocytes B et T arrivés à maturation rejoignent ensuite les tissus lymphoïdes (ganglions lymphatiques, appendice, plaque de Peyer, rate, amygdales) au niveau desquels ils entreront en interaction avec les agents pathogènes et prendront part aux réponses immunitaires.

## 4. L'immunité innée

L'immunité innée est **présente dès la naissance** et offre une protection immédiate contre un large éventail de pathogènes et de substances étrangères. Généralement, les mécanismes de protection de l'immunité non spécifique fonctionnent toujours de la même façon, quel que soit l'intrus et comprend 2 lignes de défense.

L'immunité innée englobe les barrières non spécifiques constituées par la peau ou les muqueuses, par exemple, ainsi que des acteurs de deuxième ligne (comme les cellules dendritiques, les macrophages et les cytokines) dont le rôle est de capter des agents pathogènes courants. L'immunité innée est donc **rapide et sans spécificité**.

Les macrophages produisent des cytokines, **IL-1, IL-6 et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), INF- $\gamma$** . Ces substances activent et recrutent d'autres cellules inflammatoires vers des sites spécifiques de l'organisme. Cette réponse immunitaire innée reposant sur des cellules et des protéines déjà présentes avant l'infection, la réponse est rapide et perdure pendant 12 heures suivant l'exposition à l'agent pathogène (*Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Tortora et Derrickson, 2013*).

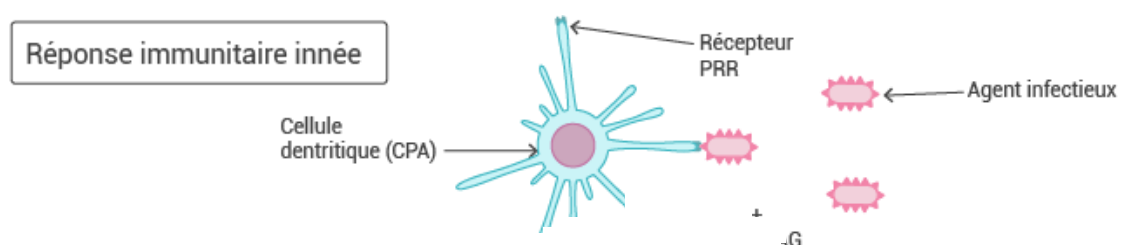


Figure 3 - Représentation schématique de l'immunité adaptative médiée par une cellule dendritique

## 5. L'immunité adaptative

### a. Généralités

L'immunité acquise, ou adaptative, nécessite pour être activée l'exposition préalable à un antigène particulier. Elle **se développe au fil de temps** et s'appuie sur des cellules spécialisées (les lymphocytes T et B) disposant, à leur surface, de récepteurs capables de reconnaître des substances spécifiques appelées **antigènes**.

Au cours de la réponse immunitaire, ces cellules communiquent soit par contact direct, soit par libération de messagers chimiques (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ). Par comparaison avec l'immunité innée, l'immunité acquise est plus **tardive** mais plus **spécifique**.

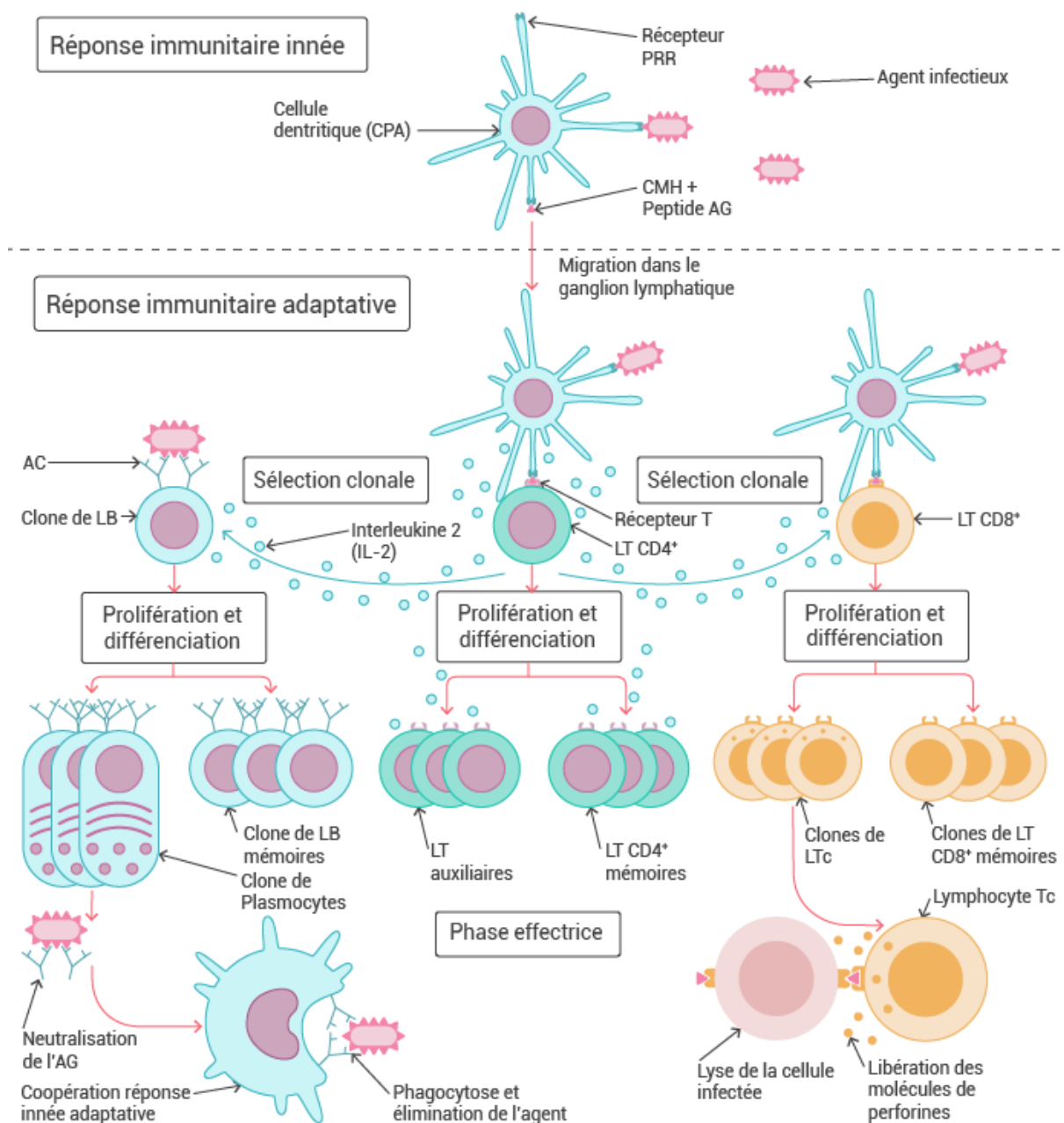


Figure 4 - Représentation schématique des mécanismes de l'immunité innée et adaptative

Un des atouts majeurs de l'immunité acquise est sa **capacité à accroître l'amplitude des réponses ultérieures** en cas de nouvelle confrontation avec le même agent pathogène. Ceci est rendu possible par la « réponse mémoire » acquise par certains lymphocytes T et B lors de la première exposition à un agent pathogène.

A l'inverse, l'immunité innée n'a pas de mémoire vis-à-vis des antigènes ; en conséquence, la réponse des cellules sera invariablement de la même amplitude même si l'hôte est infecté de façon récurrente par le même agent pathogène (Haynes BF, Fauci AS, 2005 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000).

	Immunité innée	Immunité acquise
<b>Développement</b>	Naissance	Au fil du temps
<b>Réponse</b>	Immédiate, rapide	Retardée, plus lente
<b>Spécificité</b>	Non	Oui
<b>Mémoire</b>	Non	Oui
<b>Principaux acteurs</b>	Barrières naturelles, agents antibactériens, système du complément, protéines de la phase aiguë, cellules phagocytaires, cellules Natural Killer, cytokines	Lymphocyte T, cytokines des lymphocytes T, lymphocytes B
<b>Discrimination soi / non-soi</b>	Peu discriminante	Discriminante

Tableau 1 - Immunité innée et immunité acquise

A noter : quand un individu se remet d'une infection sans l'aide de médicament, c'est habituellement grâce à la réaction primaire. S'il est infecté plus tard par le même microorganisme, la réaction secondaire peut être assez rapide pour détruire les intrus avant que les signes de la maladie n'aient le temps de se manifester.

### La saviez-vous ?

Après pénétration d'un agent pathogène dans l'organisme, l'immunité innée se charge de l'élimination de 99,9% des germes quand l'immunité acquise élimine 0,09% de ces derniers. C'est au total **99,99%** des germes extérieurs qui vont être éliminés par notre système immunitaire.

### b. L'immunité adaptative à médiation cellulaire ou humorale

L'immunité acquise ou adaptative est divisée en deux types, selon la classe de lymphocytes auxquels elle fait appel :

- L'immunité à médiation cellulaire par les lymphocytes T. Les lymphocytes T activés peuvent détruire directement les agents pathogènes, stimuler des phagocytes pour les amener à détruire les agents pathogènes en circulation et/ou sécréter des cytokines pour favoriser l'inflammation
- L'immunité à médiation humorale, avec fixation et neutralisation des antigènes par les anticorps sécrétés par les lymphocytes B activés.



Les interactions entre ces cellules spécialisées, les autres cellules et les cytokines engendrant une réponse immunitaire hautement spécifique capable notamment d'éliminer les antigènes intrus sans endommager les tissus de l'hôte lui-même (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Haynes BF, Fauci AS, 2005 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000).

## 6. La réponse immunitaire

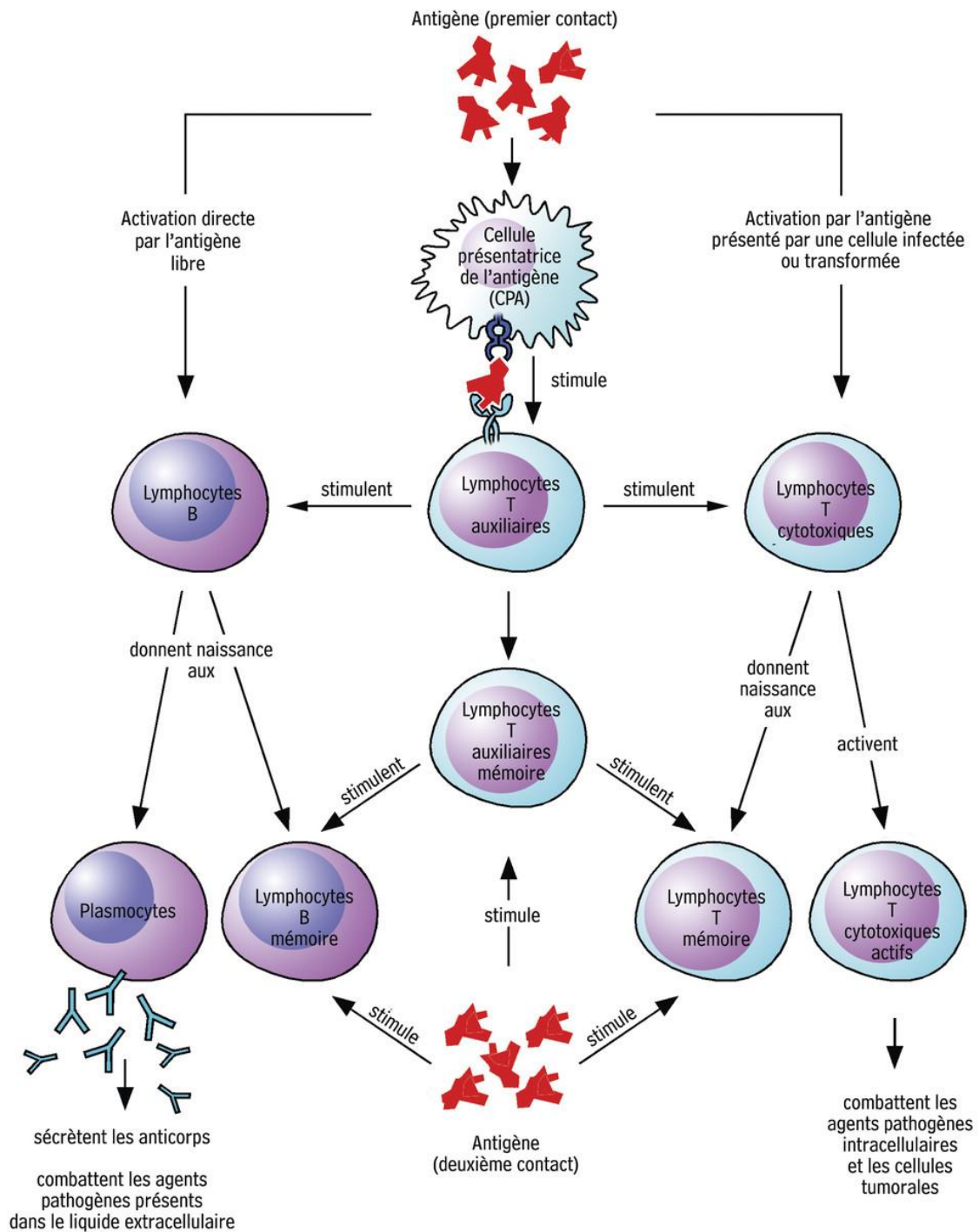


Figure 5 - Représentation schématique de la réponse immunitaire

## a. La CPA

Habituellement, le premier type de cellule immunitaire rencontré par un agent pathogène intrus est un phagocyte, tel qu'un macrophage ou une cellule dendritique.

Les lymphocytes T ne sont pas en mesure de reconnaître les antigènes sous leur forme d'origine. L'agent pathogène intrus doit d'abord être englouti et modifié en interne par une cellule présentant l'antigène : la **Cellule Présentatrice d'Antigène**. C'est l'étape de « l'apprêtement » de l'antigène.

Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B sont capables de réagir aux antigènes ou agents pathogènes sous leur forme d'origine et peuvent également faire office de CPA.

Une fois l'agent pathogène démantelé au sein de la CPA, de petits peptides issus de l'agent pathogène (les antigènes) sont présentés à la surface de la CPA, fixés sur un récepteur appelé **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** (CMH). La CPA apporte ensuite l'antigène au lymphocyte, qui le reconnaît grâce à un récepteur.

Les lymphocytes T activés peuvent alors détruire les CPA porteuses de l'agent pathogène, stimuler d'autres cellules pour les amener à détruire les CPA infectées et/ou sécréter des cytokines pour favoriser l'inflammation (*Janeway CA, Traves P, Walport M, et al., 2001 ; David JR, Terhorst C, 2003*).

## b. Le CMH

Le CMH est un ensemble de gènes codant pour des protéines membranaires qui jouent un rôle « présentoir » et **permettent la reconnaissance de l'antigène** par les lymphocytes T. Ces antigènes du soi, présents sur la membrane plasmidique des cellules de l'organisme, sont de 2 types : classe 1 ou classe 2.

Le **CMH 1** est présent à la surface de toutes les cellules. Le **CMH 2** se trouve uniquement sur les CPA.

Le CMH aide les lymphocytes à reconnaître les antigènes qui sont étrangers, c'est-à-dire les antigènes du non-soi. Le CMH 1 et le CMH 2 participent ainsi à la **discrimination** entre le soi et le non-soi et à la régulation de la réponse immunitaire (*Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; Tortora et Derrickson., 2013*).

A noter : chez l'Homme, les CMH a pour nom HLA (Human Leucocyte Antigen). Les antigènes du CMH sont appelés antigènes associés aux leucocytes humains parce qu'ils ont été identifiés tout d'abord sur les leucocytes.

## c. Les lymphocytes T

La CPA apporte l'antigène au lymphocyte qui le reconnaît grâce à un récepteur : le **TcR** ou récepteur du lymphocyte T (T cell Receptor). Les TcR sont des molécules situées à la surface des lymphocytes Y et reconnaissant les peptides présentés à la surface des CPA.

Ils sont constitués d'une portion constante (commune à tous) et d'une portion variable (spécifique à un antigène particulier) incluant les sites de liaison avec l'antigène associé au CMH (*Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; David JR, Terhorst C, 2003*).

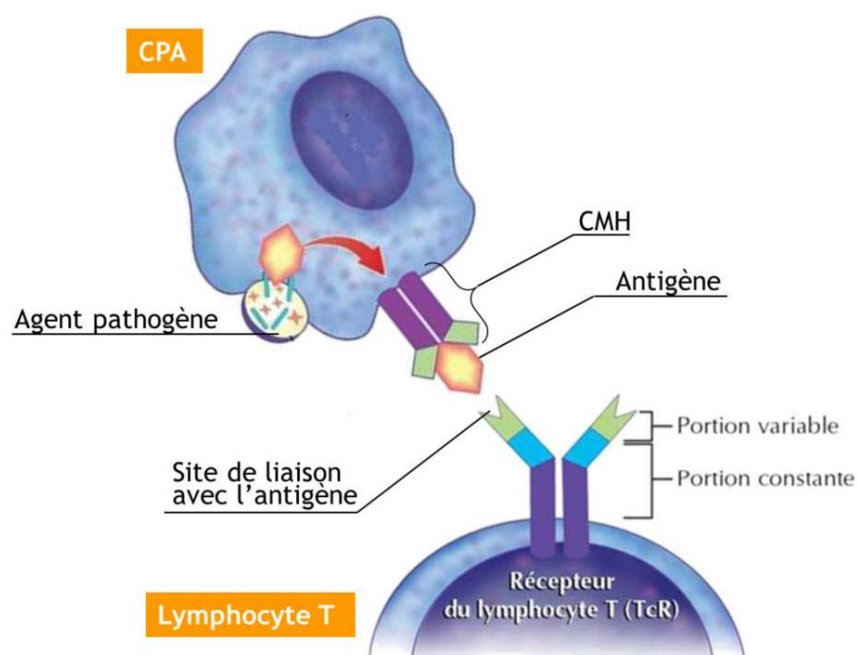


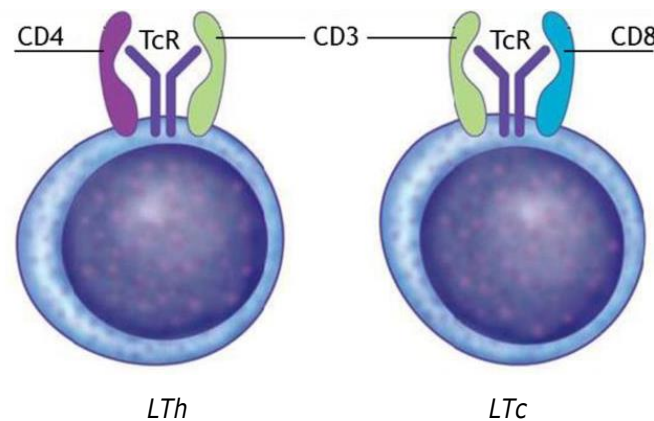
Figure 6 - Représentation schématique de la stimulation des LT par la CPA

On distingue plusieurs types de lymphocytes T selon la nature des protéines spécifiques présentes à leur surface, dénommées « récepteurs ». Chaque LT remplit des fonctions différentes dans le cadre de la réponse immunitaire.

Type de lymphocyte	Protéines exprimées en surface	Fonction
Lymphocytes T auxiliaires ou helper (Th) : LT CD4+	CD 3 et <b>CD4</b>	Sécrétion de cytokines et modulation de la réponse immunitaire <b>MEMOIRE</b>
Lymphocytes T cytotoxiques (Tc) : LT CD8+	CD 3 et <b>CD8</b>	Destruction des cellules infectées <b>REGULATEURS</b>

Tableau 2 - Lymphocytes T auxiliaires ou helper (Th) et lymphocytes T cytotoxiques (Tc)

A noter : la protéine CD3, exprimée sur l'ensemble des lymphocytes T à maturité, est chargée de transmettre des signaux dans la cellule lorsque le récepteur TcR se lie à un CMH ; les lymphocytes Th se différencient encore en Th1 ou Th2.



Une fois leur tâche accomplie, une partie des lymphocytes T activés se différencie en cellules mémoire. Les **lymphocytes T mémoire** engendrent une réponse plus rapide et de plus grande ampleur par rapport à l'immunité innée en cas d'invasion ultérieure par le même agent pathogène.

Les protéines cellulaires de surface permettent à ces cellules mémoire de localiser et d'éliminer rapidement l'agent pathogène lors de la nouvelle exposition. Alors que les lymphocytes T effecteurs ne survivent que quelques jours ou semaines après leur activation, les cellules mémoire vont-elles survivre bien plus longtemps après élimination de l'antigène.

Certains lymphocytes T effecteurs se différencient encore en un autre type de cellules fonctionnelles appelées **lymphocytes T régulateurs** ou suppresseurs. Les lymphocytes T régulateurs modèrent la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines inhibitrices telles que l'interleukine 10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ).

Les cytokines de ce type inhibent le fonctionnement et/ou l'activation de divers types de cellules immunitaires. Selon une hypothèse qui a été avancée, les lymphocytes T régulateurs pourraient jouer un rôle dans le blocage de l'auto-immunité (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; David JR, Terhorst C, 2003).

## i. Les lymphocytes T cytotoxiques

Afin de passer du statut naïf au statu activé, les lymphocytes Tc exprimant la protéine CD8 (CD8+) doivent se lier à des cellules infectées exprimant le **complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1** (CMH 1).

Les lymphocytes Tc CD8+ répondent alors par **libération de perforines et de granzymes** qui s'introduiront dans la cellule infectée. Les perforines et les granzymes sont des protéines déclenchant l'**apoptose**, ou mort cellulaire, des cellules infectées en formant des pores dans la membrane de ces cellules infectées et en libérant des enzymes provoquant la mort cellulaire.

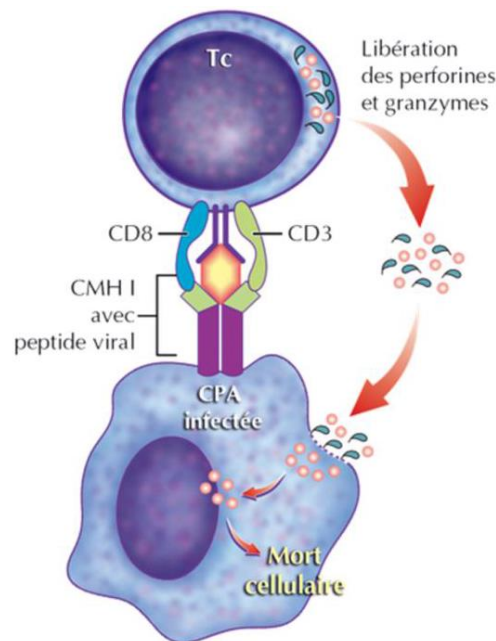


Figure 7 - Représentation schématique de l'action des LTc sur la CPA

Bien que leur fonction principale soit de provoquer l'apoptose des cellules infectées, les lymphocytes Tc CD8+ peuvent aussi sécréter des cytokines (Delves PJ, 2000).

## ii. Les lymphocytes T auxiliaires

Afin de passer du statut naïf au statu activé, les lymphocytes Th exprimant la protéine CD4 (CD4+) doivent se lier à des cellules infectées exprimant le **complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2** (CMH 2). Une fois activés, ils sécrètent principalement des cytokines stimulant la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B.

Comme vu précédemment, les lymphocytes Th se différencient encore en Th1 ou Th2. Les **Th1** sécrètent des cytokines appelées **interféron  $\gamma$**  (IFN- $\gamma$ ) et **interleukines 2** (IL-2), lesquelles stimulent les phagocytes pour les amener à intégrer et détruire les agents pathogènes. Ce type de réponse immunitaire est désigné sous le nom d'immunité à médiation cellulaire.

Les **Th2** produisent également des cytokines (**IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10**) mais ces cytokines agissent en stimulant les lymphocytes B pour les amener à produire des anticorps. Les Th2 participent donc à l'immunité humorale, par médiation des anticorps.

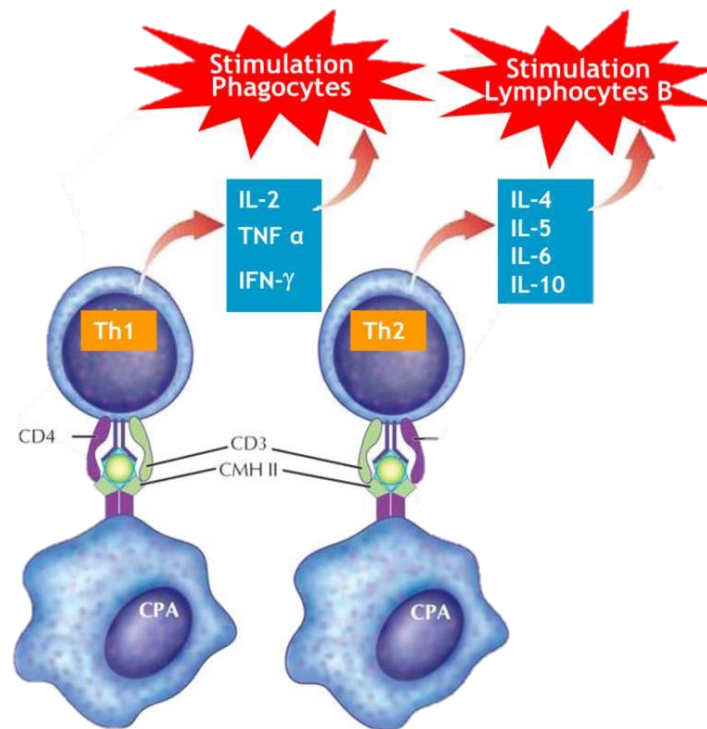


Figure 8 - Représentation schématique du rôle des LTh

Les lymphocytes T, en particulier les Th, peuvent être considérés comme les chefs d'orchestre de la réponse immunitaire dans la mesure où ils jouent un rôle essentiel dans l'activation des autres cellules immunitaires et contribuent à déterminer la nature de la réponse immunitaire.

A noter : interleukine est le terme générique qui désigne les cytokines produites par les globules blancs (leucocytes). En général, les interleukines provoquent une stimulation et une activation des cellules immunitaires et recrutent des cellules immunitaires sur les sites d'inflammation (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, 2000).

### iii. La phase d'activation des lymphocytes T

**Deux signaux** distincts sont nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Le premier est la **présentation de l'antigène** via l'interaction CMH-Ag/TcR. La CPA apporte l'antigène, fixé sur un récepteur, le CMH, au lymphocyte qui le reconnaît grâce au récepteur TcR. Comme vu précédemment, ce signal garantit la **spécificité** de la réponse immunitaire et la **reconnaissance du soi** liée au CMH.

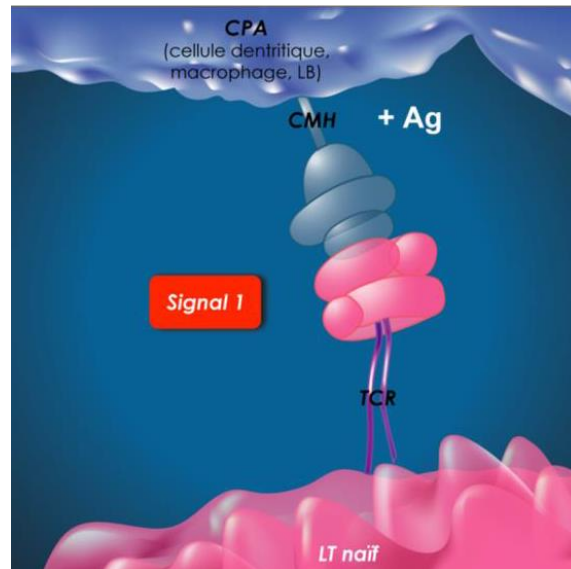


Figure 9 - Représentation schématique du premier signal d'activation des LT

Le second signal est la **co-stimulation** par interaction complémentaire entre le lymphocyte T et la CPA. Sans cette co-stimulation, les lymphocytes T ne seraient pas capables de réagir à l'antigène et, au lieu de cela, subiraient une apoptose ou entreraient en état d'anergie (i.e. non-réactivité). Ce signal permet donc la pleine **activation** du lymphocyte.

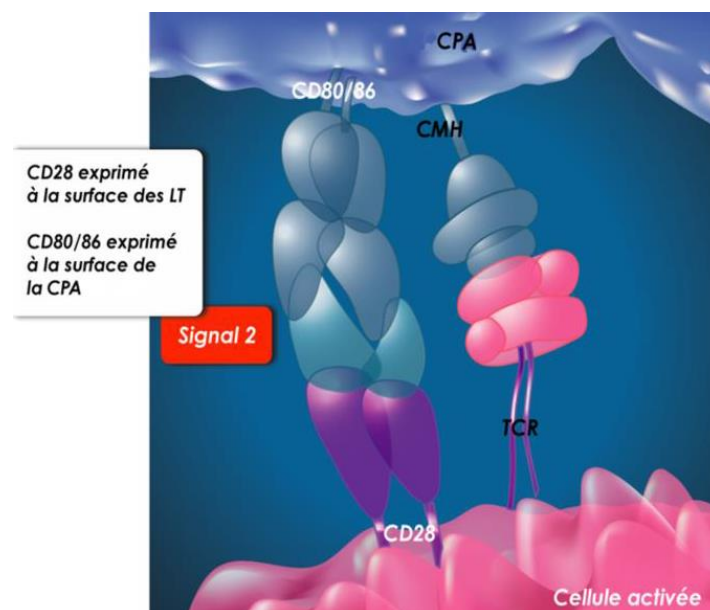


Figure 10 - Représentation schématique du second signal d'activation des LT



Plusieurs voies de co-stimulation sont possibles mais la plus importante d'entre elles est l'interaction de co-stimulation survenant entre un récepteur des lymphocytes T appelé CD28 et son ligand sur la CPA appelé CD80/86.

La liaison de co-stimulation entre le récepteur CD28 des lymphocytes T et le ligand CD80/86 de la CPA renforce la survie des lymphocytes T, accroît la production de l'IL-2 et provoque la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T effecteurs. Ainsi, parmi les CPA, celles n'exprimant pas la protéine CD80/86 sont dans l'incapacité à générer le signal de co-stimulation et n'activent donc pas les lymphocytes T.

A noter : d'autres protéines de structure similaire au CD80/86 ont été identifiées. La molécule co-stimulatrice inducible (ICOS ou Inducible T-cell COStimulator) et la PD-1 (Programmed Death ou mort programmée), qui semblent également jouer un rôle dans la régulation de l'activation des lymphocytes T, en sont 2 exemples (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; David JR, Terhorst C, 2003).

#### iv. La regulation du signal de co-stimulation

L'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (**CTLA4**) est une molécule cellulaire de surface dotée d'une structure similaire à celle de la protéine CD28. L'antigène CTLA4 est exprimé sur les lymphocytes T dans les heures ou les jours suivant l'activation, qu'il régule à la baisse via un **rétrocontrôle négatif**. Il se lie aux ligands CD80/86 des CPA activées avec une affinité 500 à 2500 fois supérieure à celle des protéines CD28.

Lorsqu'il se lie aux ligands CD80/86, le CTLA4 **bloque la co-stimulation** induite via le récepteur CD28, met un terme à l'activation des lymphocytes T et limite la réponse immunitaire.

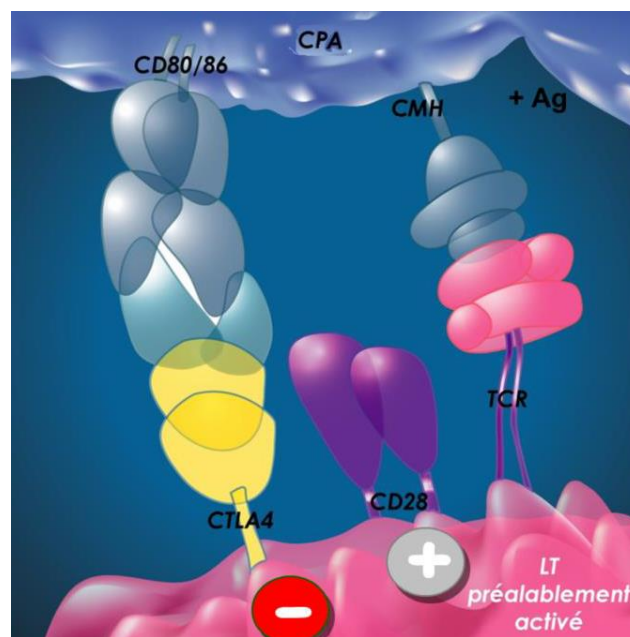


Figure 11 - Représentation schématique de la régulation du signal de co-stimulation



L'implication du blocage insuffisant de la co-stimulation par les antigènes CTLA4 dans certaines maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR), a été établi. Ceci s'explique par le fait qu'en cas d'activité réduite des CTLA4, le rétrocontrôle négatif empêchant le système immunitaire de s'attaquer aux antigènes du soi, se trouve altéré. Les personnes présentant une anomalie génétique ayant pour effet d'amoindrir l'inhibition par les CTLA4 risquent davantage d'être atteints de diabète de type 1, de maladie thyroïdienne et de cirrhose biliaire primitive par exemple.

Ceci laisse donc penser que la co-stimulation constitue une cible thérapeutique intéressante dans les maladies auto-immunes (*David JR, Terhorst C, 2003 ; Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al., 2003 ; Davidson A, Diamond B, 2001*).

## d. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont les principaux acteurs de l'immunité à **médication humorale** car ils produisent les **anticorps** (immunoglobulines) lors de leur activation. Ils peuvent également faire office de **cellules présentant l'antigène** auprès des lymphocytes T (*Janeway CA, Travers P, Walport M, et al., 2001*).

### i. La production anticorps

Lorsqu'ils sont activés par un antigène, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes. Ces plasmocytes ont pour fonction de produire des anticorps, protéines spécifiques capables de se lier à l'antigène qui vient d'être rencontré. Les anticorps peuvent se fixer à la surface des lymphocytes B où ils font office de récepteurs, ou être sécrétés par les lymphocytes B stimulés par l'antigène. Les anticorps appartiennent à un groupe de glycoprotéines appelées globulines ; c'est pourquoi ils portent aussi le nom d'immunoglobulines (Ig).

Les anticorps sont constitués de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques, comportant chacune des portions variables et des portions constantes. L'ensemble des portions constantes des chaînes lourdes et légères est appelé fragment Fc. Les portions variables des deux chaînes sont, elles, regroupées sous le nom de fragment Fab.

La séquence inhérente au fragment Fc de la chaîne lourde de l'anticorps définit la classe d'immunoglobuline (IgM, IgG, IgA, IgD ou IgE) à laquelle l'anticorps appartient. Le fragment Fab est propre à chaque anticorps/ il comporte trois régions hypervariables (Complementary Determining Regions, CDR) incluant le site de reconnaissance de l'antigène.

La plupart des anticorps sont transportés par la lymphe et le sang pour atteindre le siège de l'invasion (*Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; Tortora et Derrickson, 2013*).

## ii. Le rôle des anticorps

Les anticorps ont diverses fonctions et servent notamment à :

- Faire office de **récepteurs des lymphocytes B**
- Assurer la **neutralisation**, c'est-à-dire la liaison des anticorps à la surface des agents pathogènes, bloquant ainsi l'accès aux cellules qu'ils pourraient infecter ou détruire
- Assurer l'**opsonisation**, c'est-à-dire l'enveloppement des agents pathogènes par les anticorps pour permettre aux phagocytes de la reconnaître
- **Activer le complément** par enveloppement des agents pathogènes pour permettre aux phagocytes de détruire les bactéries qu'ils ne reconnaîtraient pas autrement (*Delves PJ, Roitt IM, 2000 ; Janeway CA, Travers P, Walport M, et al., 2001*).

## iii. La phase d'activation des lymphocytes B

Tout comme les lymphocytes T, les lymphocytes B ont besoin de **deux signaux** pour être activés. En plus de la **liaison avec l'antigène**, les lymphocytes B requièrent un second signal, issu de la **liaison** d'une protéine du complément (**C3d**) avec un récepteur de type 2 du complément (**CR2**) à la surface du lymphocyte B.

D'autres protéines de surface du lymphocyte B (CD20 et CD40, par exemple) jouant un rôle dans la maturation et/ou l'activation des lymphocytes B ont également été identifiées.

A noter : certains des signaux d'activation des lymphocytes B dépendent d'interactions avec les lymphocytes T. par exemple, l'interaction entre le récepteur CD40 des lymphocytes B et le ligand CD40 (CD40L) des lymphocytes T active les lymphocytes B et amplifie leur prolifération et leur différenciation (*Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Haynes BF, Fauci AS, 2005*).

## e. Les cytokines

Les cytokines sont des protéines ayant un rôle de **médiateur** et de **régulateur** des réactions immunitaires et inflammatoires. Chaque cytokine peut générer diverses réponses. On distingue, sur le plan fonctionnel, les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Les cytokines **pro-inflammatoires** stimulent les réponses inflammatoires. Elles incluent les **interleukines** (IL-1, IL-2, IL-5 et IL-6 par exemple), le **facteur de nécrose tumorale  $\alpha$**  (TNF- $\alpha$ ) et les interférons (IFN- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ ).

Les cytokines **anti-inflammatoires** inhibent les réactions inflammatoires. L'**IL-4** et l'**IL-10** entrent dans cette catégorie.

Au cours de la réaction immunitaire normale, les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires fonctionnent en harmonie avec les cellules immunitaires de façon à générer et réguler les réponses immunitaires. Il existe un déséquilibre dans les maladies auto-immunes.

Le TNF- $\alpha$  peut être détecté en grande quantité dans des maladies auto-immunes comme la Polyarthrite Rhumatoïde (Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; David JR, Terhost C, 2004 ; Jean Sibilia, Dominique Wachsman, 2002).

Cytokines	Actions principales
IL-2	Prolifération des lymphocytes T
IFN- $\gamma$	Activation des macrophages Différenciation des lymphocytes Th Destruction des cellules cibles
TNF- $\alpha$	Destruction des cellules cibles Activation et recrutement des macrophages et autres cellules de l'inflammation aiguë, sur le site de l'inflammation Stimulation de la production d'anticorps
IL-1	Activation et recrutement des macrophages et autres cellules de l'inflammation aiguë, sur le site de l'inflammation
IL-6	Stimulation de la production d'anticorps

Tableau 3 - Actions principales des cytokines

(Janeway CA, Travers P, Walport M, et al., 2001 ; David JR, Terhost C, 2004, Firestein GS, 2005)

## 7. Hypersensibilité et auto-immunité

### a. Généralités

Même si le système immunitaire dispose de mécanisme de protection extrêmement pointus contre les agents pathogènes intrus, des réponses aberrantes telles que l'hypersensibilité et l'auto-immunité sont possibles.

Les hypersensibilités sont des réponses immunitaires anormales dues à une **réaction excessive à des antigènes étrangers** mais considérés comme inoffensifs (comme les pollens par exemple) ou à un manque de tolérance au soi.

L'auto-immunité est une **réponse excessive dirigée contre le soi** et pouvant impliquer un ou plusieurs types d'hypersensibilités.

Une réponse auto-immunitaire se produit lorsque des lymphocytes T ou B, ou les deux, sont activés en l'absence d'agent pathogène intrus. **L'auto-immunité implique une perte de la capacité à distinguer les antigènes du soi de ceux du non soi.**

Les maladies auto-immunes par médiation des lymphocytes T ont été découvertes relativement récemment par rapport aux formes passant par les anticorps. Néanmoins, les dommages tissulaires qui en résultent sont similaires et pourraient aussi bien être dus à l'action des auto-anticorps qu'à celle des lymphocytes T autoréactifs, voire aux deux réunies (*Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003*).

Type d'hypersensibilité	Temps avant déclenchement	Cellules immunitaires et médiateurs	Mécanisme(s) de lésion tissulaire	Pathologies associées
<b>Type I : immédiate</b>	Quelques minutes	LB, IgE	Les mastocytes et les PNB libèrent des médiateurs entraînant une vasodilatation, constriction des voies respiratoires, inflammation	Maladies allergiques comme asthme et rhume des foins ; rarement anaphylaxie
<b>Type II : par médiation des anticorps</b>	Variable (quelques heures)	LB, IgM, IgG	Les anticorps identifient les tissus de l'hôte comme des antigènes ; opsonisation et phagocytose des cellules ; activation du complément	Maladie hémolytique du nouveau-né, réactions transfusionnelles, rejet aigu de greffes
<b>Type III : par médiation de complexes immuns</b>	2 à 6 heures	LB, complexes immuns, IgM/IgG liés aux antigènes, dans la circulation	Les anticorps sécrétés identifient les protéines en circulation comme des antigènes, dépôt des complexes immuns dans les tissus	Certaines maladies auto-immunes (Lupus Erythémateux Disséminé, PR ?)
<b>Type IV : retardée (à médiation cellulaire)</b>	2 à 7 jours	LTh ou LTC	Activation des macrophages ou lyse des cellules cibles, inflammation	Dermatite de contact, maladies auto-immunes spécifiques à des organes donnés, notamment le PR

Tableau 4 - Caractéristiques des hypersensibilités

## b. Les causes des maladies auto-immunes

Les causes de la plupart des maladies auto-immunes sont inconnues mais pourraient être d'**origine génétique, environnementale** et/ou en rapport avec la **progression** même **de la maladie** ou **des lésions tissulaires** associées.

Selon leurs gènes, les personnes sont plus ou moins prédisposées à l'auto-immunité. Par ailleurs, la combinaison précise des gènes prédisposants peut également définir les organes cibles touchés. Certains types de molécules HLA ont été décrits comme « associés à la maladie » parce qu'ils ont été associés à un risque accru de PR, de diabète de type 1, de sclérose en plaque (SEP), de spondylarthrite ankylosante (SA) ou de LED.

D'autres facteurs déclencheurs, externes, comme les infections, les hormones et les médicaments ont été mis en cause. Par exemple, les anti-TNF $\alpha$  utilisés pour traiter la PR peuvent provoquer la formation d'auto-anticorps allant même jusqu'à engendrer un LED chez certains patients (*Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, 2003 ; Davidson A, Diamond B, 2001 ; Wooley PH, 2003*).

## c. Arthropathies et auto-immunité (hors PR)

L'arthrose est une forme d'arthrite dégénérative dont le tableau clinique ressemble parfois à celui de la PR. Il est toutefois important de bien distinguer les deux affections car l'arthrose n'est pas une maladie auto-immune et nécessite donc des approches thérapeutiques différentes de celles utilisées dans la PR (*Wise C, 2004 ; Firestein GS, 2004, 2005*).

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI), anciennement appelée polyarthrite rhumatoïde juvénile (PRJ), est le rhumatisme le plus courant de l'enfant et implique une atteinte articulaire similaire à celle de la PR (*Cassidy JT, 2005*).

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie auto-immune inflammatoire entraînant une arthrite couplée à un psoriasis, affection de la peau se présentant sous forme d'écaillage argenté. Le blocage du TNF- $\alpha$  permettant une régression de la synovite et de l'érosion articulaire chez les patients atteints de RP, celui-ci constituerait un facteur significatif de l'immunopathologie de la maladie (*Mease PJ, 2001*).

Le LED, aussi appelé Lupus Erythémateux Systémique (LES), est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la production d'auto-anticorps appelé anticorps antinucléaires (AAN). Les AAN provoquent des lésions cellulaires et tissulaires en suscitant des réactions d'hypersensibilité de type II et III (*Mills JA, 1994*).

La SA est une arthrite inflammatoire pouvant avoir une composante auto-immune mais classée dans la catégorie des spondylarthropathies séronégatives, c'est-à-dire négative au Facteur Rhumatoïde (FR) (*Khan, 2003*).

## II. La polyarthrite rhumatoïde

### 1. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie **auto-immune, non spécifique d'organe**, dont la manifestation la plus fréquente et généralement première est un rhumatisme **inflammatoire**. La PR est le plus fréquent des rhumatisme inflammatoires chroniques.

A noter : le mécanisme exact de la maladie n'est pas encore connu et l'on ignore encore pourquoi la PR se produit uniquement dans les **articulations synoviales**. La destruction articulaire se caractérise par des érosions osseuses et une chondrolyse.

L'atteinte des articulations des mains et des pieds est la plus fréquente. Rarement présentes au début, les **manifestions extra-articulaires** et **systémiques** graves peuvent survenir au cours de l'évolution de la PR, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital et augmenter la mortalité.

La PR tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait au cours de poussées, entrecoupées de périodes d'accalmies voire de rémissions.

Cette arthrite est responsable, au cours de son évolution, d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle parfois majeure. La PR peut avoir un impact majeur sur la **qualité de vie** et la **durée de vie** puisque près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle (*O'Dell JR, 2005 ; Combe B, 2007 ; J Morel, 2014*).

La PR se caractérise donc par une **arthrite chronique, symétrique**, touchant principalement les mains, les poignets et les pieds mais pouvant s'attaquer à toute articulation recouverte d'une membrane synoviale. La **raideur matinale**, la présence d'**œdèmes**, les **douleurs** et le **gonflement articulaire** sont des manifestations articulaires courantes de la PR.

Le suivi du patient atteint de PR nécessite une surveillance clinique, biologique et radiographique régulière afin de dépister le plus précocement possible les patients susceptibles d'évoluer vers une forme sévère.

Au fil du temps, les articulations sont déformées en raison de l'érosion articulaire et osseuse et de l'instabilité qui en découle. Ce phénomène est tout particulièrement marqué au niveau des **petites articulations des mains et des pieds**. Les déformations habituelles des mains et des poignets sont notamment :

- Des doigts pliés vers l'extérieur au niveau des articulations touchées (déviation cubitale) avec déviation inverse du poignet.
- Une perte d'alignement des os des doigts avec dislocation des os distaux vers la paume (déformation en « col de cygne »).



Tableau 5 - Déformations articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde

L'objectif du traitement est d'obtenir une **rémission clinique** et de **prévenir la dégradation radiographique**. Il est nécessaire d'identifier précocement les patients à risque d'évolution vers une PR sévère et d'autre part de contrôler très étroitement l'activité et l'évolution de la maladie. Ceci dans l'objectif d'appliquer précocement, aux patients les plus évolutifs, un traitement optimal (O'Dell JR, 2005 ; Combe B, 2007).

## 2. Epidémiologie

### a. Prévalence

Au début des années 2000, la prévalence de la PR était estimée par une étude épidémiologique à 0,31% de la population âgée de plus de 18 ans, en **France**. Ce chiffre correspondait, en décembre **2013**, à prévalence constante et en extrapolant grâce aux données de l'INSEE, à **158 000** patients atteints de PR.

Les données de la CnamTS, fondées sur le régime général (soit 88% de la population) montrent une augmentation de la prévalence de 4 à 6% par an. En 2011, la CnamTS indiquait que 189 148 patients bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD n°22, spécifique à la PR, estimant que nombre réel de patients atteints à 220 800.

Malgré un diagnostic initial difficile, il a été établi que la PR se déclenche **entre 40 et 60 ans**, préférentiellement chez les femmes par rapport aux hommes avec un **ratio homme/femme de 1/3**. Cependant ce rapport diminue et la prévalence est presque identique pour les deux sexes après 60 ans, les hommes étant atteints plus tardivement.

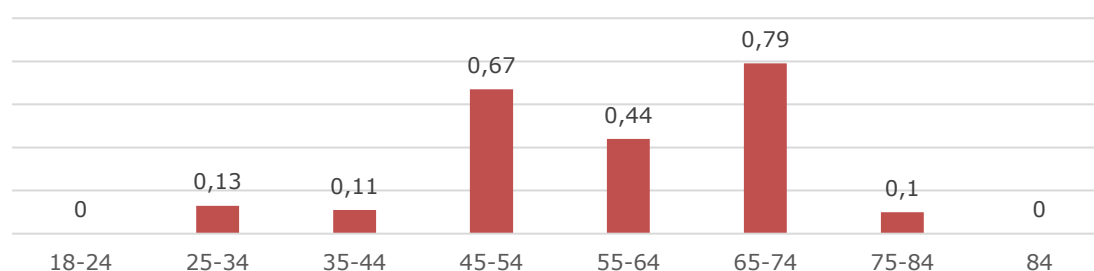


Figure 12 - Prévalence de la PR en fonction de l'âge des patients

Adaptée de F. Guillemin et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001

Si l'**éthologie** exacte de la PR demeure **inconnue**, des facteurs de prédisposition tels que les marqueurs génétiques, la production d'autoanticorps (FR et ACPA (Anti-Citrullinated Protein Antibody ou anticorps anti-protéine citrullinée)), les concentrations hormonales et les facteurs environnementaux et nutritionnels ont pu être identifiés.

A noter : la prévalence est le pourcentage de personnes atteintes d'une maladie, au sein d'une population, à un moment donné (*Felson DT, 2005*).

## **b. Morbi-mortalité**

### **i. Douleur et perte de mobilité articulaire**

La mortalité associée à la PR est importante. En raison de la douleur et de la perte de mobilité articulaire, il est difficile pour le patient de conserver son activité professionnelle et de vivre normalement. En l'espace d'**un an après le diagnostic, un tiers des patients voient leur capacité de travail diminuée**.

En France, l'étude PRET (PR Et Travail), réalisée auprès de 488 patients de moins de 60 ans recrutés par 90 rhumatologues, montre que si 74,6% des patients sont des actifs, 37% travaillent à temps partiels (dont 48% pour moins d'un mi-temps) et 35% bénéficient du statut de travailleur handicapé.

Cette étude révèle également que 19% des patients atteints de PR interrogés sont sortis définitivement du marché du travail principalement à cause des symptômes de leur maladie (pour 75%) (*Woolf AD, 2005 ; Brochure PReT à destination des Professionnels de Santé. <http://www.polyarthrite-andar.com>*).

### **ii. Fatigue**

Les patients souffrant de PR se plaignent souvent de **fatigue**, considérée comme **symptôme extra-articulaire**. Cette fatigue est durable, inexpliquée et peu soulagée par le repos. La fatigue est une conséquence de la maladie qui se caractérise par :

- Son **imprévisibilité** et sa **variabilité** à la fois dans son **intensité** (parfois très élevée) et dans sa **durée**
- Son **retentissement** dans tous les domaines de la vie quotidienne
- La **difficulté à pouvoir la soulager** efficacement.

A noter : Les traitements non pharmacologiques comprennent des thérapies comportementales avec l'initiation de l'autogestion de la fatigue et des programmes d'exercices physiques (*Mayoux-Benhamou MA, 2006 ; Polyarthrite rhumatoïde : Comprendre et prendre en charge la fatigue de vos patients. <http://www.polyarthrite-andar.com>*)



### iii. Complications cardiovasculaires

Les patients atteints de PR souffrent d'une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire (CV) par rapport à la population générale. Les femmes atteintes de PR présentent un **risque d'infarctus du myocarde 2 à 3 fois plus élevé**, même en l'absence de facteurs de risque coronariens traditionnels.

Des niveaux élevés d'inflammation systémique chez les patients atteints de PR sont associés à des modifications du bilan lipidique. A l'inverse, le traitement de la PR est associé à des augmentations des taux de HDL cholestérol. D'autre part, l'amélioration de l'activité de la maladie, mesurée par le DAS28 (nous reviendrons sur ce score ultérieurement) était associé de façon linéaire à l'augmentation des taux de HDL cholestérol (*Aqca R et al., 2017*).

### iv. Lymphomes

Les lymphomes constituent un groupe hétérogène de maladies malignes caractérisé par des pronostics variables. La PR est associée à un risque accru de lymphome de Hodgkin (LH) et de lymphome non hodgkinien (LNH).

L'**incidence** globale des lymphomes est approximativement **multipliée par 2** par rapport à la population générale. L'association entre l'activité de la PR et le risque de lymphome est considéré comme l'une des raisons de ce risque accru.

Il a été établi que la **stimulation immunitaire** et l'**inflammation chronique** ont un effet pathogène sur la lymphomagenèse. Une étude épidémiologique à l'échelle européenne a été conduite et montre les résultats suivants :

- Plus de 120 000 patients atteints de PR ont été inclus et 533 cas de lymphomes ont été identifiés
- Après ajustement sur l'âge, la distribution des lymphomes de Hodgkin par rapport au non hodgkinien B et T a été respectivement de 9,5% de LH ; 83,8% de B-LNH et 6,8% de T-LNH et était similaire aux données issues de la population générale (*Mercer LK, et al., 2017*).

### v. Infections

La PR est connue pour être associée à un risque accru d'infection grave. La susceptibilité élevée des patients atteints de PR peut s'expliquer par **la maladie elle-même**, l'impact des **comorbidités chroniques**, ainsi que les **séquelles** d'un **traitement immunosuppresseur**.

Il a été suggéré que le **vieillessement prématuré du système immunitaire** dans la PR contribue à une protection affaiblie contre les organismes infectieux. De plus, les comorbidités chroniques telles que le diabète ou les maladies pulmonaires ou rénales chroniques, les incapacités fonctionnelles liées à la maladie, ainsi que les **facteurs liés au mode de vie** tels que le tabagisme augmentent le risque chez les patients.

Il a été mentionné un lien possible entre le risque d'infection et les altérations du système immunitaire chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires. Ces altérations affectent à la fois le système immunitaire inné et adaptatif. A titre d'exemple, dans la PR, la neutropénie est fréquente et il a été montré une réduction du potentiel de reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T naïfs (*Listing J, et al., 2013*).

## c. Facteurs de prédisposition

Diverses études ont montré qu'une combinaison de facteurs **génétiques, hormonaux, environnement** et **nutritionnels** étaient à l'origine de l'apparition d'une PR. Néanmoins, on ne connaît pas encore tout à fait l'interconnexion entre des divers facteurs et l'apparition d'une PR nécessiterait une suite d'événements particuliers ou une association de facteurs.

### i. Génétiques

On estime qu'environ **60%** de l'ensemble **des cas de PR** s'expliquent par des facteurs génétiques, dont la moitié peut être attribué à des altération du complexe majeur d'histocompatibilité. Des sites précis du CHM ont été associés à une prédisposition à la PR. Le plus connu d'entre eux est le **gène HLA-DR4** du système HLA, qui est présent chez deux tiers des patients environ, contre 30% seulement des personnes non atteintes de PR.

Etant donné l'importance du rôle des cytokines dans la PR, il n'est pas étonnant que nombre d'études de recherche en génétique se soient intéressées aux gènes codant pour ces protéines, en particulier le TNF- $\alpha$ . Les gènes codant pour des **séquences régulatrices du TNF- $\alpha$**  seraient aussi impliqués dans la PR.

### ii. Hormonaux

De nombreux éléments indirects donnent à penser que les facteurs hormonaux auraient une incidence sur la survenue et/ou le niveau de gravité e la PR. En effet, la femme atteinte de PR entre souvent en phase de **rémission au cours de la grossesse**. Chez l'homme, on a remarqué que les patients atteints de PR présentaient le plus souvent de **faibles taux de testostérone plasmatique**.

### iii. Environnementaux et nutritionnels

Les facteurs environnementaux répertoriés (tabac, poussières...) augmentent le risque tandis que les facteurs nutritionnels l'atténuent.

La responsabilité de certaines bactéries dans l'apparition d'une PR pourrait s'expliquer par le fait que certains antigènes bactériens aient une structure proche de certains antigènes articulaires et pourraient être à l'origine d'une réaction dysimmunitaire par un mécanisme de mimétisme moléculaire (*Firestein GS, 2005 ; Felson DT, 2005 ; Fox DA, 2005 ; Barton A, John S, Ollier WER et al., 2001*).

Facteurs génétiques	Facteurs hormonaux	Facteurs environnementaux	Facteurs nutritionnels
<b>Altérations du CMH</b> <i>Présence du gène <b>HLA-DR4</b> chez 2/3 des patients vs. 30% dans la population générale</i> <i>Gènes codants pour des séquences régulatrices du <b>TNFα</b></i>	<b>Prolactine</b> <i>Augmentant la survenue et/ou la gravité de la PR</i>  <b>Cortisol, œstrogènes, testostérone</b> <i>Diminuant la survenue et/ou la gravité de la PR</i>	<b>Tabagisme</b> <b>Virus</b> (EBV, rétrovirus) <b>Bactéries</b> (Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli) <i>Augmentant la survenue et/ou la gravité de la PR</i>  <u>A noter</u> : EBV ou HHV-4 est notamment responsable de la mononucléose infectieuse  Le VIH est un exemple de rétrovirus	<b>Acides gras oméga 3</b> <b>Acides gras oméga 9</b> <b>Cryptoxanthine</b> <b>Sélénium</b> <b>Thé</b> <i>Diminuant la survenue et/ou la gravité de la PR</i>  <u>A noter</u> : la cryptoxanthine est un caroténoïde présent dans les agrumes et ayant des propriétés antioxydantes

Tableau 6 - Facteurs de prédisposition à la PR

### 3. Physiopathologie de la PR

Les rôles de chacun des acteurs entrant dans la physiopathologie de la PR étant complexes et multiples, nous nous attacheront à la description des plus importants, pour plus de clarté.

#### a. Les Cellules Présentatrices d'Antigènes ou CPA

Les CPA sont le **point de départ** du processus dysimmunitaire conduisant à la PR. Elles sont les activateurs indispensables de la réaction immunitaire.

Les CPA sont de plusieurs types dans la membrane synoviale : macrophages, cellules dendritiques mais aussi FLS et LB, qui, s'ils ne sont pas spécialisés dans la présentation de l'antigène, peuvent jouer ce rôle à divers stades de la pathogenèse de la PR.

Dans la PR, les CPA sont activées par différents stimuli exogènes, notamment des **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Patterns) bactériens, fragments de structures antigéniques contenus dans divers agents pathogènes qui se sont retrouvés dans la synoviale des patients « candidats » à la PR. Une fois activées, ces CPA ont deux grande fonctions :

- Exercer une **intense activité pro-inflammatoire**, notamment les macrophages par la libération de nombreuses cytokines, chimiokines, prostaglandines et MMP (métalloprotéinases matricielles), qui participent à la dégradation ostéo-cartilagineuse
- Jouer leur **rôle de CPA par reconnaissance de l'antigène**, notamment les CD en allant activer les LT.

Les CPA sont ainsi responsables de l'activation de l'immunité innée puis dans un deuxième temps de l'immunité acquise (ou adaptative) par l'intermédiaire des LT (*J. Moel, B. Combe, 2004*).

## b. Les Synoviocytes Fibroblastique ou FLS

Les FLS rhumatoïdes ont la capacité de proliférer anormalement et de sécréter des cytokines, des chimiokines, des facteurs pro-angiogéniques et différents autres médiateurs pro-inflammatoires (PGE2, NO...).

Les FLS sont de acteurs essentiels dans la pathogenèse de la PR, n serait-ce que par leur prolifération pseudo-tumorale aboutissant à la formation du **pannus synovial**, responsable des principaux signes cliniques et radiologiques de la PR.

Les FLS interagissent avec les **cellules de l'immunité** (macrophages, PNN, lymphocytes, mastocytes) et les **cytokines** d'une part, avec l'**os** et le **cartilage** (ostéoclastes) d'autre part. Les FLS ont donc un rôle pivot dans la pathogenèse de la PR. Ils sont la pierre angulaire, avec les macrophages, de la destruction ostéo-cartilagineuse observée dans la PR.

A noter : un facteur pro-angiogénique est une substance favorisant l'angiogenèse, c'est-à-dire la création de néovaisseaux sanguins, avec à la clé une augmentation de la vascularisation d'un tissu, souvent observée dans les processus tumoraux mais aussi dans la synoviale rhumatoïde (*J. Moel, B. Combe, 2004*).

## c. Les Lymphocytes T ou LT

### i. Généralités

Les lymphocytes T jouent un rôle important dans la PR. La majorité des lymphocytes présents dans les tissus synoviaux des patients atteints de PR sont des lymphocytes T. Par ailleurs, les populations de lymphocytes T occupant la synoviale des patients atteints de PR diffèrent de celles présentes dans le reste de l'organisme car elles sont davantage susceptibles d'être activées.

Les lymphocyte T activés expriment à leur surface des **molécules d'adhésion** particulières. Les molécules d'adhésion complémentaires des **cellules endothéliales** de la synoviale capturent ces lymphocytes T et leur permettent de pénétrer la synoviale. Par conséquent, les lymphocytes T activés sont prélevés de façon sélective dans la circulation sanguine et entrent dans le tissu synovial. Une fois à l'intérieur de la synoviale, les lymphocytes T activés expriment à leur surface des **récepteurs** facilitant l'interaction avec les autres cellules synoviales, aboutissant à l'**inflammation**.

Autre élément plaçant pour un rôle important des lymphocytes T : la PR a été associée avec les gènes du **CMH 2**. Etant donné que les **lymphocytes T auxiliaires CD4+** sont activés par les récepteurs CMH 2 des CPA, on peut conclure qu'il pourrait exister une relation entre les lymphocytes T et la PR.

Les **cytokines** viennent également appuyer l'hypothèse du rôle des lymphocytes T dans la PR. Les cytokines favorisant l'activation des lymphocytes T, comme l'IL-15 et l'IL-22, sont présentes dans le liquide synovial des patients atteints de PR. En outre, il a été montré que les cytokines libérées par les lymphocytes T, comme l'IFN- $\gamma$  et l'IL-17, interviennent comme médiateurs dans les processus menant à l'inflammation et la détérioration articulaire (Fox DA, 2005 ; Firestein GS, 2003).

## ii. Activation et régulation

Comme nous l'avons vu précédemment, les lymphocytes T ont besoin de **deux signaux** au moins pour être pleinement activé :

- Le premier signal est spécifique à l'antigène et est produit par interaction entre le récepteur du lymphocyte T CD4+ et le complexe CMH 2/antigène de la CPA.
- Le second signal est produit par la liaison du récepteur de co-stimulation du lymphocyte T avec le ligand de la CPA.

Les lymphocytes T expriment diverses molécules de co-stimulation capables de recevoir et de transmettre les signaux au cours du processus d'activation des lymphocytes T. Le **CD28** est l'une de ces molécules. Il est exprimé sur la quasi-totalité des **lymphocytes T CD4+**. Les ligands **CD80 et CD86** sont exprimés sur les **CPA** et se lient avec le CD28. **Le CD28, comme ses ligands, sont exprimés dans les tissus synoviaux.**

Une fois pleinement activés, les lymphocytes T se multiplient et produisent des **cytokines** capables d'activer d'autres cellules immunitaires, comme les macrophages. Si le lymphocyte T reçoit le signal de son récepteur mais pas celui du CD28, son activation n'est pas optimale ; en cas d'activation non optimale, les lymphocytes T risquent de répondre faiblement aux stimulations ultérieures, voire de subir une apoptose.

Le lymphocyte T est également doté de mécanisme empêchant une stimulation excessive. L'un de ces mécanismes consiste, pour le lymphocyte T, à produire une protéine appelée **CTLA4**. L'antigène CTLA4 se lie à ses ligands CD80 et CD86 avec une affinité 500 à 2500 fois supérieure à celle du CD28. La fixation du CTLA4 bloque celle du CD28 et empêche donc l'activation des LT (Firestein GS, 2005 ; Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al., 2003).

## d. Les Lymphocyte B ou LB

### i. Généralités

La synoviale demeure un site d'activité significative des lymphocyte B. L'activation des LB se produit au sein des agrégats de lymphocytes T. Les lymphocytes B activés tendent ensuite à s'agréger avec les plasmocytes dans la synoviale.

Le LB activés produisent des **auto-anticorps**, en particulier le facteur rhumatoïde (FR), mais aussi des anticorps contre le collagène de type II, ou encore des anticorps anti-peptides citrullinés (Ac anti-CP ou ACPA). Les

lymphocytes B exprimant le FR à leur surface pourraient également jouer un rôle important de CPA à l'égard des lymphocytes T auxiliaires.

## ii. Focus sur le Facteur Rhumatoïde

Les FR sont des auto-anticorps qui reconnaissent le fragment constant (Fc) de l'IgG. La découverte du FR et de son association avec la PR a contribué à établir le **concept d'auto-immunité**. La présence d'un taux élevé de FR est l'un des critères utilisés pour poser le diagnostic de PR.

Si ce taux élevé de FR peut parfois permettre d'anticiper l'apparition d'une PR, il est surtout utile lorsque le diagnostic est bien établi, le taux étant alors corrélé avec le niveau de gravité de la maladie et les séquelles extra-articulaires qui en découlent.

Cependant, même si le FR a pu être mis en relation avec la PR, son rôle dans la régulation des réponses immunitaires normales et dans la pathogenèse de la PR demeure partiellement obscur. Les études actuelles montrent que le FR s'associe à des immunoglobulines pour former des **complexes immuns** qui activent le **complément**, allant lui-même déclencher une réponse inflammatoire. Le FR n'est donc pas un facteur causal initial de la PR mais viendrait plutôt s'ajouter à la pathologie préexistante.

A noter : les ACPA, autres auto-anticorps bien connus dans la PR, font aujourd'hui l'objet d'études importantes et leur rôle dans la pathogenèse de la PR et ses manifestation extra-articulaires tend à également le FR (*Firestein GS, 2003, 2005 ; Fox DA, 2005 ; Steiner G, 2003*).

## e. Les Cytokines

La PR se caractérise par un déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires/inhibiteurs physiologiques anti-inflammatoires. Cette rupture se fait en faveur des cytokines pro inflammatoire, parmi lesquelles on citera le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6, l'IFN- $\gamma$ , l'IL-15 et l'IL-17. Récepteurs soluble du TNF, IL-4 et IL-10 font partie des cytokines anti-inflammatoires les plus importantes.

### i. Pro-inflammatoires

Les macrophages et les FLS activés, de même que d'autres cellules de la synoviale rhumatoïde, produisent deux cytokines pro-inflammatoires majeures dans la pathogenèse de la PR, **le TNF- $\alpha$  et l'IL-1**. Ces deux cytokines partagent de nombreuses propriétés et agissent le plus souvent de manière synergique.

Néanmoins, l'IL-1 aurait une action plus locale, articulaire, tandis que le TNF- $\alpha$  aurait une action plus systémique et serait davantage actif en termes d'induction des phénomènes prolifératifs et inflammatoires. Les TNF- $\alpha$  induit aussi douleur, fièvre et cachexie, ce qui n'est pas le cas de l'IL-1. En revanche, l'IL-1 est un activateur beaucoup plus puissant que le TNF- $\alpha$  pour la production de métallo-protéases et de PGE2 (*Firestein GS, 2003, 2005*).

Propriétés spécifiques au TNF- $\alpha$	Propriétés communes au TNF- $\alpha$ et à l'IL-1	Propriétés spécifiques à l'IL-1
	Activation des récepteurs contrôlant la croissance des LT ou leur survie	
Fièvre	Stimulation de la prolifération des FLS	Utilisée par les FLS pour stimuler leur propre croissance. Ces cellules libèrent l'IL-1 qui se lie ensuite avec les FLS pour en provoquer la prolifération et stimuler la libération d'IL-1 supplémentaire.
Cachexie	Stimulation de la production de métallo-protéases par les FLS	
Douleur	Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion et de l'angiogenèse synoviale	Inhibe le processus de réparation du cartilage, en inhibant la synthèse du collagène. Stimule la résorption osseuse ce qui est à l'origine de certaines détériorations osseuses cliniquement significatives observées dans la PR
	Augmentation de la production de prostaglandines (PGE2) et de NO	

Tableau 7 - Propriétés des cytokines pro-inflammatoires

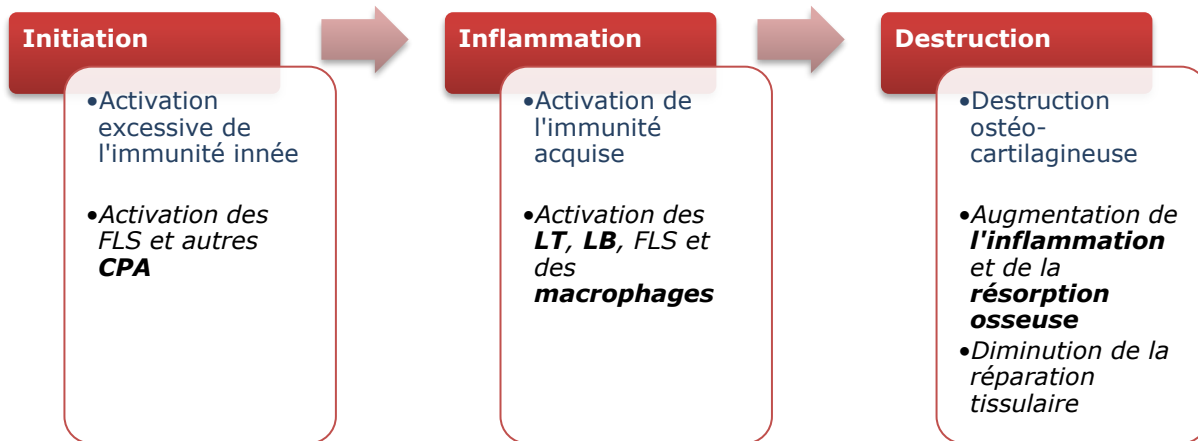
## ii. Anti-inflammatoires

Des inhibiteurs de cytokines sont également produits dans les tissus synoviaux touchés par la PR, réaction de l'organisme pour contrer l'action des cytokines pro-inflammatoires. Un antagoniste du récepteur de l'IL-1 est présent en grande quantité dans la synoviale, mais généralement pas en quantité suffisante pour pouvoir bloquer efficacement la fixation de l'IL-1.

Des **récepteurs solubles du TNF- $\alpha$**  sont également présents dans la synoviale. Ces récepteurs libres fixent le TNF- $\alpha$  mais la liaison ne déclenche aucun effet. Ces récepteurs agissent donc comme des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  puisqu'ils empêchent la molécule de se lier à des récepteurs actifs. En dépit de leur activité inhibitrice, les récepteurs solubles du TNF- $\alpha$  sont trop peu nombreux pour neutraliser les grandes quantités de TNF- $\alpha$  produites (Firestein GS, 2003 ; Fox DA, 2005).

## f. Les trois grandes phases

On peut schématiquement distinguer 3 phases successives au cours de la PR : l'initiation, l'inflammation puis la destruction.



### i. L'initiation

Tout commencerait, chez les personnes ayant une **prédisposition génétique** à la PR, par l'**activation excessive de l'immunité innée** de la synoviale, conséquence de la **pénétration de débris d'agents microbiens**.

Ces agents microbiens libèrent, au sein de l'articulation, des PAMPs ; ces derniers déclenche l'immunité innée par l'**activation des FLS et aux CPA** qui vont alors sécréter des **cytokines** et **chimiokines**.

Certaines de ces cytokines vont **amplifier l'expression des molécules d'adhésion** (ICAM-1 et VCAM-1). Ces molécules d'adhésion présentes au sein de la synoviale et dans la paroi des vaisseaux sanguin vont alors **attirer et capter les lymphocytes T** circulants. Les LT vont **pénétrer dans la synoviale** où ils seront ensuite activés par les CPA.

Une réaction immunitaire intra-articulaire est ainsi déclenchée, associée à une réaction inflammatoire intense (J. Moel, B. Combe, 2004 ; Firestein GS, 2005).

### ii. L'inflammation

Cette réaction immunitaire, chez une personne prédisposée génétiquement, échappe très vite au contrôle de l'organisme ; la réaction inflammatoire, au lieu de progressivement s'atténuer, est ainsi pérennisée par **activation de l'immunité acquise**.

Dans la synovite rhumatoïde, l'action conjointe des différentes cellules et médiateurs impliqués, associée à une angiogenèse synoviale important, conduit à l'activation et à la prolifération de nombreuses cellules.



Les **LT** sont **activés** à la fois **par les CPA** qui exercent ici leur rôle de cellules présentatrices d'antigène mais aussi **par des auto-antigène** articulaires issus de la dégradation ostéoarticulaire. Cette activation des LT entraîne alors une phase de **multiplication cellulaire**, avec prolifération clonale des LT. Ces derniers vont se différencier en **LT effecteurs** et sécréter des **cytokines** et/ou activer directement les autres cellules impliquées dans le processus pathogénique de la PR.

Les **LB**, une fois **activé par les LT**, vont entretenir d'une part la réaction immunitaire en faisant office de **CPA** pour les LTh et d'autre part produire des **auto-anticorps**, comme le FR, qui va alors former des complexes immuns. Ces **complexes immuns** vont activer le **complément**, augmentant ainsi la **réaction inflammatoire locale**.

Les **FLS**, activés, vont proliférer et former le **pannus synovial** qui va alors recouvrir le cartilage articulaire adjacent et conduire à sa **destruction** puis à celle de l'os qu'il recouvre (*J. Moel, B. Combe, 2004 ; Firestein GS, 2005*).

### iii. La destruction ostéoarticulaire

La réaction inflammatoire aiguë non contrôlée se pérennise et devient chronique, aboutissant ainsi à une destruction débutant précocement.

#### Les lésions cartilagineuses ou chondrolyse

Le cartilage est dégradé par les **MMP** libérées par les FLS et les macrophages. La PGE2 et le NO contribueraient aussi à la destruction articulaire par différents mécanismes, soit en **diminuant la réparation tissulaire**, soit en **dégradant le collagène** du tissu cartilagineux.

Différentes cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1...) contribuent à la destruction du cartilage, d'une part en stimulant les FLS et les macrophages mais aussi en agissant directement sur le cartilage.

Enfin, les chondrocytes pourraient aussi induire eux-mêmes leur propre apoptose en sécrétant différents médiateurs pro-inflammatoires.

#### Les lésions osseuses

Elles sont essentiellement liées à l'activation des ostéoclastes par le système **RANK – RANK Ligand**. RANK Ligand est exprimé notamment par les FLS, les macrophages et les LT. Ces cellules, en présence de diverses cytokines, de TNF- $\alpha$  et de facteur de croissance des macrophage (M-CSF), vont activer les ostéoclastes qui expriment le récepteur RANK. Les ostéoclastes ainsi activés vont augmenter la résorption au détriment de la construction osseuse, ce qui va se traduire par une perte osseuse (érosion).

La destruction osseuse dépend également des **MMP** produites par les FLS et les macrophages, ainsi que des médiateurs inflammatoires non spécifiques, tels que la **PGE2**, produite par les FLS, voire par les **ostéocytes** eux-mêmes.

A noter : RANK Ligand, souvent abrégé en RANK L, est une cytokine, ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B (*J. Moel, B. Combe, 2004 ; Firestein GS, 2003, 2005*).

## 4. Anatomie articulaire

Une dégradation osseuse et cartilagineuse a lieu au cours de la PR, conséquence d'une inflammation très importante de la synoviale. Cette intense réaction inflammatoire est associée à une hyperplasie, à la formation d'un **pannus synovial** et un gonflement articulaire.

A noter : le pannus synovial est une prolifération pseudo tumorale des cellules de la synoviale

La synoviale inflammée constitue le réservoir de cellules, cytokines et MMP responsables de la dégradation de l'articulation ; elle est le siège des douleurs et pertes fonctionnelles typiques de la PR (*Simkin PA, 2005 ; Jasin HE, 2005*).

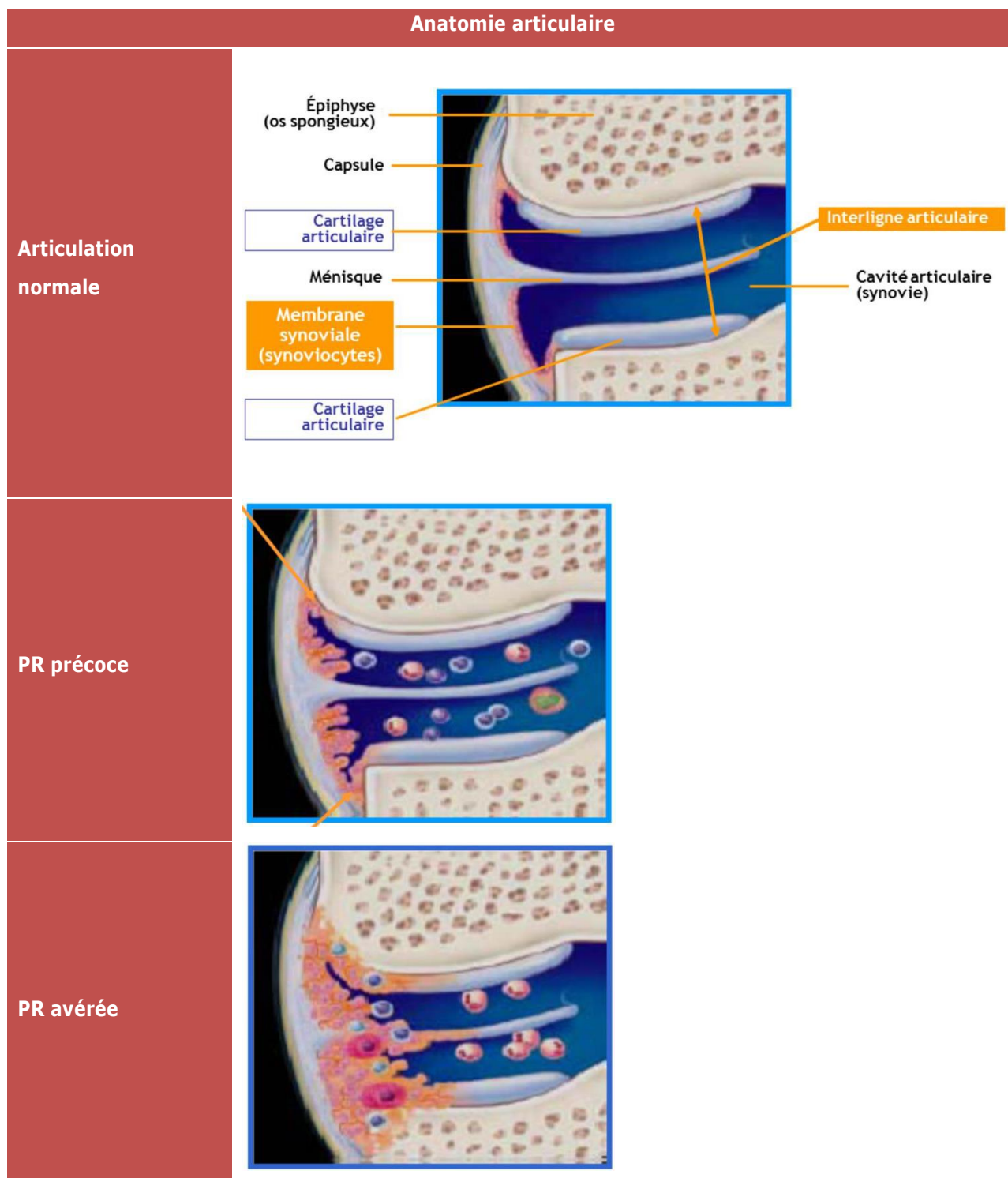


Tableau 8 - Anatomie articulaire

## 5. Signes et symptômes

La PR est une maladie auto-immune systémique dont les principales manifestations concernent les articulations synoviales (diarthroses). La maladie est une synovite chronique, symétrique touchant initialement les mains, les poignets et les pieds mais pouvant s'attaquer à toute articulation recouverte d'une membrane synoviale.

Des manifestations articulaires courantes de la PR sont :

- La raideur matinale
- La présence d'œdème
- Les douleurs et gonflements articulaires

La PR s'accompagne également de nombreuses manifestations systémiques allant de la simple fatigue et la fièvre à des inflammations systémiques graves. Les manifestations extra-articulaires de la maladie peuvent toucher le cœur, les poumons, les nerfs, le sang, les yeux et les muscles. Pratiquement tous les patients présentent des manifestations systémiques.

A noter : on ignore pourquoi la PR se produit uniquement dans les articulations synoviales ; cela reste l'un des points non élucidés concernant la maladie (O'Dell JR, 2005).

## a. Les manifestations articulaires

### i. Phase de début ou forme typique initiale

La maladie commence le plus souvent par une **oligoarthrite distale** évoluant rapidement vers une **polyarthrite bilatérale** et **symétrique**, sans déformation au début. Les arthrites touchent les mains, notamment les articulations **inter-phalangiennes proximales** (IPP) et les **métacarpo-phalangiennes** (MCP), ainsi que les pieds au niveau des **métatarso-phalangiennes** (MTP).

La **raideur matinale** est typique de la plupart des types d'arthrite. Les œdèmes, résultats de l'accumulation de liquide dans les articulations pendant la nuit, contribuent à cette raideur. Un manque général de relâchement musculaire peut également être ressenti. L'exercice physique et les exercices de dérouillage matinal sont le meilleur moyen de soulager les raideurs graves.

La douleur est un problème majeur pour la plupart des patients atteints de PR. La destruction du cartilage, la détérioration synoviale et le gonflement articulaire réduisent la capacité des articulations à supporter des charges et à absorber la pression. Par conséquent, une douleur se fait sentir lorsque les articulations sont mobilisées.

La sensibilité ou douleur à la pression est un signe d'inflammation détectable à la **palpation**. La présence d'un **gonflement articulaire**, en particulier au niveau des mains ou des poignets, dû à un œdème et/ou une hyperplasie synoviale est un indice majeur pour établir le diagnostic de PR. Lorsque la prolifération tissulaire est importante, une texture pâteuse des articulations touchées peut être retrouvée à la palpation.

Les atteintes musculaires de la PR sont généralement la conséquence d'une angéite, inflammation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Des douleurs et faiblesses musculaires peuvent résulter de l'entrée de médiateurs inflammatoires dans les tissus musculaires depuis les vaisseaux sanguins touchés. Une atrophie musculaire et une nécrose tissulaire sont également possibles.

Les arthrites s'accompagnent souvent d'une asthénie, parfois d'un amaigrissement modéré voire d'un fébricule (i.e. petite fièvre, légère augmentation de la température).

La PR est une maladie hétérogène dont l'évolution, en l'absence de traitement, est très variable selon les patients et chez un même patient (*Menkès C.-J., 2004 ; Hale LP, 2005, O'Dell JR, 2004, 2005*).

## ii. Phase d'état ou forme évoluée

Au fil du temps, **les articulations se déforment** en raison de l'érosion articulaire et osseuse ainsi que de l'instabilité qui en découle. Ce phénomène est tout particulièrement marqué au niveau des petites articulations des mains et des pieds. Au moins un tiers des patients atteints de PR présentent des difformités à un moment ou un autre de la maladie. Il est donc important de traiter le plus rapidement possible chaque patient pour éviter ces difformités.

Parmi les **difformités courantes de la main et du poignet**, on note :

- Des doigts pliés vers l'extérieur au niveau des articulations touchées (déviations cubitale) avec déviation inverse du poignet



Figure 13 - Coup de vent cubital

- Perte d'alignement des os des doigts avec dislocation des os distaux vers la paume (déformation en « col de cygne »)



Figure 14 - Col de cygne

Au niveau des  **pieds**  :

- Aplatissement de la voûte plantaire
- Formation d'orteils en marteau en raison de la perte d'alignement osseux
- Atrophie des coussinets graisseux de la face plantaire des métatarsiens, ces derniers se retrouvant à supporter directement les charges, ce qui génère une douleur supplémentaire.

A ces atteintes articulaires s'ajoutent des **atteintes péri articulaires** telles que :

- Ténosynovites des extenseurs, des fléchisseurs, du cubital postérieur... ; une ténosynovite est une tendinite caractérisée par une inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale
- Syndrome du canal carpien
- Ruptures tendineuses (O'Dell JR, 2005).

## b. Les manifestations extra-articulaires

Des atteintes systémiques sont observées chez presque tous les patients atteints de PR. Leur présence est associée à un pronostic peu favorable.

Quelques exemples de manifestations extra-articulaires et complications	
Cutanées	Nodules rhumatologiques
Cardiovasculaires	Insuffisance cardiaque, coronaropathies, IDM, péricardites, vascularites
Pulmonaires	Pleurésies, fibroses
Neurologiques	Luxation atloïdo-axoïdienne : luxation entre l'atlas (première vertèbre cervicale qui supporte le crâne) et l'axis (deuxième vertèbre cervicale qui pénètre dans l'atlas et lui sert de pivot) avec retentissement médullaire
Hématologiques	Anémie (pour environ 30% des patients)
Osseuses	Ostéopénie
Oculaires	Goujerot-Sjögren (sécheresse oculaire, pour 15 à 25% des patients), sclérite

Tableau 9 - Manifestations extra-articulaires et complications

### i. Cutanées

Les **nodules rhumatoïdes, manifestations cutanées**, sont des masses rigides composées d'un noyau de tissu fibreux entouré de tissus morts et de cellules inflammatoires. Souvent localisés en regard des extenseurs, notamment au niveau des avant-bras, ils peuvent toutefois se retrouver dans tous les organes. Ils sont présents **chez environ 25% des patients** atteints de PR.



Figure 15 - Nodules rhumatoïdes

## ii. Cardiovasculaires

L'**angéite**, inflammation des vaisseaux sanguins, est une complication grave de la PR. Les parois vasculaires sont alors infiltrées par des lymphocytes, ce qui peut engendrer une prolifération cellulaire et une fibrose. L'angéite peut également être associée à une **nécrose** des vaisseaux.

Elle se manifeste au niveau de la peau par une hémorragie, une nécrose des doigts et des orteils ainsi que des ulcères. Si l'angéite touche les vaisseaux de plus grande taille, des saignements gastro-intestinaux ou une atteinte des organes internes sont également possibles.

Chez les patients atteints de PR, les **manifestations cardiovasculaires** sont également critiques. Ainsi, la morbidité et la mortalité liées aux **coronaropathies** sont significativement plus élevées, probablement en raison de l'inflammation chronique et du mode de vie davantage sédentaire des patients PR.

Une **péricardite** est retrouvée **chez 30 à 50% des patients** atteints de PR, bien que 3% seulement présentent les symptômes. Une **myocardite** ainsi que la présence de nodules rhumatoïdes à l'intérieur ou à la surface du cœur sont également courants.

## iii. Pulmonaires

La prévalence des **manifestations pulmonaires** dans la PR n'est pas encore bien établie. L'autopsie met en évidence une **inflammation de la plèvre**, tissu recouvrant la cavité thoracique, **chez 73% des patients** atteints de PR. Cependant, un **épanchement pleural**, fuite de liquide dans la cavité thoracique, n'est observé à la radiographie que **chez 5% des patients**. L'épanchement pleural exerce sur le poumon une pression pouvant dans quelques cas être suffisamment importante pour engendrer des problèmes respiratoires.

La **fibrose pulmonaire** peut également être un problème grave dans la mesure où elle peut rendre la respiration difficile. En cas de fibrose interstitielle, l'inflammation de la paroi des alvéoles entraîne un dépôt de collagène. Ce phénomène aboutit à la destruction des vaisseaux sanguins, au blocage des échanges gazeux et à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (*Hale LP, 2005 ; Gerlag DM, Tak PP, 2005 ; O'Dell JR, 2004, 2005 ; Matteson EL, 2003 ; Birrell FN, Isaacs JD, 2005*).

## c. Retentissement sur la qualité de vie

Comme abordé précédemment, en raison de la douleur et de la perte de mobilité articulaire, **40%** environ des patients atteints de PR **ne travaillent plus 3 ans après le diagnostic** ; près de **deux tiers** éprouvent des **difficultés dans leurs activités quotidiennes** et ont besoin d'aide.

La **dépression** est un problème **fréquent** chez les patients atteints de PR. L'incapacité à travailler ou à s'occuper de soi, ainsi que les restrictions et limites imposées par la maladie ont un effet néfaste sur de nombreux patients.

La capacité du patient à faire face moralement à la maladie est largement liée aux niveaux de douleur, de fatigue et d'activité de la maladie. La dépression peut donc altérer considérablement la qualité de vie du patient et, parfois, le pronostic (*Woolf AD, 2005 ; Stucki G, Kroeling P, 2003*).

## 6. Pronostic

Comme nous venons de l'aborder, la PR est en moyenne associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est toutefois impossible de prédire l'évolution de la maladie à l'échelon individuel. Néanmoins, certains facteurs qui ont été identifiés, lorsqu'ils sont présents à un stade précoce de la maladie, signent une PR d'emblée sévère et de mauvais pronostic.

Parmi ces **facteurs de mauvais pronostic**, les Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde citent notamment :

- Des érosions osseuses précoces
- Un niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)
- Un nombre élevé d'articulations gonflées
- La présence de facteur rhumatoïde et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés ( $\geq 3N$ )
- Une activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD<sup>1</sup>
- Un échec de  $\geq 2$  csDMARDs<sup>2</sup>

A noter : devant un tel profil de patient et donc en présence de facteurs de mauvais pronostic, une prise en charge thérapeutique plus agressive devra être proposée (*Menkès C.-J., 2004 ; Daien C et al., 2019*).

## 7. Diagnostic

La démarche diagnostique de la PR repose essentiellement sur l'**examen clinique**, notamment sur l'interrogatoire avec recueil de l'histoire de la maladie, accompagné d'un examen physique des articulations.

Dans un second temps, la **biologie** permettra de choisir les examens complémentaires pertinents à réaliser et ayant une grande valeur diagnostique, notamment dans les formes débutantes (dosage des ACPA par exemple). Les **signes radiographiques** seront utiles au diagnostic mais surtout pour surveiller l'évolution car ils sont souvent absents dans les premières semaines et mois de la maladie. Des radiographies normales n'éliminent donc pas le diagnostic.

Un diagnostic précis ne sera pas toujours possible dans les premiers mois d'évolution de la maladie ; il faudra savoir expliquer au patient et le revoir régulièrement avec un suivi clinique, biologique et radiographique.

---

<sup>1,2</sup> On parlera davantage de facteurs de mauvaise réponse plutôt que de mauvais pronostic



A noter : les Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde **évoquent le diagnostic** de PR devant « certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds ». Ce diagnostic de PR doit être « **confirmé le plus tôt possible** (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques [...] et d'imagerie (radiographies, échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels » (*Le Loët X, 2106 ; Daien C et al., 2019*).

## a. L'examen clinique

### i. L'interrogatoire

L'examen clinique commence par le **recueil de l'histoire complète de la maladie**, essentiel afin d'évoquer et de confirmer le diagnostic. Différents points doivent être soulevés comme :

- La **nature des symptômes** et le moment où ils sont apparus
- Les **activité ou médicaments** qui aggravent ou soulagent ces symptômes
- L'impact de symptômes sur la **vie quotidienne** du patient

De ce fait, l'interrogatoire abordera les questions suivantes :

- Antécédents personnels et familiaux
- Médicaments
- Mode et circonstance de survenue
- Distribution articulaire
- Horaire de la douleur
- Modalité évolutives (poussées)
- Signes d'accompagnement
  - o Généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie)
  - o Atteintes d'autres organes (yeux, peau, poumons, système digestif...) (*O'Dell JR, 2005 ; Gordon DA, Hastings DE, 2003*).

### ii. L'examen physique

Une fois l'histoire retracée, un **examen physique complet** doit être réalisé afin de rechercher des caractéristiques spécifiques de la PR. L'examen doit se concentrer sur les articulations et rechercher les signes d'inflammation, de sensibilité, de douleur à l'effort, d'épanchement synovial et de lésion tissulaire :

- **Chaleur** et **gonflement** des articulations sont typiques de l'**inflammation** liée à la PR ; en revanche, on ne constate habituellement pas de rougeur.
- La sensibilité à la pression directe (« **squeeze test** ») des articulations des doigts, poignets et orteils, indique la présence d'une inflammation

- La **douleur à l'effort** est évaluée en faisant plier l'articulation jusqu'aux limites de sa marge de mouvement, puis en appuyant pour la pousser un peu au-delà. Cette méthode peut permettre de déterminer si les articulations des poignets, épaules, chevilles et les articulations MCP sont touchées.
- Un **épanchement de la synovie** et/ou la présence de tissu synovial hors de l'espace articulaire, peuvent être détectés par palpation de la région touchée.
- Les éventuelles diminutions de l'**amplitude de mouvement, instabilités** ou **perte d'alignement** doivent faire l'objet d'une évaluation clinique.
- Les **articulations touchées** doivent être **comptabilisées**.

A noter : le « squeeze test » est une manœuvre de compression transversale des articulations métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes.

La localisation des articulations atteintes est un critère diagnostique essentiel. Au début de la maladie, la PR se limite fréquemment aux mains et aux pieds, en particulier aux articulations IPP, MCP et MTP (comme vu précédemment). Classiquement, la maladie est le plus souvent symétrique : si un poignet est touché, l'autre l'est aussi au même endroit (*Gordon DA, Hastings DE, 2003*).

#### Focus sur 2 outils d'évaluation de l'activité physique : l'EVA et le questionnaire HAQ

Une Echelle Visuelle Analogique (ou **EVA**) peut être utilisée pour estimer l'intensité de la douleur chez le patient atteint de PR. Il s'agit d'une règlette de 10 cm avec, inscrite à une extrémité la mention « Aucune douleur », à l'autre extrémité « La pire des douleurs ». Le patient indique à quel niveau du segment se situe sa douleur. Il est fortement recommandé d'utiliser la même EVA à chaque consultation de suivi.

Le questionnaire **HAQ** (pour Health Assessment Questionnaire) quantifie l'état des fonctions physiques et estime ainsi les effets conjoints de l'inflammation et des lésions. Ce questionnaire est long à remplir et n'est donc pas utilisé en pratique courante ; il est toutefois utilisé pour surveiller l'évolution à long terme des patients soignés. Le questionnaire HAQ se base sur les réponses du patient lui-même, aux questions concernant sa capacité à réaliser les tâches quotidiennes (*Zvaifler NJ, Corr M, 2005 ; O'Dell JR, 2005 ; Callahan LF, Pincus T, 1990*).

## **b. Les examens biologiques**

La Société française de rhumatologie recommande la réalisation d'examens biologiques afin de confirmer le diagnostic de PR. Parmi ces examens biologiques on note notamment :

- La Vitesse de Sédimentation (**VS**)
- Le dosage de la C-Réactive Protéine (**CRP**)
- Le dosage des anticorps anti-peptides citrullinés (**ACPA**)
- Le dosage du facteur rhumatoïde (**FR**)

Le **FR** et les **ACPA** sont deux auto-anticorps décelables dans la PR. Le FR peut être détecté chez les patients non atteints de PR et chez des personnes présentant d'autres affections inflammatoires : il n'est donc pas spécifique.

De plus, la positivité du FR augmente avec l'âge. Ces aspects doivent donc être pris en compte lors de l'évaluation des résultats d'un dosage du FR. le FR et les ACPA ont été identifiés comme étant des marqueurs d'affection érosive.

La **CRP** est l'une des protéines produites par le foie en réaction à l'inflammation systémique ou à la nécrose tissulaire. Ces protéines sont, dans leur ensemble, appelées Protéines de la Phase Aiguë (PPA).

A noter : l'IL-6 est impliquée dans la régulation des protéines de la phase aiguë produites par le foie.

La mesure de la vitesse de sédimentation (**VS**) est un test non spécifique fréquemment utilisé pour estimer la réponse de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Lors des essais cliniques dans la PR, le taux de CRP et la VS ont été corrélés avec le niveau d'activité de la maladie.

D'autres examens biologiques peuvent également être réalisés. C'est le cas de l'**hémogramme**, permettant de détecter une anémie et d'effectuer la numération des globules blancs et des plaquettes. De même, la **ponction** et l'**analyse** du **liquide synovial** est une intervention diagnostique de routine à faible risque permettant d'analyser la couleur, la viscosité du prélèvement, d'effectuer une numération cellulaire et de procéder à des mises en culture pour déceler la présence de micro-organismes (*Shmerling RH, Liang MH, 1997 ; Ruddy S, 2002 ; Wiik AS, van Venrooij WJ, <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/1003anticcp>, 2019 ; Winn Chatham W, Blackburn WD, 2005 ; Daien C et al., 2019*).

### c. Les examens d'imagerie

Plusieurs techniques d'imagerie sont utilisées pour l'évaluation des patients atteints de PR ou chez lesquels on suspecte une PR :

- La **radiographie** classique, systématique
- La tomodensitométrie (**TDM**)
- L'Imagerie par Résonance Magnétique (**IRM**)
- L'**échographie**

L'IRM dispose d'un certain nombre d'avantages par rapport à la radiographie classique ; cependant, cet examen reste lourd et coûteux à réaliser, son utilisation dans le cadre de la PR n'est donc pas complètement validée.

En France, en complément des radiographies standards, on se tourne de plus en plus vers l'échographie couleur associée au doppler, dont les résultats sont proches de l'IRM, mais moins coûteuse et plus facile à réaliser.

Cependant, dans l'attente d'un parc suffisant d'appareils, d'une standardisation de l'examen et de personnel formé à sa manipulation, la radiographie classique reste, pour l'heure, la méthode de référence pour le suivi de la progression de la maladie (*Daien C et al., 2019 ; Firestein GS, 2004*).

## i. La radiographie classique

La radiographie classique est utilisée, non seulement pour contribuer au **diagnostic** de la PR, mais également pour **surveiller** la progression de la maladie et pour **évaluer** la réponse au traitement.

A noter : les radiographies des mains et de pieds, souvent normales au début de la maladie, ne permettent pas la détection des atteintes inflammatoires de la synoviale.

Les **lésions radiographiques** observées dans le cas de la PR sont **de 2 types** :

- Une **inflammation aiguë**
- Une **destruction articulaire et périarticulaire**

L'inflammation aiguë se manifeste notamment via un gonflement des tissus mous autour de l'articulation, une déformation de la surface normale des tissus (dépôt de graisses) et la présence d'un épanchement articulaire. Cette inflammation entraîne une **ostéopénie périarticulaire**, touchant particulièrement les articulation MCP et IPP des mains. Cela se manifeste à la radiographie par des images de **déminéralisation épiphysaire en bande** et de **géodes**, caractéristiques de la PR dans sa phase débutante.



Tableau 10 - Lésions radiographiques observées en cas de polyarthrite rhumatoïde

A noter : une géode osseuse, par analogie avec la géode minérale, est une cavité d'origine pathologique

Le **pincement de l'interligne articulaire** causé par la disparition du cartilage est une autre manifestation destructive se manifestant plus tardivement. Contrairement à l'arthrose, le pincement de l'interligne est uniforme en raison de la destruction homogène du cartilage. Plusieurs pincements des interlignes articulaires peuvent aboutir à une ankylose lorsque les os situés de chaque côté de l'articulation se trouvent soudés les uns aux autres, immobilisant ainsi l'articulation.

A noter : l'ankylose est la diminution voire impossibilité de mobilité d'une articulation normalement mobile.

Les autres lésions radiographiques avancées caractéristiques de la PR sont notamment les **érosions osseuses**, les destructions épiphysaires et les déformations causées par la dislocation et/ou la perte d'alignement des articulations (O'Dell JR, 2005 ; Firestein GS, 2004 ; Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D, 2003).

## ii. La tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) est une technique d'imagerie de diagnostic utilisant de multiples images radiographiques pour reconstruire des **représentations en coupe de l'organisme**. La TDM n'est pas employée de façon systématique pour l'évaluation des anomalies liées à la PR, mais elle peut parfois s'avérer utile pour apprécier les complications de la maladie.

Ainsi, la TDM permet de détecter la nécrose de la tête fémorale ou la compression de la moelle épinière due à un mauvais alignement entre la première et la deuxième vertèbre cervicale.

## iii. L'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie générant des **représentations** de l'organisme en **deux dimensions**.

L'échographie, comme son nom l'indique, est le résultat de l'exposition de la région à observer à des ondes ultrasonores et de la mesure des ondes renvoyées par les tissus.

Comme l'IRM, l'échographie peut être utilisée pour évaluer les anomalies de la synoviale, des tendons et du cartilage, déceler les épanchements articulaires et distinguer les pannus des épanchements articulaires. Elle peut également servir de méthode de guidage lors des ponctions de liquide articulaire et de l'injection thérapeutique de corticostéroïdes dans les articulations.

L'**échographie doppler** est une variante de l'échographie classique **basée sur la mesure du débit sanguin** et particulièrement utile pour détecter les inflammations synoviales. Cette technique est capable de déceler les augmentations de débit sanguin dans les petits vaisseaux de la synoviale, caractéristiques de l'inflammation dans cette zone (*Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D, 2003 ; Lang P, 2003*).

## d. L'arthrose : principal diagnostic différentiel de la PR

Comme nous l'avons vu, ce n'est pas le diagnostic de la PR qui est difficile mais plutôt celui de rhumatisme inflammatoire débutant. D'après l'EULAR, la répartition des diagnostics de rhumatismes inflammatoires débutants de ferait ainsi :

- 40% de PR débutantes
- 40% de rhumatisme inclassés
- 20% de diagnostics erronés, relevant en fait souvent d'une poussée inflammatoire d'arthrose digitale.

**L'arthrose est en effet le principal diagnostic différentiel de la PR.** L'arthrose est une atteinte non inflammatoire, très répandue et dont le tableau clinique peut être confondu avec celui de la PR. L'inflammation liée à la PR entraîne des lésions spécifiques dans l'organisme, qu'il est nécessaire de bien connaître afin de la distinguer de celles dues à l'arthrose.

La PR et l'arthrose sont toutes deux des formes d'atteinte dégénérative et peuvent s'accompagner d'un tableau clinique similaire. Cependant, l'arthrose n'étant pas une maladie auto-immune, les causes et effets des deux maladies diffèrent.

L'arthrose ancienne et la PR peuvent engendrer des atteintes similaires au niveau des articulations mais par le biais de mécanismes différents. Le diagnostic différentiel entre ces deux affections n'est jamais simple à établir. L'arthrose est un processus non inflammatoire ; néanmoins une inflammation chronique des membranes synoviales survient tout de même en cas d'atteinte symptomatique. Il convient donc de la distinguer avec soin de la PR.

A noter : au cours de l'arthrose, l'atteinte n'est pas nécessairement symétrique ; pieds, chevilles, coudes et épaules ne sont habituellement pas touchés (Lioté F, 2005).

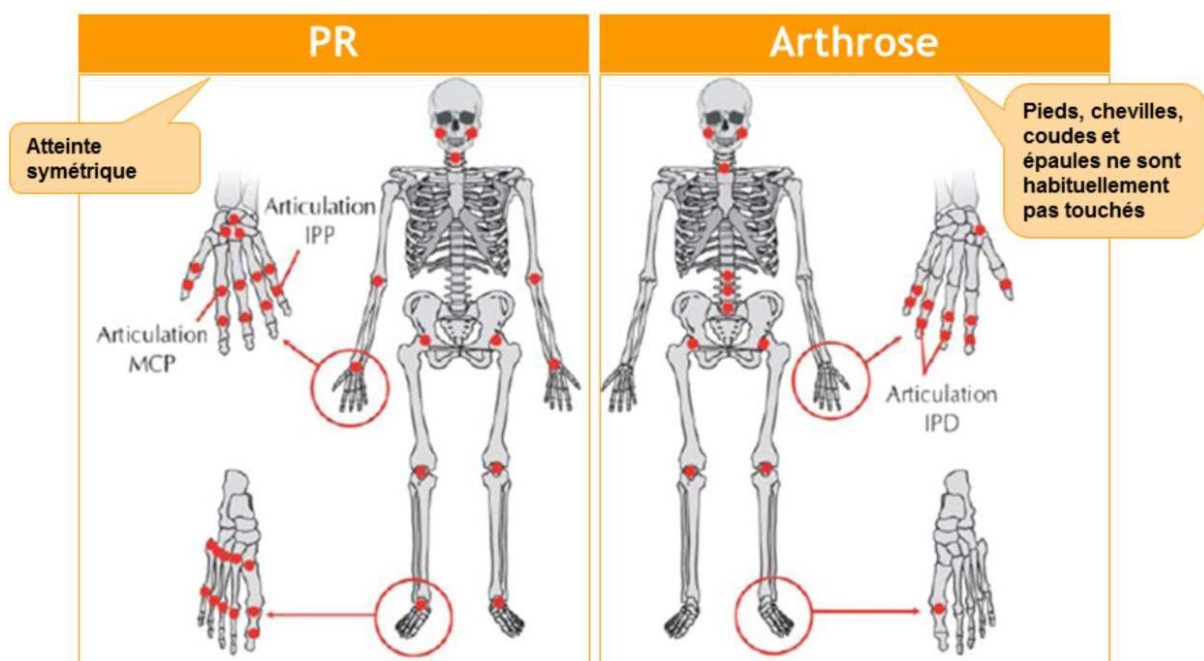


Tableau 11 - Diagnostic différentiel de la PR

## e. A retenir

Un **diagnostic précoce** est indispensable pour instaurer un traitement le plus rapidement possible. L'objectif est ainsi de limiter les symptômes et surtout la progression vers les déformations articulaires irréversibles et invalidantes.

Au stade initial, avant l'apparition des lésions érosives et du facteur rhumatoïde, le diagnostic est difficile et reste souvent présumé. Ce n'est qu'après avoir éliminé les diagnostics différentiels, dont celui d'arthrose, que le diagnostic de PR devient de plus en plus probable. Alors, l'arthrite identifiée devient **chronique, polyarticulaire, bilatérale et symétrique**, touchant particulièrement les **MCP, IPP et MTP** et s'accompagne d'**ACPA**.

L'apparition de **lésions érosives articulaires caractéristiques** et d'un **FR** positif viendront confirmer le diagnostic après quelques mois de suivi. Le traitement devra néanmoins avoir été instauré bien avant (*Menkès C.-J., 2004 ; Daïen C et al., 2019*).

## 8. Evaluation de la maladie

### a. Scores d'activité

Deux séries de critères d'évaluation de l'activité de la maladie sont aujourd'hui utilisées pour estimer l'inflammation, la douleur, les fonctions physiques et l'état de santé :

- Une série américaine, celle de l'American College of Rheumatology (ACR), représentée par les critères **ACR**
- Une série européenne, celle de l'European League Against Rheumatism (EULAR), représentée par le score **DAS28**.

Ces deux séries se distinguent premièrement par le nombre d'articulations touchées. La série proposée par l'ACR porte sur 68 articulations au total tandis que celle proposée par l'EULAR évalue seulement 28 articulation (d'où le nom de score DAS28).

A noter : estimant que d'autres maladies comme l'arthrose peuvent affecter les résultats de l'évaluation et que l'évaluation des articulation IPP des orteils peut être difficile, l'EULAR a donc décidé de retirer ces dernières des critères sans nuire aux résultats généraux.

Critères de mesure	EULAR (DAS28)	ACR
Nombre d'articulations douloureuses (NAD)	28 articulations évaluées	68 articulations évaluées
Nombre d'articulations gonflées (NAG)	28 articulations évaluées	68 articulations évaluées
Niveau de douleur sur l'EVA		X
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EGA)		X
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EGA)	X	X
Fonctions physiques		X (HAQ)
Analyse radiographique		X
Protéines de la phase aiguë (CRP)	X	X

Tableau 12 - Critères EULAR et ACR

En plus de dénombrer les articulations touchées, les systèmes d'évaluation s'intéressent aussi au retentissement fonctionnel physique et aux résultats de la radiographie, à la présence de PPA et à la douleur ressentie, d'après une EVA.

Les critères ACR incluent également des évaluations par le médecin et le patient du niveau d'activité de la maladie, à l'inverse des critères EULAR qui ne prennent en compte que l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (Zvaifler NJ, Corr M, 2005).

#### i. Le score DAS28

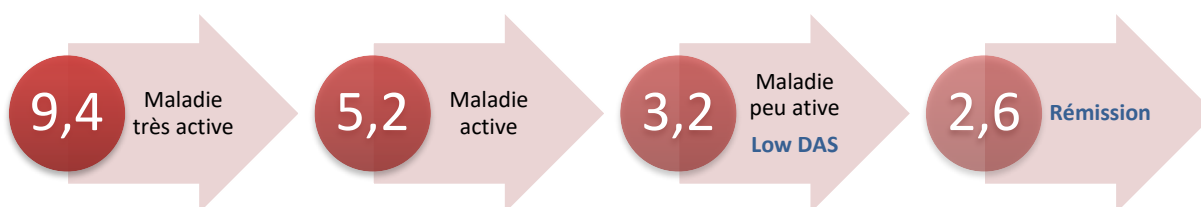
Critères de mesure	EULAR (DAS28)
Nombre d'articulations douloureuses (NAD)	28 articulations évaluées
Nombre d'articulations gonflées (NAG)	28 articulations évaluées
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EGA)	X
Protéines de la phase aiguë (CRP)	X

$$DAS28\ VS = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28\sqrt{NAG} + 0,70\text{Log}(VS) + 0,014(EGA)$$

$$DAS28\ CRP = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28\sqrt{NAG} + 0,36\text{Log}(CRP + 1) + 0,014(EGA) + 0,96$$

Le score DAS28 moyen obtenu par les patients atteints de PR est de 4,2 environ. Un score supérieur à 5,1 correspond à une maladie très active tandis qu'un score de 3,2 ou moins indique une maladie peu active (Low DAS ou LDAS). La maladie est jugée comme étant en rémission lorsque le score DAS28 est inférieur à 2,6.

#### Echelle du score DAS28 :



A noter : le score DAS28 est assez complexe à calculer mais des calculatrices spéciales existent et des outils simples sont disponibles gratuitement, notamment sur Internet, afin de permettre un calcul facile et rapide.

La mesure du score DAS28 permet d'apprécier l'**activité à un instant T** de la pathologie, la variation ou **évolution** entre 2 mesures, la **réponse thérapeutique** ainsi que la notion de **rémission**. Le score ne prend toutefois pas en compte certaines articulations souvent touchées comme les avant-pieds, les chevilles) ; enfin le **DAS28 CRP** est **plus fiable** que le DAS28 VS (Fransen J, Creemers MCW, Van Reil PLCM, 2004).



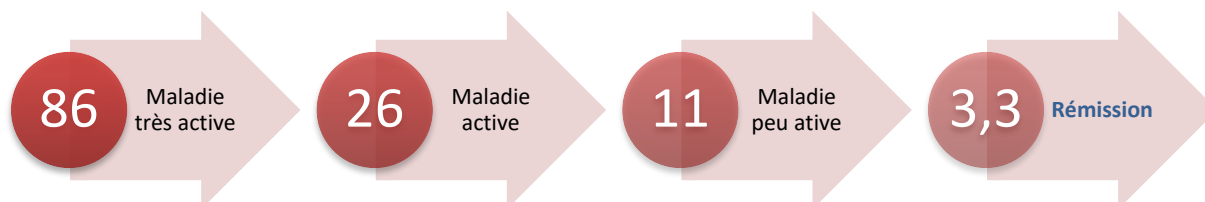
## ii. Autres indices : les scores SDAI et CDAI

Le **SDAI** (Simplified Disease Activity Index) et la **CDAI** (Clinical Disease Activity Index) sont d'autres indices composites d'activité de la PR de plus en plus utilisés (Bouaddi I. et al., 2012).

Critères de mesure	SDAI	CDAI
Nombre d'articulations douloureuses (NAD)	28 articulations évaluées	28 articulations évaluées
Nombre d'articulations gonflées (NAG)	28 articulations évaluées	28 articulations évaluées
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EGA)	X	X
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EGA)	X	X
Protéines de la phase aiguë (CRP)	X	

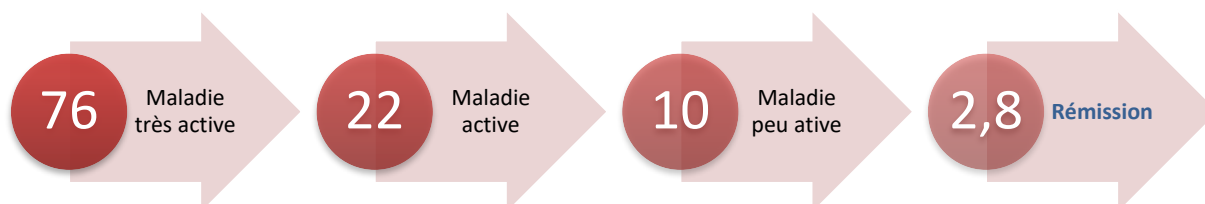
Tableau 13 - Critères SDAI et CDAI

Echelle du score SDAI et qualité de la réponse des patients à leur traitement évaluée selon l'amélioration du score SDAI :



Amélioration du score SDAI	Plus de 20 points	Entre 10 et 20 points	Moins de 10 points
Qualité de la réponse des patients à leur traitement	Bons répondeurs	Répondeurs partiels	Non répondeurs

Echelle du score CDAI :



## b. Score fonctionnel : le HAQ (cf. Annexes)

Le test HAQ est constitué de **8 sections**, chacune contenant 2 à 3 questions évaluées de 0 à 3 (0 = sans aucune difficulté ; 3 = incapable de faire). Ces 8 sections balayent différentes actions de la **vie quotidienne**, à savoir :

- L'habillement et les soins corporels
- Se laver
- Les repas
- La marche
- L'hygiène
- Attraper
- Les autres activités

Pour chaque section, la note la plus élevée est conservée comme score de section. La moyenne des scores ainsi obtenue donne le HAQ, compris entre 0 et 3.

## c. Score radiographique : le score de Sharp modifié par van der Heijde

Le score de Sharp modifié par van der Heijde est un score radiographique d'évaluation de la PR **variant de 0 à 448** à deux composantes :

- Un **score d'érosion** compatibilisé au niveau des mains et des pieds, allant de 0 à 280
- Un **score de pincement** comptabilisé au niveau des mains et des pieds, allant de 0 à 168

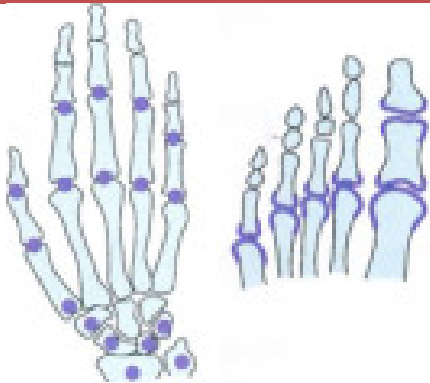
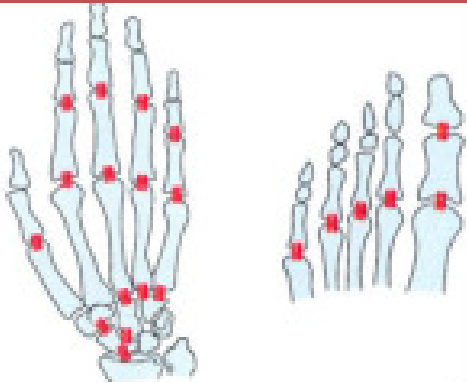
Score d'érosion		Score de pincement	
			
<b>16 sites/main*2</b> <b>; évaluation de 0 à 5 pour chaque site</b>	12 sites/pied*2 ; évaluation de 0 à 14 pour chaque site	15 sites/main*2 ; évaluation de 0 à 4 pour chaque site	6 sites/pied*2 ; évaluation de 0 à 4 pour chaque site

Tableau 14 - Scores d'érosion et de pincement

## d. Score IRM : le score RAMRIS

Le score RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Joint Space) est un score d'imagerie à 3 composantes :

- Un **score de synovites**
- Un **score d'ostéites**
- Un **score d'érosion osseuse**
- 

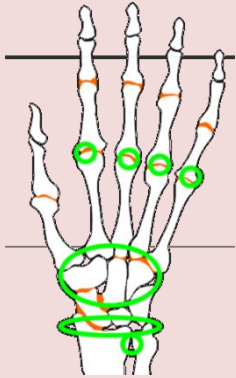
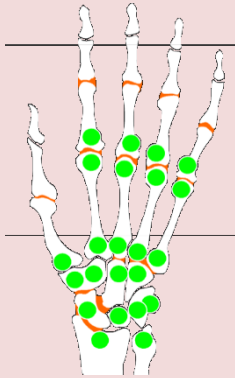
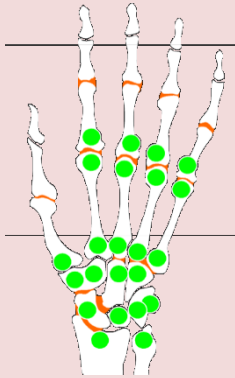
Score de synovites	Score d'ostéites	Score d'érosion osseuse
		
7 sites/main*2 ; évaluation de 0 à 3 pour chaque site	23 sites/main*2 ; évaluation de 0 à 3 pour chaque site	23 sites/main*2 ; évaluation de 0 à 10 pour chaque site

Tableau 15 - Score RAMRIS

## e. Intérêt de la mesure de l'activité dans la prise en charge

L'état d'un patient donné à un moment précis doit toujours être évalué à la lumière des **objectifs thérapeutiques** fixés. Ces objectifs sont difficiles à quantifier mais sont importants car il est afin d'évaluer réellement l'efficacité d'un traitement.

Les anomalies décelées par les examens biologiques, l'examen physique, les radiographies et les évaluations de la douleur et de l'état fonctionnel doivent être utilisées dans leur ensemble pour déterminer l'efficacité de la prise en charge thérapeutique et assurer son **suivi**.

La surveillance d'une PR justifie l'évaluation clinico-radiologique régulière de la maladie d'une façon qualitative mais aussi quantitative. Comme nous venons de le voir, des outils reproductibles, sensibles et validés ont été élaborés en vue d'évaluer l'efficacité des traitements de la PR (O'Dell JR, 2005).

### i. Réponse au traitement : les critères ACR

Comme détaillé précédemment, l'American College of Rheumatology (ACR) a mis au point une liste de sept critères d'évaluation de l'activité de la maladie aussi utilisée afin d'évaluer l'efficacité des traitements de la PR.

L'amélioration de plus de 20% de cinq de ces sept critères, dont obligatoirement le NAD et le NAG, est appelé **ACR 20**. Lors des essais cliniques, l'obtention de réponses ACR 20 est considérée comme le signe d'une amélioration significative. Cependant, des réponses **ACR 50**, **ACR 70**, voire **ACR 90** (quasi rémission de la maladie) sont de plus en plus recherchées et atteintes grâce aux traitements actuels.

A noter : la notion de « Réponse Clinique Majeure » correspond à une réponse ACR 70 maintenue pendant au moins 6 mois consécutif (O'Dell JR, 2005 ; Zvaifler NJ, Corr M, 2005).

## ii. Réponse au traitement : le score DAS28

La réponse au traitement est appréciée par croisement entre les valeurs d'activité de la maladie avec l'amplitude de la diminution du score DAS28.

Une variation de 1,2 point est nécessaire pour considérer un changement sous traitement comme bonne réponse ; toute variation inférieure à 0,6 point est une non-réponse (Menkès C.-J., 2004).

Activité de la PR	Diminution du score DAS28		
	Supérieure à 1,2	Comprise entre 0,6 et 1,2	Inférieure ou égale à 0,6
<b>Faible</b> DAS28 ≤ 3,2	Bonne réponse	Réponse modérée	Pas de réponse
<b>Modérée</b> 3,2 < DAS28 ≤ 5,1			
<b>Forte</b> DAS28 > 5,1			

Tableau 16 - Réponse au traitement - score DAS28

## III. Prise en charge thérapeutique de la PR

### 1. Principes généraux

Une prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une **concertation** entre le rhumatologue et le patient, mais aussi une **coordination** et un échange de **bonnes pratiques** avec d'autres professionnels de santé, comme nous le verrons plus tard dans la prise en charge des PR-PID. La décision médicale doit être partagée et reposée sur l'information et l'éducation du patient.

L'**éducation thérapeutique** est au cœur de cette recommandation car elle favorise l'autonomie des patients et donc l'efficacité de leur prise en charge thérapeutique. Même si le **rhumatologue** reste le spécialiste coordinateur qui doit prendre en charge les patients atteints de PR, le médecin généraliste, l'infirmier(ère), le pharmacien et une multitude d'autres acteurs du système de santé jouent un rôle important pour la détection et le suivi de la maladie chez les patients atteints de PR.

Le rhumatologue est le médecin spécialisé qui doit suivre et traiter les patients souffrant de PR. Néanmoins, d'autres acteurs restent en première ligne pour détecter une possible PR débutante et adresser le plus rapidement possible le patient au spécialiste ; c'est notamment le cas du **médecin généraliste**. En effet, le diagnostic et le traitement précoces sont déterminants dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme.

La polyarthrite rhumatoïde est une « **urgence thérapeutique** » ; elle nécessite donc une prise en charge spécialisée, précoce, individuelle et multidisciplinaire. Un diagnostic précoce, dans les **3 premiers mois** de la maladie, permet d'envisager un taux de **rémission** de l'ordre de **50%**. Ce même taux chute à seulement **10%** en cas de diagnostic posé plus de **6 mois après** le début de la PR (*Daien C et al., 2019*).

RHUMATOLOGUE, MEDECIN TRAITANT, kinésithérapeute/ergothérapeute, infirmière spécialisée, cardiologue, diététicien, dentiste, psychologue, assistant social

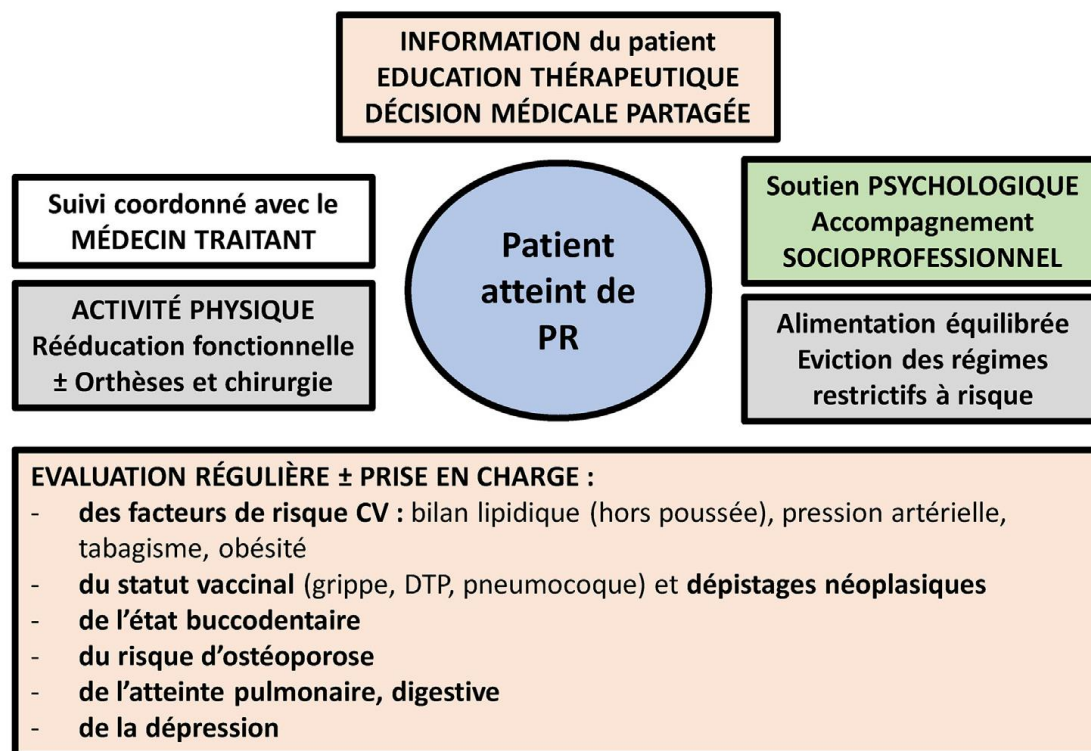


Figure 16 - Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)

Extrait de Daïen C et al. Actualisation des recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Une **prise en charge globale du patient** atteint de PR doit systématiquement être proposée, comprenant en plus des traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutiques, une prise en charge des comorbidités (nous y reviendrons lorsque nous aborderons les PR-PID) et si nécessaire un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, une rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie.

## 2. Les traitements symptomatiques

Le traitement pharmacologique de la PR comporte d'une part des thérapies à visée **symptomatique** (antalgique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes) et d'autre part des traitements dits **de fond**, susceptibles de freiner l'évolution de la maladie. Ces derniers agissant de façon plus ou moins différée, il est nécessaire de les associer à des traitements symptomatiques qui seront ensuite réévalués.

Les **AINS** sont des médicaments symptomatiques fréquemment prescrits dans la PR du fait de leurs **effets anti-inflammatoires et antalgiques**. On distingue 2 types d'AINS :

- Les AINS classiques, non sélectifs
- Les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (-coxib)

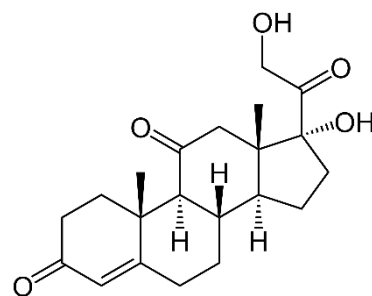
Cependant, une grande variabilité interindividuelle d'efficacité existe selon les molécules utilisées.

Les antalgiques sont eux aussi largement utilisés dans la PR, notamment lors des poussées. Le plus fortement prescrit est le **paracétamol** à la posologie maximale de 4g/jour. Si son effet est insuffisant, des **antalgiques de palier 2** peuvent être utilisés comme la **codéine**, le **tramadol**, seuls ou en association avec le paracétamol. Les **morphiniques** sont, eux, réservés aux formes les plus sévères.

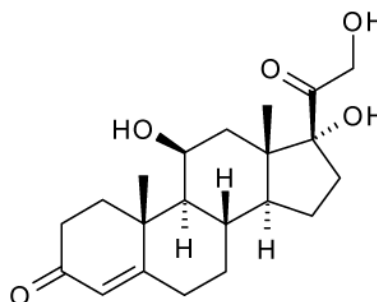
Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, une **corticothérapie** orale ou injectable peut également être proposée, à dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible. Aujourd'hui, malgré de nombreuses controverses sur leur rapport bénéfice/risque, près d'un patient sur trois atteint de PR est traité par corticoïdes au long cours (Daïen C et al., 2019).

### a. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes physiologiquement présents dans l'organisme (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques sont principalement utilisés pour leur effet **anti-inflammatoire** ; à forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire et sont donc dits **immunosuppresseurs**.



Cortisone



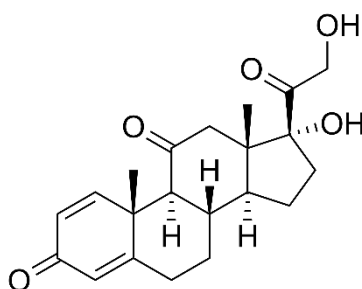
Cortisol ou hydrocortisone

Dans la PR, les corticoïdes agissent par :

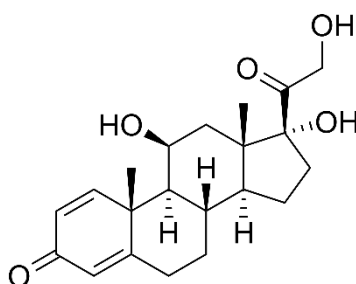
- Inhibition de la synthèse des **prostaglandines** et des leucotriènes
- Réduction de la **phagocytose** par les **macrophages**
- Réduction de la sécrétion d'**IL-1** par les **macrophages**
- Inhibition de la libération de **MMP** comme la collagénase

Du fait de leur **action rapide**, les corticoïdes sont utilisés comme traitements intermédiaires en début de maladie, dans l'attente de l'effet des traitements de fond, mais également lors des poussées inflammatoires de la PR.

Il convient de préférer les dérivés de la **prednisone** et de la **prednisolone**, à demi-vie courte et par voie **per os** (Cortancyl®, Solupred®) en une seule prise le matin pour une meilleure absorption. La posologie initiale est comprise entre **10 et 15 mg** d'équivalent prednisone/jour. Ensuite, la posologie devra être progressivement diminuée au-dessous **de 0,1 mg/kg/jour** afin de limiter les effets secondaires liés à la prise de corticoïdes.



*Prednisone – Cortancyl®*



*Prednisolone – Solupred®*

A noter : la demi-vie correspond au temps nécessaire pour que la concentration dans le plasma d'un médicament diminue de moitié après son administration ; elle s'exprime en unité de temps.

D'autres voies d'administration existent également, comme la voie IV (intraveineuse), les injections intra-articulaires ou encore la voie IM (intramusculaire) ; cette dernière reste toutefois peu utilisée car à proscrire.

Les principaux effets indésirables des glucocorticoïdes sont (liste non exhaustive) :

- Des désordres hydroélectrolytiques
- Des troubles endocriniens et métaboliques
- Des troubles musculosquelettiques
- Des troubles digestifs
- Des troubles cutanés
- Des troubles neuropsychiques
- Des troubles oculaires

*(CORTANCYL 20 mg - Résumé des caractéristiques du produit)*



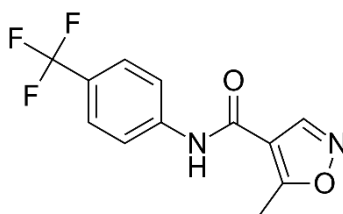
### 3. Les traitements de fond classiques

Parmi les traitements de fond de la PR, aussi appelés **DMARDs** (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs), se distinguent historiquement les traitements de fond classiques ou **conventionnels** (csDMARDs) et les traitements de fond plus récents, issus des biotechnologies, dits biologiques ou **biothérapies** (bDMARDs). Très récemment viennent d'être mis sur le marché une troisième catégorie de DMARDs, appelé traitements de fond **synthétique** ou tsDMARDs.

Ces traitements de fond ont un effet symptomatique retardé, allant de 15 jours à 4 mois selon le produit ; cependant, ils agissent sur l'**évolution de la maladie**, notamment sur la progression radiologique articulaire.

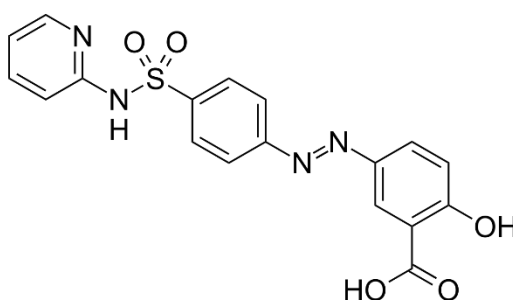
Parmi les traitements de fond classique, le plus prescrit est le **méthotrexate** (Novatrex®, Métoject®, Imeth®...).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le **léflunomide** (Arava®) ou la **sulfasalazine** (Salazopirine®) peuvent être envisagés. En effet ces 2 traitements ont eux-aussi démontré leur efficacité symptomatique et structurale, comparable au MTX.



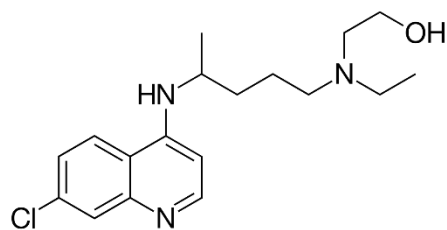
Léflunomide – Arava®

La dose usuelle est de 3 g/jour pour la sulfasalazine et de 20 mg/jour pour le léflunomide.



Sulfasalazine – Salazopyrine®

L'**hydroxychloroquine** (Plaquenil®) est un traitement intéressant en association aux autres traitements de fond synthétiques ou biologiques mais son utilisation en monothérapie n'est pas recommandée dans la PR du fait d'une efficacité clinique faible et retardée ainsi que de l'absence d'efficacité structurale démontrée (Daïen C et al., 2019).



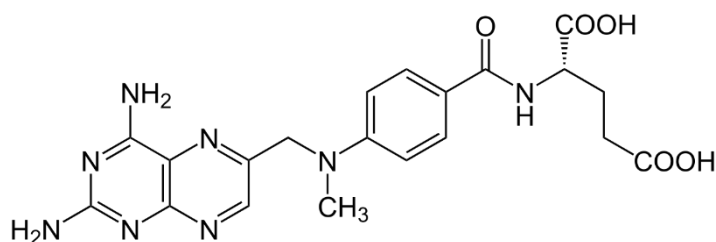
Hydroxychloroquine – Plaquenil®

## b. Le méthotrexate

Le méthotrexate, aussi dénommé MTX, est un **antinéoplasique cytotatique** appartenant au groupe des **antifolates**. Il agit comme un antimétabolite, **inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase**.

Dans la PR, le méthotrexate entraînerait une **réduction de l'inflammation** par :

- Une diminution du TNF-α
- Une diminution de l'IL-1 et de l'IL-6
- Une diminution de la CRP, de la VS et du FR
- Une augmentation de l'IL-10



Méthotrexate

Le MTX est **instauré** à la dose hebdomadaire de **10-15 mg per os**, en une seule prise, suivi d'une **augmentation progressive** des doses jusqu'à un optimum d'environ **0,3 mg/kg/semaine**.

Les ajustements doivent être effectués de façon progressive par palier de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement, **sans dépasser 25 mg par semaine**.

En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance, le passage à la voie sous-cutanée (SC) peut être envisagé. Enfin, une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique (vitamine B9) est recommandée.

Le pourcentage de **patients répondant** au MTX varie de **50 à 60%** avec une rémission selon les critères ACR rapportée dans 6,8 à 14%, en général dans les 6 premiers mois de traitement. L'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond de la PR 4 semaine plus tard.

Outre une amélioration de l'activité clinique, on constate sous traitement par MTX une évolution favorable des indices fonctionnels et de la qualité de vie. En parallèle, on note également une diminution significative de la VS et de la CRP ; le FR n'est que peu influencé (*METOJECT 15 mg/0,30 ml - Résumé des caractéristiques du produit*).

Méthotrexate	
<b>Contre-indications</b>	Insuffisance rénale sévère Atteinte hépatique sévère Grosses et allaitement Femmes et hommes en âge de procréer Vaccinations Insuffisance respiratoire chronique Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Effets indésirables</b>	Fatigue Nausées Stomatites Hépatotoxicité Leucopénies Pneumopathies immunoallergiques

#### 4. Les traitements de fond biologiques

Un médicament biologique ou biomédicament est traitement obtenu par un procédé biotechnologique, c'est-à-dire impliquant une source biologique dans le process (protéines, cellules, organisme vivant...).

A noter : par analogie avec les médicaments obtenus par procédé chimique, les biomédicaments possèdent eux-aussi leurs « génériques », appelés biosimilaires.



Au cours des dernières années, la compréhension du processus auto-immun aboutissant à la PR a énormément progressé, permettant le développement et la commercialisation de nombreuses **alternatives thérapeutiques innovantes**. Dès lors la prise en charge des patients s'est considérablement améliorée, personnalisée, permettant un **contrôle serré de la PR** et de ses manifestations extra-articulaires.

Bien que l'offre en traitements de fonds biologiques semble aujourd'hui complexe, elle s'articule en réalité autour de 5 classes thérapeutiques distinguées par un mécanisme d'action et une cible thérapeutique différents<sup>3</sup> :

- Des anti-**TNF**
  - o Enbrel® (Erelzi®, Benepali®)
  - o Remicade® (Flixabi, Remsima®, Inflectra®)
  - o Humira® (Imraldi®, Hulio®, Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®)
  - o Simponi®
  - o Cimzia®
- Un modulateur de la co-stimulation du **lymphocyte T**
  - o Orencia®
- Des dépléteurs du **lymphocyte B**
  - o Mabthera® (Truxima®, Rixathon®)
- Des anti **IL6/IL6-R**
  - o Roactemra®
  - o Kevzara®
- Des anti-**JAK**
  - o Xeljanz®
  - o Olumiant®

	Polyarthrite rhumatoïde	Arthrite juvénile idiopathique	Rhumatisme psoriasique	Spondylo- arthrites <sup>4</sup>	Psoriasis	de Maladie Crohn	Uvéite	Hidrosadénite	Rectocolite hémorragique
<b>Enbrel®</b>	X	X	X	X	X				
<b>Remicade®</b>	X		X	X	X	X			X
<b>Humira®</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Simponi®</b>	X	X	X	X					X
<b>Cimzia®</b>	X		X	X	X				
<b>Orencia®</b>	X	X	X						
<b>Mabthera®</b>	X								
<b>Roactemra®</b>	X	X							
<b>Kevzara®</b>	X								
<b>Xeljanz®</b>	X		X						X
<b>Olumiant®</b>	X								

Tableau 17 - Indications des différents traitements de fond biologiques

<sup>3</sup> Les noms des spécialités en (bleu) correspondent aux biosimilaire du médicament de référence précédemment cité

<sup>4</sup> Par soucis de synthèse, l'ensemble des spondyloarthrites ont été regroupées

## c. Anti TNF

### i. Enbrel® (Résumé des caractéristiques du produit) & ses biosimilaires

Enbrel® (étanercept) est une **protéine de fusion** du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP d'Enbrel® stipule :

« Enbrel® **en association au méthotrexate** est indiqué pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate** (sauf contre-indication).

Enbrel® peut être donné en **monothérapie** en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Enbrel® est également indiqué dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate**.

Il a été montré qu'Enbrel®, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

La dose recommandée d'Enbrel® est de **25 mg** administrée **deux fois par semaine**. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de **50 mg une fois par semaine** ont été démontrées.

Les différentes formes disponibles sont :

- Enbrel® 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable
- Enbrel® 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable
- Enbrel® 25 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Enbrel® 25 mg, solution injectable en stylo prérempli
- Enbrel® 50 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Enbrel® 50 mg, solution injectable en stylo prérempli

Enbrel®	
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
	Septicémie ou risque de septicémie
Mises en gardes et précautions d'emploi	Patients ayant une infection active, y compris les infections chroniques ou localisées
	Réactions allergiques
	Infections, tuberculose
	Réactivation du VHB, aggravation d'hépatite C

	Administration concomitante d'Enbrel® et de l'Anakinra ou d'Enbrel® et de l'abatacept Immunosuppression Vaccinations (vaccins vivants) Formation d'anticorps auto-immuns Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs Troubles du SNC Insuffisance cardiaque congestive Rares cas de pancytopenies et très rares cas d'aplasies médullaires Hypoglycémies chez des patients traités pour un diabète
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> L'utilisation d'Enbrel® chez la femme enceinte n'est pas recommandée Les femmes en âge de procréer doivent être averties qu'il faut éviter une grossesse pendant le traitement par Enbrel® Contraception pendant le traitement et jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement <u>Allaitement</u> Interrompre l'allaitement ou suspendre Enbrel® pendant l'allaitement
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	Infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées) Réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement) Réactions allergiques Prurit, éruption cutanée Fièvre

#### i. Remicade® (Résumé des caractéristiques du produit) et ses biosimilaires

Remicade® (infliximab) est un **anticorps monoclonal chimérique humain/murin** de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant.

##### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Remicade® stipule :

« Remicade®, **en association avec le méthotrexate**, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :

- Les patients adultes ayant une **maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.**
- Les patients adultes ayant une **maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.**

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

Chez les adultes d'au moins 18 ans, **3 mg/kg** administrés **en perfusion intraveineuse** suivis par des perfusions supplémentaires de **3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines**.

Remicade® doit être administré **en association avec le méthotrexate**.

Les différentes formes disponibles sont :

- Remicade® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Remicade®	
<b>Contre-indications</b>	<p>Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients</p> <p>Tuberculose ou autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes</p> <p>Insuffisance cardiaque modérée ou sévère</p>
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité</p> <p>Infections, tuberculose, infections fongiques invasives, réactivation d'une hépatite B</p> <p>Atteintes hépatobiliaires</p> <p>Administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF-<math>\alpha</math>, d'Anakinra, d'abatacept ou autres biothérapies, vaccins vivants et autres agents infectieux thérapeutiques</p> <p>Processus auto-immuns, atteintes neurologiques, tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs, insuffisance cardiaque, réactions hématologiques, intervention chirurgicale</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Remicade® ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Remicade®.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Ne pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par Remicade®</p>

**Effets indésirables fréquents  
et très fréquents**

Infections virales, bactériennes et infection des voies respiratoires hautes et basses, sinusite, conjonctivite, dyspnée, épistaxis, infection du tractus urinaire

Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie

Réactions allergiques du système respiratoire

Dépression, insomnie, céphalée, vertiges, étourdissements, hypoesthésie, paresthésie

Tachycardie, palpitations, hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices

Douleur abdominale, nausée, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, constipation, fonction hépatique anormale, transaminases élevées

Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie

Arthralgie, myalgie, dorsalgie

Réactions liées à la perfusion, douleurs thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème

**ii. Humira® (Résumé des caractéristiques du produit) et ses biosimilaires**

Humira® (adalimumab) est un **anticorps monoclonal humain recombinant** produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP d'Humira® stipule :

« Humira® **en association au méthotrexate** est indiqué pour :

- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.**
- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.**

Humira® peut être donné en **monothérapie** en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'Humira® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. »

Posologie et mode d'administrations dans la PR

Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira® est **une dose unique de 40 mg** d'adalimumab administrée **toutes les deux semaines**, par voie sous-cutanée.

L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira.



Les différentes formes disponibles sont :

- Humira® 20 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Humira® 40 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Humira® 40 mg, solution injectable en stylo prérempli
- Humira® 80 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Humira® 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

Humira®	
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients</p> <p>Tuberculose évolutive ou autres infections sévères</p> <p>Insuffisance cardiaque modérée à sévère</p>
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Infections, tuberculose, infections opportunistes, réactivation d'hépatite B</p> <p>Événements neurologiques</p> <p>Réactions allergiques</p> <p>Immunosuppression, tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs, réactions hématologiques</p> <p>Vaccinations</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Processus auto-immuns</p> <p>Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou d'anti-TNF</p> <p>Chirurgie</p> <p>Sujets âgés</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Humira® doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira® et la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira®.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Humira® peut être utilisé pendant l'allaitement</p>

<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Infections des voies respiratoires, infections systémiques, intestinales, cutanées et des tissus mous, de l'oreille, buccales, des organes de reproduction, des voies urinaires, infections fongiques, infections articulaires</p> <p>Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome, tumeur bénigne</p> <p>Leucopénie, anémie, thrombocytopénie, leucocytose</p> <p>Hypersensibilité, allergies</p> <p>Augmentation des lipides, hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation</p> <p>Troubles de l'humeur, anxiété, insomnie, céphalées, paresthésies, migraine, compression des racines nerveuses, vertiges</p> <p>Troubles visuels, nausées, vomissements, hémorragie gastrointestinale, dyspepsie, reflux gastroœsophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren, augmentation des enzymes hépatiques</p> <p>Rash, aggravation ou apparition d'un psoriasis, urticaire, ecchymoses, dermatite, onychoclasie, hyperhidrose, alopecie, prurit</p> <p>Douleurs musculosquelettiques, spasmes musculaires</p> <p>Hématurie, insuffisance rénale</p> <p>Réactions au site d'injection, douleur thoracique, œdème, fièvre</p> <p>Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques, positivité aux auto-anticorps, augmentation des LDH (Lactate Déshydrogénase)</p> <p>Mauvaise cicatrisation</p>
--	---

### iii. Simponi® (Résumé des caractéristiques du produit)

Simponi® (golimumab) est un **anticorps monoclonal humain** de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Simponi® stipule :

« Simponi®, en **association avec le méthotrexate** (MTX), est indiqué dans :

- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.**
- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.**

Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique. »

### Posologie et mode d'administrations dans la PR

Simponi® **50 mg** administré **une fois par mois**, à la même date chaque mois. Simponi® doit être administré de manière concomitante **avec le MTX**.

Chez les patients ayant une PR avec un poids corporel de plus de 100 kg et qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg.

Les différentes formes disponibles sont :

- Simponi® 50 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Simponi® 50 mg, solution injectable en stylo
- Simponi® 100 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Simponi® 100 mg, solution injectable en stylo

Simponi®	
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Tuberculose active ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes Insuffisance cardiaque modérée ou sévère
Mises en gardes et précautions d'emploi	Infections dont tuberculose, réactivation du virus de l'hépatite B Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs Insuffisance cardiaque congestive, atteintes neurologiques Chirurgie, immunosuppression, réaction auto-immunes, réactions hématologiques Administration concomitante d'anti-TNF et d'Anakinra et d'abatacept, autres biothérapies, vaccination/agent infectieux thérapeutiques Réactions allergiques
Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> L'utilisation de Simponi® chez la femme enceinte n'est pas recommandée ; Simponi® doit être donné à une femme enceinte uniquement en cas de réelle nécessité Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par Simponi®. <u>Allaitement</u> Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par Simponi®

<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	Infections des voies respiratoires hautes et basses, infections bactériennes, virales, bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès Leucopénie, anémie Réactions allergiques, auto-anticorps positif Dépression, insomnie, vertiges, céphalées, paresthésies Hypertension Asthme et symptômes associés Dyspepsie, douleurs gastrointestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastrointestinaux, stomatite, augmentation des transaminases Prurit, rash, alopecie, dermatite, pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection, gêne thoracique, fractures osseuses
--	---

#### iv. Cimzia® (Résumé des caractéristiques du produit)

Cimzia® (Certolizumab pegol) est un **fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant**, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

##### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Cimzia® stipule :

« Cimzia®, **en association au méthotrexate (MTX)**, est indiqué dans :

- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate**. Cimzia® peut être administré en **monothérapie** en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs)**.

Il a été montré que Cimzia® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX. »

##### Posologie et mode d'administrations dans la PR

La **dose initiale** recommandée de Cimzia® (ou dose de charge) chez l'adulte est **de 400 mg** (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) **aux semaines 0, 2 et 4**.

Après la dose initiale, la **dose d'entretien** recommandée de Cimzia® chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde est **de 200 mg toutes les 2 semaines**. Après confirmation de la réponse clinique, une **dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines** peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia®.

Les différentes formes disponibles sont :

- Cimzia® 200 mg, solution pour injection en seringue préremplie
- Cimzia® 200 mg, solution injectable en stylo

<b>Cimzia®</b>	
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>Tuberculose active ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes</p> <p>Insuffisance cardiaque modérée ou sévère</p>
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Infections dont tuberculose, réactivation du virus de l'hépatite B</p> <p>Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive ou tabagisme important</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Réactions hématologiques, événements neurologiques</p> <p>Hypersensibilité, immunosuppression, processus auto-immuns</p> <p>Vaccination, autres substances biologiques</p> <p>Chirurgie</p> <p>Interférence avec certains tests de coagulation (TCA)</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Cimzia® doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire</p> <p>L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes planifiant une grossesse, la poursuite de la contraception doit être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia® en raison de son taux d'élimination.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Cimzia® peut être utilisé pendant l'allaitement</p>
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Infections bactériennes, virales</p> <p>Troubles des éosinophiles, leucopénie</p> <p>Céphalées, anomalies sensorielles</p> <p>Hypertension</p> <p>Nausées, hépatite</p> <p>Eruption, pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection</p>

## d. Modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T

### v. Orencia® (Résumé des caractéristiques du produit)

Orencia® (abatacept) est une **protéine de fusion** produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP d'Orencia® stipule :

« Orencia®, **en association avec le méthotrexate**, est indiqué :

- Dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).**
- Dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate.**

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

Par **voie intraveineuse**, Orencia® doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose suivante :

Dose d'Orencia®*		
Poids du patient	Dose	Nombre de flacons**
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4
*Environ 10 mg/kg		
**Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept		

**Après la première perfusion**, ORENCIA doit être administré aux **semaines 2 et 4**, et **puis toutes les 4 semaines**.

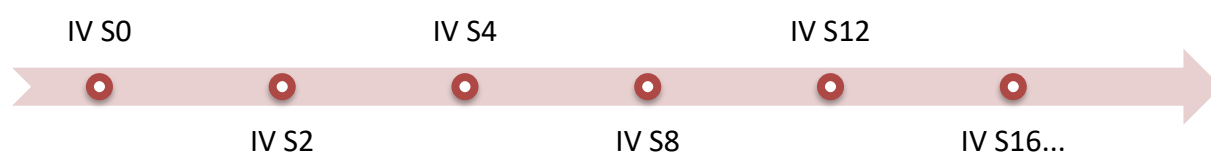


Figure 17 - Schéma d'administration d'Orencia® par voie IV

Par **voie sous-cutanée**, Orenzia® peut être initié **avec ou sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV)**. Orenzia® SC doit être administré **toutes les semaines par injection sous-cutanée, à la dose de 125 mg** d'abatacept, quel que soit le poids.

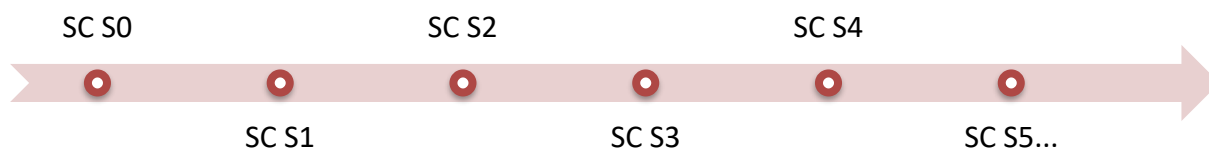


Figure 18 - Schéma d'administration d'Orenzia® par voie SC sans dose de charge

Si une perfusion IV unique est administrée pour initier le traitement (dose de charge IV avant l'administration SC), la première injection de 125 mg d'abatacept SC doit être administrée dans les 24 heures suivant la perfusion IV, suivie par des injections hebdomadaires d'abatacept SC.

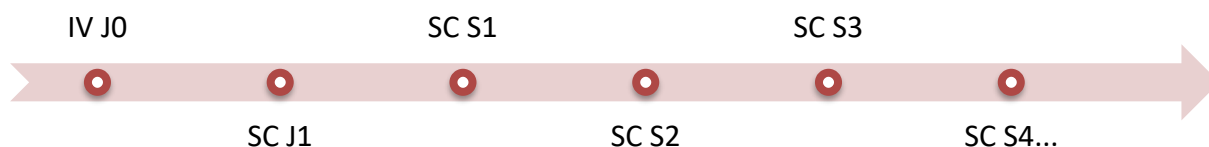


Figure 19 - Schéma d'administration d'Orenzia® par voie SC avec dose de charge

Les patients passant d'un traitement par l'abatacept par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

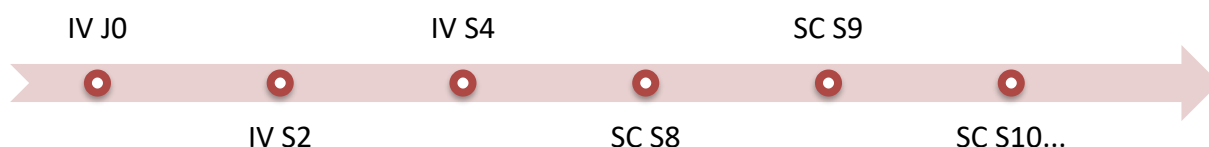


Figure 20 - Schéma d'administration d'Orenzia® - passage de la voie IV à la voie SC à partir de S9

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand ORENCIA est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

Les différentes formes disponibles sont :

- Orenzia® 125 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Orenzia® 125 mg, solution injectable en stylo prérempli
- Orenzia® 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

<b>Orencia®</b>	
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes</p>
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Infections incluant sepsis et pneumonie</p> <p>Tumeurs malignes y compris le lymphome</p> <p>Réactions allergiques ou anaphylactiques</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p> <p>Vaccins vivants</p> <p>Conduite de véhicules et utilisation de machines</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Orencia® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par abatacept</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration d'Orencia®.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Orencia® et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration</p>
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite, rhinopharyngite et sinusite), infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infection par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), pneumonie, grippe</p> <p>Céphalées, sensations vertigineuses</p> <p>Hypertension, augmentation de la pression artérielle</p> <p>Toux</p> <p>Douleur abdominale, diarrhée, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements</p> <p>Anomalies des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)</p> <p>Rash (dont dermatite)</p> <p>Fatigue, asthénie ainsi que spécifiquement pour Orencia® SC réactions locales au site d'injection et réactions systémiques liées à l'injection (prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée)</p>



## e. Dépléteurs du lymphocyte B

### vi. Mabthera® (Résumé des caractéristiques du produit) et ses biosimilaires

Mabthera® (rituximab) est un **anticorps monoclonal chimérique murin/humain** obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Mabthera® stipule :

« Mabthera® **en association au méthotrexate** est indiqué pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).**

Il a été montré que Mabthera®, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

Un cycle de traitement par Mabthera® est constitué de **deux perfusions intraveineuses de 1000 mg**. La posologie recommandée de Mabthera® est de **1000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg à deux semaines d'intervalle**.

La nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24<sup>ème</sup> semaine après le cycle précédent.

Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie.

Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

Les différentes formes disponibles sont :

- Mabthera® 100 mg, solution à diluer pour perfusion
- Mabthera® 500 mg, solution à diluer pour perfusion

Mabthera®	
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients, ou aux protéines murines Infections sévères évolutives Patients ayant un déficit immunitaire sévère Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	Leucoencéphalopathie multifocale progressive Réactions liées à la perfusion Troubles cardiaques Infections, infections par le virus de l'hépatite B Neutropénie tardive

	Réactions cutanées Vaccinations Anti-TNF ou autres agents biologiques Tumeur maligne
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> L'utilisation de Mabthera® ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel <u>Allaitement</u> Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Mabthera® et pendant 12 mois suivant son arrêt
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	Réactions liées à la perfusion Infections urinaires, respiratoires hautes Bronchites, sinusites, gastroentérite, pied d'athlète Neutropénie, hypo gamma globulinémie Hypercholestérolémie Céphalées, paresthésies, migraine, étourdissements, sciatique Alopécie Dépression, anxiété Dyspepsie, diarrhée, reflux gastroœsophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute Arthralgie/douleurs ostéomusculaires, arthrose, bursite

## f. Anti IL-6/IL-6R

### vii. Roactemra® (*Résumé des caractéristiques du produit*)

Roactemra® (tocilizumab) est un **anticorps monoclonal IgG1 humanisé** dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par technique de l'ADN recombinant.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Roactemra® stipule :

« Roactemra®, **en association au méthotrexate (MTX)**, est indiqué pour :

- Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.**
- Le traitement de la **PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).**

Chez ces patients, Roactemra® peut être utilisé en **monothérapie** en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Il a été montré que Roactemra®, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

Par **voie IV**, la posologie recommandée est de **8 mg/kg** administrée **une fois toutes les quatre semaines**.

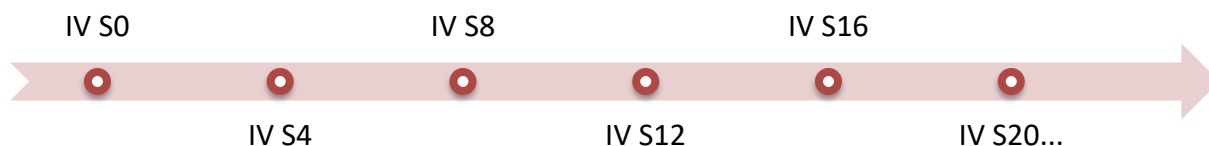


Figure 21 - Schéma d'administration de Roactemra® par voie IV

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg.

Par **voie SC**, la posologie recommandée est de **162 mg une fois par semaine**.

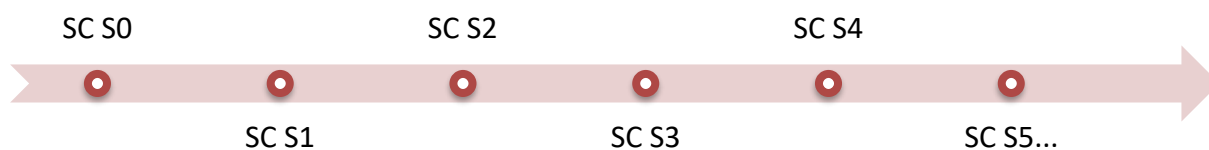


Figure 22 - Schéma d'administration de Roactemra® par voie SC

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

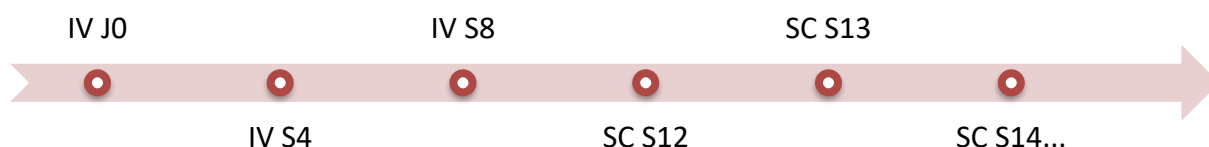


Figure 23 - Schéma d'administration de Roactemra® - passage de la voie IV à la voie SC à partir de S13

Les différentes formes disponibles sont :

- Roactemra® 162 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Roactemra® 162 mg, solution injectable en stylo prérempli
- Roactemra® 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Roactemra®	
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>Infections sévères ou actives</p>
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Infections, tuberculose, réactivations virales</p> <p>Complications de diverticulite</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique, hausse des transaminases</p> <p>Anomalies hématologiques</p> <p>Augmentation des paramètres lipidiques</p> <p>Affections neurologiques</p> <p>Affections malignes</p> <p>Vaccins vivants et vivants atténués</p> <p>Risques cardiovasculaires</p> <p>Association non recommandée avec les anti-TNF</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt</p> <p>Roactemra® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>On ignore si Roactemra® est excrété dans le lait maternel</p> <p>Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption de Roactemra® doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de Roactemra® pour la mère</p>
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Infections des voies respiratoires supérieures, hypercholestérolémie</p> <p>Leucopénie, neutropénie</p> <p>Conjonctivite</p> <p>Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite</p> <p>Œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité, réaction au site d'injection</p> <p>Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona</p> <p>Rhinopharyngite</p> <p>Céphalées, sensations vertigineuses</p> <p>Hypertension</p> <p>Augmentation des transaminases hépatiques (ALAT), prise de poids, augmentation de la bilirubine totale</p> <p>Toux, dyspnée</p>

### viii. Kevzara® (*Résumé des caractéristiques du produit*)

Kevzara® (sarilumab) est un **anticorps monoclonal humain** dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Kevzara® stipule :

« Kevzara est indiqué **en association au méthotrexate** (MTX) chez les patients adultes atteints de **polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs)**. Kevzara peut être utilisé en **monothérapie** en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

La posologie recommandée de Kevzara est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée.

En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée.

Les différentes formes disponibles sont :

- Kevzara® 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Kevzara® 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
- Kevzara® 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
- Kevzara® 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Kevzara®	
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Infection sévères actives
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	Infections graves (infection chronique ou récidivante, antécédant d'infection grave ou opportuniste, infection à VIH, pathologies sous-jacentes à risque d'infection, antécédent d'exposition à la tuberculose, séjour ou voyage dans des zones endémiques de tuberculose ou d'infections fongiques) Tuberculose Réactivation virale

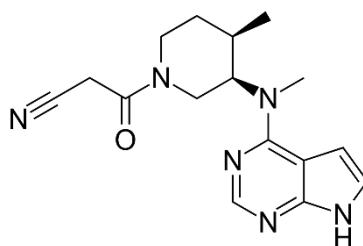
	<p>Modifications des paramètres biologiques (nombre de neutrophiles, nombre de plaquettes, enzymes hépatiques, anomalies lipidiques)</p> <p>Perforations gastrointestinales</p> <p>Affections malignes</p> <p>Réaction d'hypersensibilité</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Vaccinations</p> <p>Risque cardiovasculaire</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Kevzara® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente exige un traitement par sarilumab</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement par Kevzara®, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la patiente</p>
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Neutropénie</p> <p>Infection des voies aériennes supérieures</p> <p>Infection des voies urinaires</p> <p>Rhinopharyngite</p> <p>Herpès buccal</p> <p>Thrombopénie</p> <p>Hypercholestérolémie</p> <p>Hypertriglycéridémie</p> <p>Transaminases augmentées</p> <p>Erythème au site d'injection</p> <p>Prurit au site d'injection</p>

## 5. Les traitements de fond synthétiques – les anti JAK

Les traitements de fond synthétiques, représentés par les anti-JAK, constituent aujourd'hui une alternative intéressante face au DMARDs. Leur principale différenciation provient de leur voie d'administration, *per os*.

### a. Xeljanz® (Résumé des caractéristiques du produit)

Xeljanz® (tofacitinib) est un **immunosuppresseur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK)**.



Tofacitinib – Xeljanz®

#### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Xeljanz® stipule :

« Xeljanz® **en association avec du méthotrexate (MTX)** est indiqué dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux** (DMARDs : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs).

Xeljanz® peut être administré en **monothérapie** en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

#### Posologie et mode d'administrations dans la PR

La dose recommandée est de **5 mg** administrée **deux fois par jour**.

Les différentes formes disponibles sont :

- Xeljanz® 5 mg, comprimé pelliculé
- Xeljanz® 10 mg, comprimé pelliculé

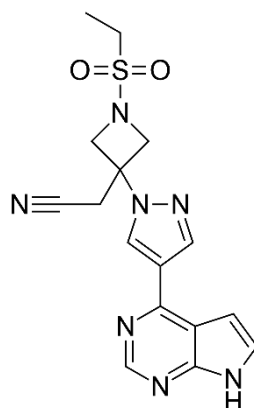
Xeljanz®	
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes Insuffisance hépatique sévère

<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	Association avec d'autres traitement Infections graves Tuberculose Réactivation virale Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives Cancer cutanée non mélanomateux Embolie pulmonaire Pneumonie interstitielle Perforation gastrointestinale Risque cardiovasculaire Elévation des enzymes hépatiques Modification des paramètres biologiques (lymphocytes, neutrophiles, hémoglobine, surveillance des lipides) Vaccinations
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> Par mesure de précaution, l'utilisation de Xeljanz® pendant la grossesse est contre-indiquée Utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec Xeljanz® et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose. <u>Allaitement</u> Par mesure de précaution, l'utilisation de Xeljanz® pendant l'allaitement est contre-indiquée
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	Pneumonie, grippe, zona, infection des voies urinaires sinusite, bronchite, rhinopharyngite, pharyngite Anémie Céphalée Hypertension Toux Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées, gastrite, dyspepsie Eruption cutanée Arthralgie Fièvre, œdème périphérique, fatigue Créatine phosphokinase augmentée



## b. Olumiant® (Résumé des caractéristiques du produit)

Olumiant® (baricitinib) est un **immunosuppresseur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK)**.



Baricitinib – Olumiant®

### Indications

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le RCP de Xeljanz® stipule :

« Olumiant® est indiqué dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond** (DMARDs).

Olumiant® peut être utilisé en **monothérapie** ou en association avec le méthotrexate. »

### Posologie et mode d'administrations dans la PR

La dose recommandée d'Olumiant® est de **4 mg une fois par jour**.

Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes.

Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose.

Les différentes formes disponibles sont :

- Olumiant® 2 mg, comprimé pelliculé
- Olumiant® 4 mg, comprimé pelliculé

<b>Olumiant®</b>	
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Mises en gardes et précautions d'emploi</b>	<p>Infections dont tuberculose</p> <p>Anomalies hématologiques</p> <p>Réactivation virale</p> <p>Vaccination</p> <p>Modification des paramètres lipidiques</p> <p>Élévation des transaminases hépatiques</p> <p>Affections malignes</p> <p>Thromboembolies veineuses</p> <p>Médicaments immunosuppresseurs</p> <p>Hypersensibilité</p>
<b>Grossesse et allaitement</b>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Olumiant® est contre-indiqué pendant la grossesse</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Olumiant® en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.</p>
<b>Effets indésirables fréquents et très fréquents</b>	<p>Infections des voies respiratoires supérieures</p> <p>Hypercholestérolémie</p> <p>Zona, herpès simplex, gastroentérite, infections urinaires, pneumonie</p> <p>Thrombocytose</p> <p>Nausées</p> <p>Élévation des transaminases (ALAT)</p> <p>Éruption cutanée</p>

## 6. Recommandations 2019 de la SFR pour la prise en charge de la PR

Comme nous l'avons vu précédemment, la première recommandation de la SFR pour la prise en charge de la PR concerne le diagnostic (Daïen C et al., 2019).

### Recommandation 1

Le **diagnostic de PR** doit être :

- **Evoqué devant certains signes cliniques** tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds
- **Confirmé le plus tôt possible** (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

### Recommandation 2

Dès que le diagnostic de PR est posé, un **traitement de fond** doit être débuté.

### Recommandation 3

L'objectif du traitement est d'**atteindre et de maintenir la rémission clinique ou au minimum la faible activité**. La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative.

### Recommandation 4

L'**activité de la maladie doit être mesurée** par des critères composites validés, incluant les indices articulaires.

### Recommandation 5

Le **suivi** de la maladie par le rhumatologue doit être **fréquent** (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

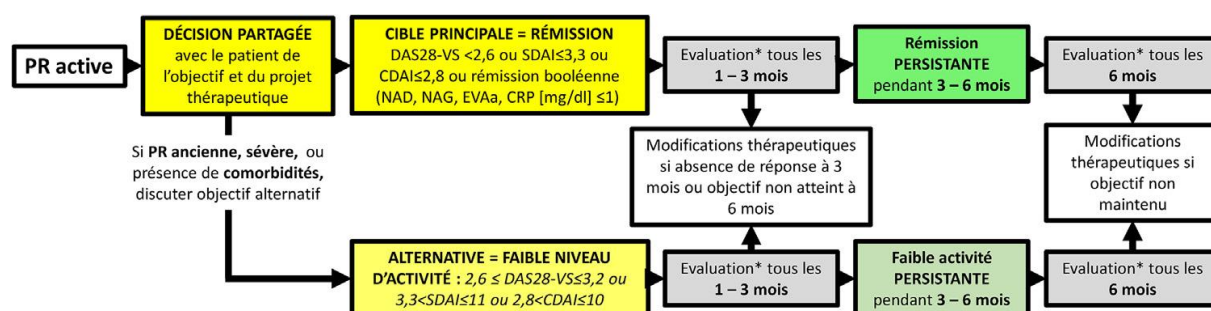


Figure 24 - Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge

Extrait de Daïen C et al. Actualisation des recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

### Recommandation 6

Le **méthotrexate** est le **traitement de fond de première ligne** chez les patients ayant une PR active avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines.

### Recommandation 7

Chez les patients naïfs de traitement de fond, **en cas de contre-indication au méthotrexate** ou d'intolérance précoce, le **léflunomide** ou la **sulfasalazine** sont une alternative thérapeutique.

### Recommandation 8

Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, **une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée** en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. **La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible.**

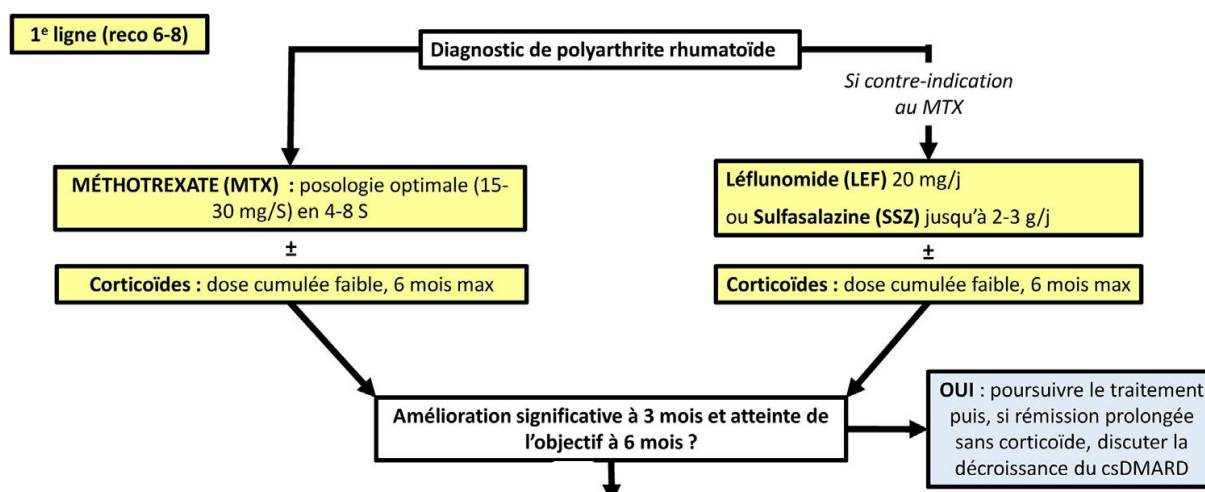


Figure 25 - Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR

Extrait de Daïen C et al. Actualisation des recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

### Recommandation 9

Chez les patients **insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX**, le traitement doit être optimisé. En **présence de facteurs de mauvais pronostic**, l'**addition d'une thérapeutique ciblée** (biologique ou synthétique) peut être proposée : **anti-TNF, abatacept, inhibiteurs de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab**.

En l'**absence de facteurs de mauvais pronostic**, une **rotation pour un autre traitement de fond synthétique conventionnel** ou bien une **association de traitements de fond synthétiques conventionnels** peuvent être proposées ; en cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

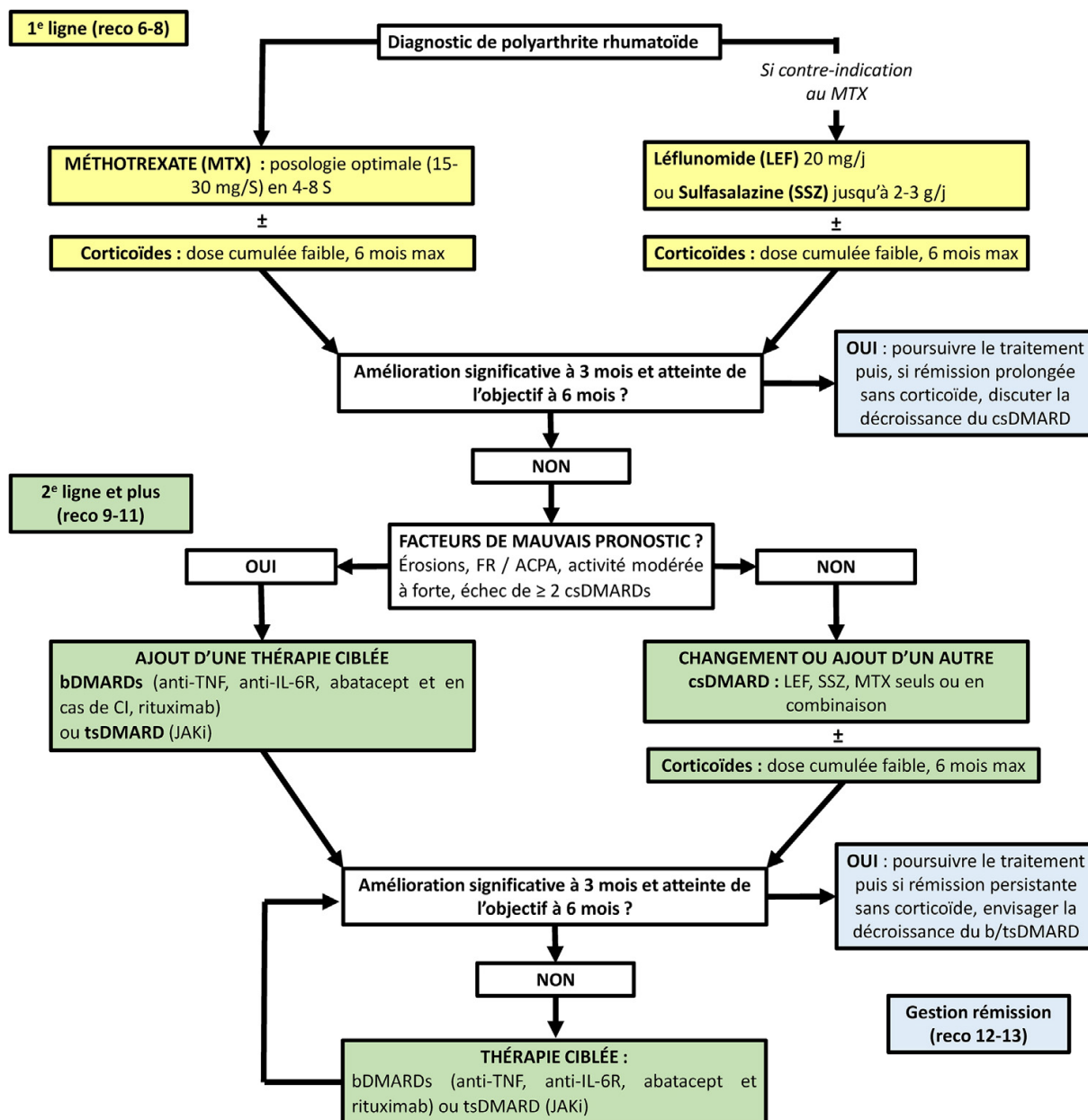


Figure 26 - Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR

Extrait de Daïen C et al. Actualisation des recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

### Recommandation 10

Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement **en association avec le MTX**.

### Recommandation 11

Les patients **en échec d'une première thérapeutique ciblée** (biologique ou synthétique) doivent être traités par une **autre thérapeutique ciblée**. En cas d'échec primaire, un **changement de mode d'action** peut être privilégié.

### Recommandation 12

En cas de **rémission** persistante et **sans corticoïdes**, une **décroissance de la thérapie ciblée** (biologique ou synthétique) doit être envisagée.

### Recommandation 13

En cas de **rémission** persistante prolongée **sans thérapie ciblée et sans corticoïdes**, une **réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques** peut être envisagée.

### Recommandation 14

Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent **intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie** comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements, l'adhésion et l'avis du patient.

### Recommandation 15

Un dépistage et une évaluation périodique des **comorbidités**, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. La prise en charge doit être associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée...) et à la mise à jour des vaccinations.

C'est donc considérant cette dernière recommandations que le **dépistage et la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses associées à la polyarthrite rhumatoïde** prend aujourd'hui tout son sens dans le parcours de soin du patient atteint de PR.

## IV. Les pneumopathies interstitielles diffuses

La Polyarthrite Rhumatoïde n'arrive jamais seule. C'est en ce sens que le dépistage et la prise en charge des manifestations extra-articulaires sont essentiels, à l'image des Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PR-PID), pathologies les plus fréquentes associées à la PR.

Les PR-PID suscitent aujourd'hui un intérêt scientifique de plus en plus fort, en particulier dû à leur fréquence sous-estimée en raison d'un diagnostic complexe et à la morbi-mortalité élevée qu'elles induisent.

### 1. Epidémiologie

#### a. Prévalence

Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations extra-articulaires touchent un nombre important de patients atteints de PR. Les données les plus récentes estiment à plus de 50%, en moyenne, le nombre de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde également concerné par une ou des MEAs. Ce taux monterait même jusqu'à 73% lorsqu'on s'intéresse aux MEAs pulmonaires.

La prévalence des Pneumopathies Interstitielles Diffuses associées à la Polyarthrite Rhumatoïde a longtemps été sous-estimée en raison de la forte proportion des formes asymptomatiques. Le développement d'outils de diagnostic nouveaux, que nous aborderont par la suite, a cependant permis de réévaluer cette prévalence et on estime aujourd'hui que les PID seraient présentes chez environ 30% des patients atteints de PR. Certains travaux de recherche annoncent même une prévalence de 50 à 60%.

Toutefois l'exacte prévalence des PR-PID reste difficile à déterminer puisqu'elle reste fonction des outils de diagnostic utilisés et des populations étudiées. En règle générale, parmi les patients atteints de PR et souffrant de PID, trois-quarts de ces derniers présentent une forme asymptomatique. Considérant ces données nous nous accorderons, pour la suite de notre exposé, sur ces deux chiffres :

- **30% de formes asymptomatiques ou infracliniques**
- **10% de formes symptomatiques ou cliniques**
- 

Les PR-PID sont dites **symptomatiques** lorsque les patients atteints de PR présentent une **dyspnée**, une **toux sèche** et des **râles crépitants** à l'auscultation.

A noter : les râles crépitants ou crépitants sont des bruits issus de l'appareil respiratoire au moment de l'inspiration et qui évoquent le bruit du velcro, du sel dans le feu ou de pas dans la neige fraîche.

A l'inverse de la tendance à la baisse observée sur les autres MEAs, la prévalence des PR-PID semble aujourd'hui stable, voire en légère hausse. Si cette situation pourrait être la conséquence d'iatrogénies médicamenteuses causées par les nouvelles molécules utilisées dans le traitement de la PR, dont les biothérapies, il convient de

noter également l'usage de plus en plus fréquent et consensuel d'outils diagnostiques sensibles tels que la TDM-HR (Tomodensitométrie Haute Résolution) et la réalisation d'EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires) (Juge PA, Dieudé P, 2017, 2018 ; Natalini J, et al., 2017 ; Dellaripa P, 2018).

## b. Mortalité

Comme vu précédemment, l'arrivée de nouvelles alternatives thérapeutiques pour la prise en charge de la PR, dont les biothérapies, a entraîné une diminution de la mortalité des patients atteints ces dernières années.

Toutefois, cette mortalité reste élevée chez les patients présentant des MEAs telles que les **maladies cardiovasculaires** ou les **pneumopathies interstitielles diffuses**. Ces deux dernières sont d'ailleurs les **premières causes de mortalité prématurée chez les patients atteints de PR**.

On note ainsi que la **mortalité des patients atteints de PR-PID est doublée à 5 ans**, par comparaison à la population de patients atteints de PR seule, passant de 18,2% (IC 95% ; 17,3% à 19,1%) à 39,0% (IC 95% ; 34,4% à 43,5%).

Cette observation est issue d'une étude nationale prospective réalisée au Danemark auprès de 679 patients PR-PD et 11 722 patients PR, entre 2004 et 2016, afin de comparer les risques de mortalité entre ces deux groupes de patients.

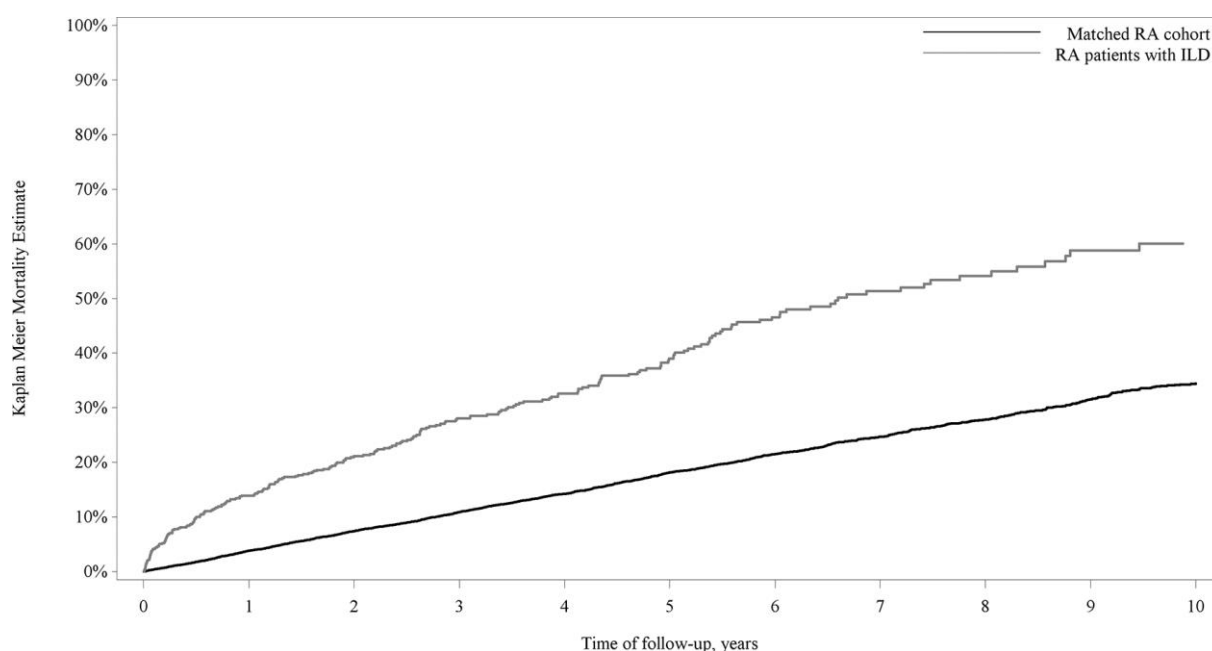


Figure 27 - Courbes de survie des patients PR et PR-ILD, comparées selon la méthode Kaplan-Meier  
Extrait de Hyldgaard C, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality

(Hyldgaard C, et al., 2017 ; Raimundo et al., 2019)



## c. Facteurs de risque

Les cas de PID chez les patients atteints de PR sont le plus souvent détectés assez tardivement, au cours des 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> année après diagnostic initial de Polyarthrite Rhumatoïde. A l'inverse de la PR seule, ils sont plus fréquents chez l'**homme** avec un sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme. L'**âge** élevé et le **tabagisme** sont également d'autres facteurs de risques aujourd'hui identifiés. Les PID surviennent plus fréquemment chez les patients dits immunopositifs, c'est-à-dire étant positifs aux anti-CCP ou **ACPA** et au **Facteur Rhumatoïde** avec des taux généralement élevés.

En plus des facteurs de risques susmentionnés, des facteurs de risques environnementaux, iatrogènes et génétiques ont pu être identifiés (*Hyldgaard C, et al., 2017 ; Juge PA, Dieudé P, 2017*)

### i. Facteurs environnementaux

Si l'on s'intéresse un peu plus aux facteurs de risque environnementaux, il est intéressant de remarquer que la plupart de ces derniers sont inhalés ce qui laisserai penser qu'un **stress de l'épithélium bronchique** puisse constituer une des voies physiopathogéniques des PID.

Parmi ces facteurs de risque environnementaux des PID dans la population générale nous noterons notamment :

- Le tabac
- La silice
- L'exposition aux poussières de textile

Seul le **tabac** au-delà de **20 paquets-années** constitue aujourd'hui un facteur de risque de survenue de PID au cours d'une PR, avec un surrisque évalué à 3,8 pour un nombre de paquets-années supérieur à 25 (*Juge PA, Dieudé P, 2018*).

### ii. Facteurs de risques iatrogènes

#### Méthotrexate

Bien que de rares cas de pneumopathies aiguës d'hypersensibilité aient été imputés au méthotrexate, aucune étude n'incrimine aujourd'hui le méthotrexate comme facteur de risque iatrogène de survenue ou de progression des PID au cours d'une PR.

Ce n'est qu'en cas de PID très évoluées sur un poumon déjà très atteint que l'utilisation du méthotrexate sera contre-indiquée.

Ainsi, nous retiendrons pour la suite de notre exposé que le diagnostic d'une PID au cours d'une PR n'est généralement par une contre-indication à l'utilisation du méthotrexate, ni à une interruption de traitement, sauf

dans de rares cas pour lesquels le risque de survenue d'une pneumopathie d'hypersensibilité au méthotrexate n'est pas acceptable.

#### Léflunomide

Dans le cas du léflunomide également, quelques descriptions de pneumopathies aiguës immunoallergiques ont été observées, principalement par des équipes de recherche japonaises. Ce dernier aspect laisserait suggérer la présence d'un terrain génétique particulier favorisant la survenue d'une pneumopathie iatrogène sous léflunomide.

#### Anti TNF

Les biothérapies anti TNF alpha sont suspectées d'être un facteur de risque de survenue et d'aggravation des PID par effet de classe.

Dans une étude espagnole rétrospective de 122 cas de PR-PID liées à l'administration d'un anti TNF, le taux de mortalité était relativement élevé, de 30 % pour les cas supposés de PID *de novo* à 60 % en cas de PID pré-existante.

Il est néanmoins important de souligner qu'il n'existe aucun signal d'alerte d'un éventuel surrisque de PID au cours d'une PR traitée par traitement anti-TNF, même en tenant compte de la forte prévalence des PID asymptomatiques et du volume considérable de patients traités, remettant ainsi en cause les résultats précédemment évoqués.

#### Rituximab

Plusieurs cas d'une forme particulière de PID, la pneumopathie organisée (PO), ont été rapportés avec le rituximab. Cette pneumopathie a été principalement décrite au cours du traitement des lymphomes, 3 mois après la perfusion et surtout après une 4<sup>ème</sup> cure. Il est important de noter que son évolution est favorable sous corticothérapie.

A noter : Plusieurs publications suggèrent l'implication d'autres biothérapies dans la survenue et/ou l'exacerbation des PR-PID. Cependant, en l'absence d'études contrôlées ou encore de phase IV, il est impossible de conclure à l'effet d'une molécule en particulier.

### **iii. Facteurs de risques génétiques**

À ce jour, peu d'études se sont intéressées aux facteurs génétiques impliqués dans la PR-PID. Une équipe japonaise a analysé le locus HLA de classe 2 et a mis en évidence une association entre PR-PID et certains allèles **HLA-DRB1**.

Cependant, avant de conclure au rôle du locus HLA-DRB1 dans le risque de survenue de la PD au cours de la PR, ces résultats doivent être répliqués dans différentes populations, notamment d'origine ethnique distincte.

Devant les caractéristiques communes entre la PR-PID et la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI), il semble légitime d'émettre l'hypothèse de facteurs de risque génétiques partagés. Cette hypothèse a récemment été confirmée dans une étude française multicentrique comparant 101 patients atteints de PR-PID à 1010 témoins sains.

Plus récemment, un variant du promoteur de **MUC5B**, rs35705950, principal facteur de susceptibilité génétique à la FPI a également été trouvé associé à la PR-PID. L'ensemble de ces données, confirment l'existence d'un fond génétique partagé, suggérant des voies physiopathogéniques communes entre la FPI et la PR-PID (*Juge PA, Dieudé P, 2017, 2018*).

## 2. Physiopathologie

### a. Le poumon : à l'origine des PR-PID

A ce jour, les mécanismes physiopathologiques liés à l'émergence des PR-PID ne sont pas bien connus. Plusieurs faisceaux de preuves semblent désigner le **poumon** comme organe potentiellement impliqué dans ce processus physiopathogéniques.

- ✓ Une positivité très précoce des **ACPA**, jusqu'à 15 ans avant l'apparition des premières manifestations articulaires liées à la PR, serait le signe de l'intervention d'un ou plusieurs **facteurs environnementaux**.
- ✓ La présence dans le tissu pulmonaire d'une enzyme spécifique assurant la citrullination, la **Peptidyl Arginine Déiminase 2** (PAD2), l'augmentation de son expression, de son activité et de la citrullination qui en découle chez les sujets fumeurs, suggèrent que la muqueuse bronchique pourrait être un des points de départ l'**immunité dirigée contre les peptides citrullinés**.
- ✓ Enfin, la muqueuse bronchique contient des follicules lymphoïdes tertiaires ou **Bronchial Associated Lymphoid Tissue** (BALT) dont le nombre est augmenté chez les sujets fumeurs et pour lesquels il a été démontré qu'il existait une production locale d'ACPA et de **FR**.

Il est important de noter que d'autres facteurs environnementaux inhalés, comme la **silice** minérale, sont impliqués dans les processus d'immunisation contre les peptides citrullinés. Le caractère inhalé de ces facteurs de risques environnementaux suggère ici encore un rôle prépondérant de la muqueuse bronchique dans la physiopathologie des PR-PID.

#### i. La pathogénicité des ACPA

Le rôle exact des ACPA dans la physiopathogénie de PR-PID n'est pas clairement établi. Très récemment, une étude est venue renforcer l'hypothèse d'un possible rôle des ACPA dans la survenue de lésions pulmonaires interstitielles, ce même en l'absence de manifestations articulaires.

Dans cette étude, les auteurs ont notamment caractérisé les patients inclus pour leurs statuts FR et ACPA, montrant que la présence d'une auto-immunité spécifique de la PR (i.e. positivité FR et/ou ACPA) constituait un surrisque de développer une PID asymptomatique, notamment chez les patients fumeurs (*Juge PA, Dieudé P, 2017, 2018*).

## **b. Des facteurs génétiques et environnementaux à la fibrose**

Aujourd'hui, l'ensemble des travaux de recherche s'accordent sur le fait que les PR-PD résulteraient d'un processus pathogène dans lequel des anomalies pulmonaires interstitielles déclencheraient une réponse immunitaire contre la présence de protéines modifiées, i.e. les protéines citrullinées.

Ainsi, comme abordé précédemment, un **terrain génétique** caractéristique associé à des **facteurs environnementaux** délétères comme le tabac, les poussières ou encore la silice entraîneraient un **stress oxydatif**.

Ce dernier, conjointement aux modifications protéiques post-transcriptionnelles elles-mêmes responsables de la production d'ACPA, entraînerait une **réponse auto-immune** médiée par les lymphocytes T et déclenchant une **inflammation** au niveau du poumon. Cette inflammation serait notamment caractérisée par la libération de cytokines, chimiokines et facteur de croissance.

En parallèle de cette inflammation, les cytokines libérées (IL-4, IL-13 et TGF- $\beta$ ) favoriseraient également la différenciation et la libération de **fibroblastes** à l'origine d'une **fibrose pulmonaire**.

Dans le même temps, les MMP issues de l'**épithélium bronchique endommagé** participeraient également au recrutement de cytokines, contribuant ainsi à la cascade inflammatoire à l'émergence d'une fibrose locale pulmonaire.

Enfin, l'**angiogenèse** jouerait également un rôle ce processus physiopathologique, en intervenant là aussi sur l'inflammation et la fibrose.

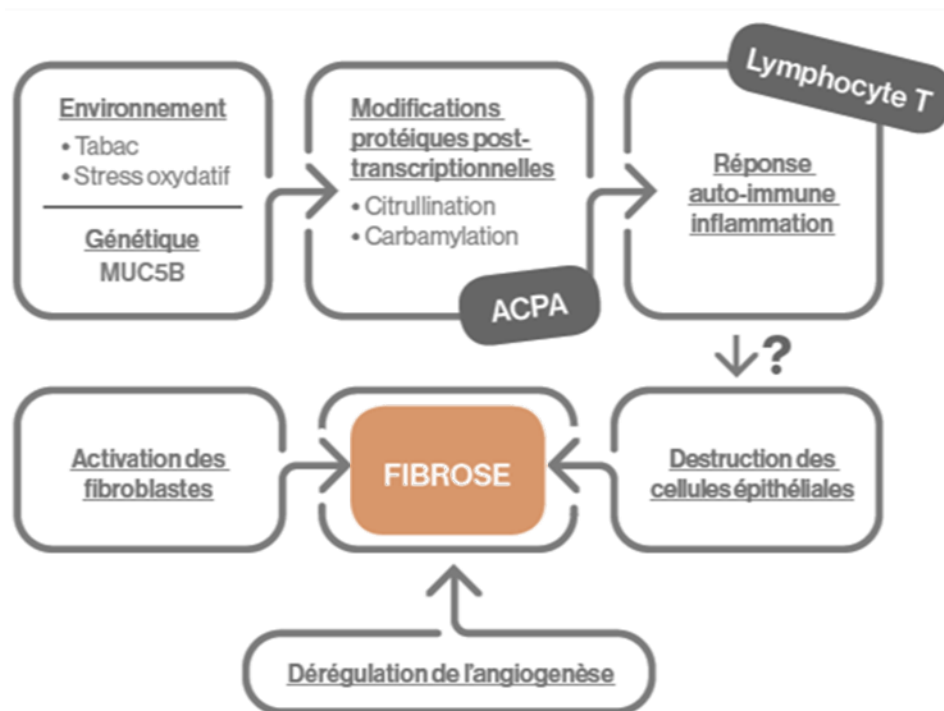


Figure 28 - Physiopathologie des PR-PID, schéma adapté de Brito Y. et al. 2017

En résumé, des facteurs environnementaux inhalés, dont le tabac, ainsi que de facteurs génétiques sont impliqués dans les processus d'immunisation contre les peptides citrullinés, avec la notion de production locale d'une auto-immunité spécifique, laquelle constitue un facteur de risque de survenue de PR-PID (Brito Y, et al., 2017).

### 3. Diagnostic et suivi

#### a. Diagnostic

##### i. Données d'imagerie (TDM-HR)

Bien que nous puissions penser que la biopsie du parenchyme pulmonaire puisse fournir des informations intéressantes sur la physiopathologie de la PID, elle ne constitue pas, à ce jour, un examen systématique. En effet, la stratégie diagnostique et thérapeutique est orientée à partir de l'aspect à l'imagerie **TDM-HR** et des résultats des **EFR**.

Aujourd'hui, il est admis que la **TDM-HR** constitue l'**examen de référence** pour faire le diagnostic de PID, mais aussi classer l'atteinte interstitielle en **PIC** (Pneumopathie Interstitielle Commune) ou **PINS** (Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique). Cette classification importante permet de conditionner le pronostic de la maladie pulmonaire.

A noter : si la TDM-HR est l'examen de référence pour le diagnostic des PR-PID, elle ne fait pour autant pas partie des examens indiqués de façon systématique chez les patients ne présentant pas de signes fonctionnels pulmonaires. Aussi, compte-tenu du nombre important de patients asymptomatiques, de l'impact potentiel des

traitements utilisés dans la PR sur l'évolution de la PID et de la mauvaise sensibilité de la radiographie thoracique, la place de la TDM-HR devra probablement être réévaluée dans les années à venir.

#### La Pneumopathie Interstitielle Commune

L'aspect de PIC est caractérisé par l'association de réticulations avec des **bronchectasies par traction** et d'opacités dites en **rayons de miel**, de localisation préférentiellement **sous-pleurale et basale**.

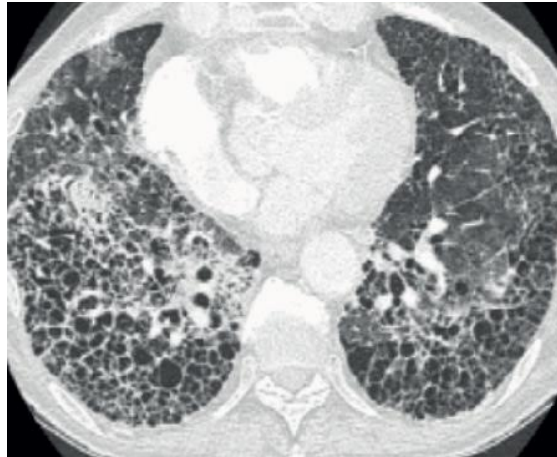


Figure 29 - PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune ; aspect fibrosant, réticulation en rayon de miel

L'aspect de PIC correspond à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et sa prévalence au cours de la PR est beaucoup plus importante que celle observée dans d'autres connectivites. Un aspect de PIC représente un **facteur de très mauvais pronostic** (surrisque de mortalité comparé à la PINS).

#### La Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

La PINS est caractérisée par des opacités en **verre dépoli**, parfois associées à des **réticulations** et prédominant aux **bases**.

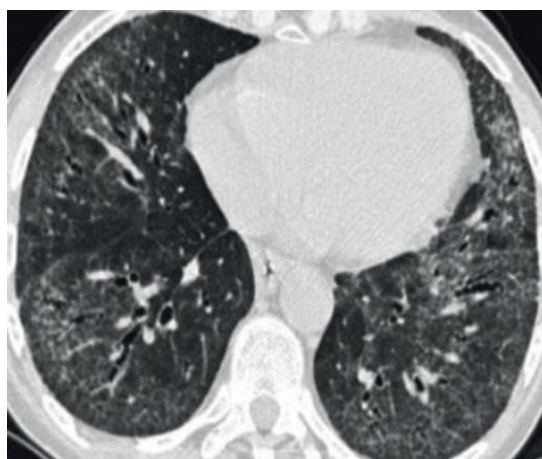


Figure 30 - PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; opacités en verre dépoli

A noter : fréquemment, l'aspect TDM ne permet pas de classer la PID. Cet aspect dit indéterminé est alors associé à un pronostic intermédiaire en termes de survie, entre celui des PIC et celui des PINS.

## ii. Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR)

Après diagnostic des PR-PID, les EFR permettent d'**évaluer l'impact de la PID sur les fonctions respiratoires**. Les EFR permettent d'évaluer l'atteinte pulmonaire sur la Capacité Vitale Forcée (CVF) et la capacité de transfert du CO.

Ainsi, dans une étude américaine, une diminution de la CVF de 10 % était associée à une surmortalité chez les patients atteints de PR-PID (Juge PA, Dieudé P, 2017, 2018).

## b. Suivi

Si le suivi des patients présentant une PR-PID n'est pas clairement établi, les pneumologues proposent une **réalisation d'EFR tous les 6 mois** permettant une surveillance régulière de l'évolution de la fonction respiratoire.

# V. Prise en charge thérapeutique des PR-PID

Comme nous l'avons vu tout au long de cet écrit, le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge des comorbidités liées à la PR constitue aujourd'hui un enjeux médical primordial dans le parcours de soin de chaque patient. Ainsi, les recommandations nationales, européennes et internationales ont d'ores et déjà intégré ces bonnes pratiques dans leur guideline.

## a. Recommandations

### i. Nationale : Société Française de Rhumatologie 2019

#### Recommandation 15

Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. La prise en charge doit être associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée...) et à la mise à jour des vaccinations (*Daïen C et al., 2019*).

### ii. Européenne : EUropean League Against Rheumatism 2016

#### Recommandation 5

Le choix des critères d'évaluation de la maladie et la mesure de son activité doivent être influencés par les comorbidités, les facteurs de risques liés aux patients et ceux liés aux traitements (*Smolen JS, et al., 2016*).

### iii. Internationale : American College of Rheumatology 2015

Les choix thérapeutiques devraient être guidés par une réflexion commune entre praticiens et patients en prenant en compte [...] les comorbidités (*Singh JA, et al., 2016*).

## b. Les traitements disponibles

À ce jour, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé permettant d'émettre des recommandations quant à l'utilisation préférentielle d'un traitement spécifique ou encore une stratégie thérapeutique optimale dans la prise en charge des PR-PID (*Juge PA, Dieudé P, 2018*).

### i. Corticothérapie et agent immunosuppresseur

Actuellement, une corticothérapie générale associée à un agent immunosuppresseur reste l'un des traitements de référence.

La PIC, dont la physiopathogénie relève d'une fibrose peu voire pas inflammatoire répondra moins à tout traitement **immunosuppresseur** (dont la **corticothérapie**) en comparaison à la **PINS**. Ainsi, les corticostéroïdes doivent essentiellement être envisagés lors du traitement de la PINS ou encore de la pneumopathie organisée.

D'autre part, une revue de 125 cas de PID a mis en évidence que la prise de **mycophénolate mofétil** était associée à une nette **amélioration** des EFR chez les patients **non-PIC** et à leur **stabilisation** dans le groupe **PIC**.

#### **Le saviez-vous ?**

Parmi les agents immunosuppresseurs les plus connus nous trouvons notamment :

- Les glucocorticoïdes
- Les cytostatiques (dont agents alkylants et antimétabolites (i.e. MTX, azathioprine))
- Les anticorps (polyclonaux ou monoclonaux)
- Les médicaments agissant sur les immunophilines (ciclosporine A, tacrolimus, sirolimus)
- Interférons
- Opioïdes
- Médicaments liant le TNF
- Acide mycophénolique

(*Juge PA, Dieudé P, 2018*)



## ii. Méthotrexate

Une récente étude mexicaine, incluant 78 patients atteints de PR-PID, a permis d'observer une **meilleure survie** chez les patients traités par **MTX**. Des résultats similaires étaient retrouvés par une étude coréenne incluant 64 patients présentant une PR-PID (*Juge PA, Dieudé P, 2018*).

## iii. Ofev® (Résumé des caractéristiques du produit)

Ofev® (nintédanib) est un **agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase**, de faible poids moléculaire.

Il se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de certaines kinases (Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src) et CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor)).

Cette liaison bloque ainsi les cascades de signalisation intracellulaire intervenant dans la pathogenèse du remodelage du tissu fibrotique dans les pneumopathies interstitielles.

A ce titre, le nintédanib est ainsi indiqué :

- Chez l'adulte pour le traitement de la **fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)**.
  - Chez l'adulte pour le traitement d'autres **pneumopathies interstitielles diffuses (PID)** fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif
- Chez l'adulte pour le traitement de la **pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)**

## iv. Biothérapies

Il n'existe pas, aujourd'hui, d'étude systématique explorant l'effet potentiel des biothérapies sur des PID asymptomatiques au cours de la PR, ce qui supposerait la réalisation systématique d'une TDM-HR en amont de la décision de prise en charge thérapeutique.

Du fait de l'absence d'étude contrôlée il n'existe pas d'argument pour privilégier une biothérapie versus une autre dans la prise en charge des PR-PID. L'essentiel des connaissances repose, à ce jour, soit sur des observations isolées, soit sur de courtes séries rétrospectives.

Toutefois et récemment, une étude rétrospective espagnole multicentrique incluant 63 patients PR-PID traités par **abatacept** (Orencia®) avec un suivi moyen de  $9,4 \pm 3,2$  mois a mis en évidence une efficacité de l'abatacept avec une **amélioration clinique des PID chez près de 25 % des patients** et une **stabilisation clinique chez environ 66 % des patients**.

Ces résultats encourageant que l'on peut corréler au mécanisme d'action de l'abatacept peuvent nous faire penser à l'intérêt tout particulier que pourrait avoir cette biothérapie dans la prise en charge des PR-PID, en attendant de nouvelles études qui viendraient corroborer cette hypothèse (Juge PA, Dieudé P, 2018).

### c. Orencia®, un mécanisme d'action unique (*Résumé des caractéristiques du produit*)

La plupart des agents biologiques actuellement utilisés dans le traitement de la PR inhibe l'action des cytokines libérées en aval dans le processus pathologique (anti TNF, tocilizumab, Anakinra) ou induit une déplétion en LB (rituximab).

Orencia® est une **protéine de fusion** composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (aussi appelé **CTLA-4**), lié à une **partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1** (IgG1). L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.



Figure 31 - Structure d'Orencia®, schéma adapté du RCP d'Orencia®

Orencia® se lie au **CD80/86** de la **CPA** empêchant ainsi l'interaction du CD80/86 avec le **CD28** des LT. Cette **action unique exercée en amont** de la cascade physiopathologique entraîne une inhibition sélective de l'activation des LT ainsi que des cellules en aval (LB, macrophages), donc une **inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps** caractéristiques de la PR, aussi retrouvés dans le processus physiopathologique des PR-PID.

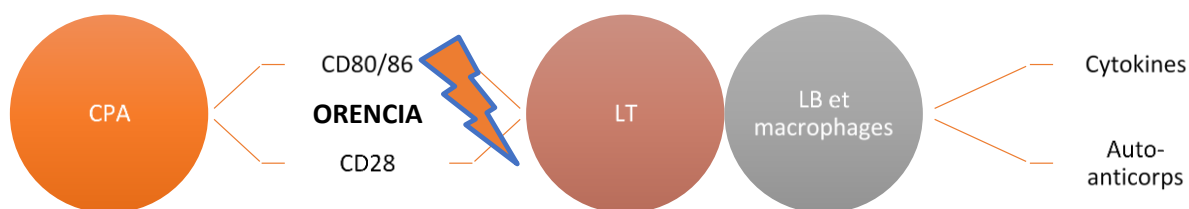


Figure 32 - Mécanisme d'action d'ORENCIA®, schéma adapté du RCP d'Orencia®

## Conclusion

Comme nous venons de le voir, le système immunitaire joue un rôle central de défense contre les agressions extérieures à chaque être humain. Sa défaillance peut être la cause de pathologies auto-immunes dues à une réponse excessive dirigée contre le soi. Différents facteurs sont aujourd'hui mis en cause dans le déclenchement de ces pathologies et une origine génétique, hormonale ou environnementale est de plus en plus pointée du doigt.

Parmi ces pathologie auto-immunes figurent les arthropathies, de types variés : arthrose, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, lupus, spondyloarthrite... La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune, non spécifique d'organe, dont la manifestation la plus fréquente et généralement première est un rhumatisme inflammatoire, fait, elle aussi, partie de ce grand groupe des arthropathies.

Touchant plus de 220 000 patients en France, généralement âgés entre 40 et 60 ans, la polyarthrite rhumatoïde dégrade fortement leur qualité de vie : douleur et perte de mobilité articulaire, fatigue, complications cardiovasculaires, lymphomes, infections graves... Cette dégradation est principalement due aux manifestations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde.

Aussi, un an après le diagnostic que polyarthrite rhumatoïde, environ un patient sur trois voit sa capacité de travail diminuée et 40% ne travaillent plus au bout de 3 ans. 2 patients sur 3 déclarent également rencontrer des difficultés dans leurs activités quotidiennes. La prise en charge de ces patients s'avère donc être un enjeu de santé publique majeur.

C'est pourquoi, depuis le début des années 2000, les efforts de recherches et développement n'ont cessé d'augmenter, afin de garantir aux patients une amélioration de leur qualité de vie, voire, la rémission. Ainsi furent mis sur le marché des traitements novateurs appelés traitements de fond biologiques ou biomédicaments : anti-TNF, modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T, dépléteurs du lymphocyte B, anti IL6/IL6-R et plus récemment anti-JAK.

Toutefois, de nombreuses manifestations extra articulaires sont très souvent retrouvées chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde : cutanées, cardiovasculaires, pulmonaires, neurologiques, hématologiques, osseuses, oculaires... Ces manifestations représentent aujourd'hui une nouvelle étape dans le parcours de soin du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Il ne s'agit en effet plus simplement de la prise en charge de la polyarthrite seule mais bien de la prise en charge de toutes les manifestations liées à la maladie.

C'est dans cette optique que la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses associées à la polyarthrite rhumatoïde s'inscrit. Du fait de leur fréquence largement sous-estimée en raison d'un diagnostic complexe et de leur morbi-mortalité, les PR-PID suscitent un intérêt scientifique grandissant. Près de 3 patients sur 10 atteints de PR souffriraient également de PID ; leur mortalité à 5 ans serait doublée passant de 18,2% à 39,0%.

La prise en charge thérapeutique des PR-PID est donc essentielle chez ces patients. A côté des corticothérapies, autres méthotrexate et nintédanib, une biothérapie semble tirer son épingle du jeu et se positionner comme alternative à privilégier chez notre patient atteint de PR-PID : Oncia® - abatacept. Cette protéine de fusion, modulateur de la co-stimulation du lymphocyte T, entraîne en effet une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps retrouvés dans le processus physiopathologique des PR-PID.

Les travaux de recherche sont importants et l'objectif de rémission complète chez tous les patients atteints de PR-PID est encore loin. Néanmoins, semble aujourd'hui se dessiner une stratégie de prise en charge thérapeutique toujours plus efficace, adaptée, personnalisée.

Au début du XVIII<sup>ème</sup> siècle, Voltaire disait : « Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien. »

Trois siècles plus tard, nous ne pouvons que noter le progrès énorme réalisé dans le secteur de la Santé à travers le monde. L'ensemble des professionnels apportent aujourd'hui leur expertise dans la prise en charge de chaque patient, œuvrant ainsi dans la lutte contre les pandémies mondiales à l'image de la COVID-19 comme dans la lutte contre les maladies orphelines ou se battant encore pour garantir un accès équitable aux soins partout dans le monde.

Le chemin à parcourir reste difficilement qualifiable mais, disons-le : **vivement Demain !**

# Bibliographie

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2003
- Aqca R et al. EULAR recommendations for the cardiovascular risk management in patient with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders : 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
- Barton A, John S, Ollier WER, Silman A, Worthington J. Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001;44:61-5.
- Birrell FN, Isaacs JD. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1195-1205.
- Bouaddi I. et al. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum* 2012;19:19-23.
- Brito Y, et al Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19:79.
- Brochure PReT à destination des Professionnels de Santé. <http://www.polyarthrite-andar.com>
- Callahan LF, Pincus T. A clue from a self-report questionnaire to distinguish rheumatoid arthritis from noninflammatory diffuse musculoskeletal pain. *Arthritis and Rheumatism*. 1990;33:1317-1322.
- Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al, eds. *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2005:1579-1596.
- CIMZIA 200 mg solution pour injection en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.
- Combe B. Polyarthrite rhumatoïde clinique et diagnostic. EMC Elsevier Masson SAS, Paris, Appareil locomoteur 14-220-A-10, 2007
- CORTANCYL 20 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 07 février 2020.
- Daïen C 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(1):8-24.
- David JR, Terhost C. Cell-cell interactions, cytokines, and chemokines in immune response mechanisms. In: Dale DC, Federman DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2004:Part 6, Chapter IV:1-12.
- David JR, Terhost C. Organs and cells of the immune system. In: Dale DC, Federmann DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2003:Par 6, Chapter I:2-9.
- David JR, Terhost C. Organs and cells of the immune system. In: Dale DC, Federmann DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2003:Par 6, Chapter IV:1-12.
- David JR, Terhost C. Cell-cell interactions, cytokines, and chemokines in immune response mechanisms. In: Dale DC, Federman DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2004:Part 6, Chapter IV:1-12.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001;345:340-350.
- Dellaripa P, Interstitial lung disease in the connective tissue disease; a paradigm shift in diagnosis and treatment. *Clinical Immunology* 186 (2018) 71-73.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system (first of two parts). *New England Journal of Medicine*. 2000;343

Delves PJ, Roitt IM. The immune system (second of two parts). *New England Journal of Medicine*. 2000;343

ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

Felson DT. Epidemiology of the rheumatoid diseases. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1-36.

Feuille de route : Evaluation médico-économique des biothérapies dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. HAS 2015

Firestein GS. Rheumatoid synovitis and pannus. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :855-884

Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-361.

Firestein GS. Rheumatoid arthritis. In: Dale DC, Federman DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2004:Part 6, Chapter X:1-17.

Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2005:996-1042.

Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1089-1115.

Fransen J, Creemers MCW, Van Reil PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology*. 2004;43:1252-1255.

Gerlag DM, Tak PP. Synovial fluid analyses, synovial biopsy, and synovial pathology. Dans : Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005:675-691.

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Immunology*. 4<sup>th</sup> ed. New York, NY: WH Freeman and Co; 2000.

Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :765-780.

Hale LP. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1117-1140.

Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2005:1043-1078.

Haynes BF, Fauci AS. Introduction to the immune system. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005:1907-1930.

HUMIRA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

Hylgaard C, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1700-6.

Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology*, 5<sup>th</sup> ed. New York, NY : Garland Publishing ; 2001.

Jasin HE. Mechanisms of tissue damage in rheumatoid arthritis. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1141-1164.

Jean Sibilia, Dominique Wachsman. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. EMC – Appareil locomoteur 2002 :1-16 [Article 14-013-A-40].

*J Morel. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC – Appareil locomoteur 2014 ;9(3)1-10 [Article 14-220-A-15]*

*J. Moel, B. Combe. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. La Lettre du Rhumatologue – n°306 – novembre 2004*

*KEVZARA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.*

*Juge PA, Dieudé P. Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. 2017 ; 84 (4) : 347-51.*

*Juge PA, Dieudé P. Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. 2018;85:153-9.*

*Juge PA et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2209-2219.*

*Khan MA. Clinical feature of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, eds Rheumatology. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Mosby; 2003:1161-1181.*

*Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. New England Journal of Medicine. 2003;349:1907-1915.*

*Lang P. Imaging principles and techniques. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. Rheumatology. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :253-277.*

*Le Loët X. Rhumatisme inflammatoires débutants : démarche diagnostique. La Revue du Praticien, Déc 2005 – 55 – N°19 – 2106-2114.*

*Lioté F. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte : Raccourcir à 3 mois le délai de prise en charge. La Revue du Praticien, Déc 2005 – 55 – N°19 – 2103-2105.*

*Listing J, et al. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology 2013;52:5361*

*MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.*

*Matteson EL. Extra-articular feature of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. Rheumatology. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :781-792.*

*Mayoux-Benhamou MA. Fatigue et polyarthrite rhumatoïde. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique ; vol49, Issue 6, July 2006, pages 301-304*

*Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. Annals of Rheumatoid Diseases. 2001;60:iii37-iii40*

*Menkès C.-J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Editions Masson 2004 – le Quotidien du Médecin. Collection « Consulter Prescrire ».*

*Mercer LK, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. Ann Rheum Dis Published. 2017-211623*

*METOJECT 15 mg/0,30 ml, solution injectable en stylo prérempli - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 07 février 2020.*

*Mills JA. Systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine. 1994;330:1871-1879.*

*Natalini J, et al. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Respiratory Medicine 127 (2017) 1-6.*

NIH. *Understanding the immune system: how it works*. 2004. NIH publication 03-5423:1-57

O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. Dans : Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004:1644-1654.

O'Dell JR. Rheumatoid arthritis : the clinical picture. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1165-1194.

OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

OFEV 100 mg et 150 mg, capsules molles - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 03 avril 2021.

Polyarthrite rhumatoïde : Comprendre et prendre en charge la fatigue de vos patients. <http://www.polyarthrite-andar.com>

Raimundo et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019 Apr;46(4):360-369.

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

Ruddy S. Introduction to the rheumatic diseases. Dans : Dale DC, Federman DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. 2002:2-7.

Shmerling RH, Liang MH. Laboratory assessment. Dans : Klippel JH, ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 11<sup>th</sup> ed. Atlanta, GA: The Arthritis Foundation; 1997:94-97.

Simkin PA. Synovial physiology. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:175-187.

SIMPONI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

Singh JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.

Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.

SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 07 février 2020.

Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :833-841.

Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al., eds. *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland : Mosby ; 2003 :517-530

Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. Imaging of rheumatoid arthritis. Dans : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et Mosby; 2003:801-810.

Tortora et Derrickson. *Principes d'anatomie et physiologie*, 4<sup>e</sup> édition, tirage 2013, de Boeck

Wiik AS, van Venrooij WJ. The use of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in RA. Disponible à l'adresse : <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/1003anticcp>. Consultée le 29 janvier 2019.



Winn Chatham W, Blackburn WD. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. Dans Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1207-1226.

Wise C. Osteoarthritis. In : Dale DC, Federman DD, eds. *WebMD Scientific American Medicine*. New York, NY: WebMD Corporation; 2004:Part 6, Chapter X:1-9

Wooley PH. Animal models of arthritis. In : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, eds. *Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Mosby;2003:825-832.

Woolf AD. Economic burden of rheumatic diseases. Dans : Harris Jr ED, Budd RC, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders; 2005:426-434

XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 14 février 2020.

Zvaifler NJ, Corr M. The evaluation and treatment of rheumatoid arthritis. Dans : Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1249-1261.

# Annexes

## INDICE FONCTIONNEL : HAQ

### (Health Assessment Questionnaire)

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement, soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
<b>Préhension</b>				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

**Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :**

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

**Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :**

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

**Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :**

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	

**Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :**

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

---

**Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

**Références bibliographiques :**

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

## **Prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses associées à la polyarthrite rhumatoïde**

### **RÉSUMÉ**

Le système immunitaire joue un rôle central de défense contre les agressions extérieures à chaque être humain. Sa défaillance peut être la cause de pathologies auto-immunes dues à une réponse excessive dirigée contre le soi. Différents facteurs sont aujourd'hui mis en cause dans le déclenchement de ces pathologies et une origine génétique, hormonale ou environnementale est de plus en plus pointée du doigt.

La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune, non spécifique d'organe, dont la manifestation la plus fréquente et généralement première est un rhumatisme inflammatoire, fait partie des arthropathies le plus fréquemment rencontrées. La prise en charge des patients atteints de PR s'avère donc être un enjeu de santé publique majeur.

C'est pourquoi, depuis le début des années 2000, les efforts de recherches et développement n'ont cessé d'augmenter, afin de garantir aux patients une amélioration de leur qualité de vie, voire, la rémission. Toutefois, de nombreuses manifestations extra articulaire sont très souvent retrouvées chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

C'est dans cette optique que la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses associées à la polyarthrite rhumatoïde s'inscrit. Du fait de leur fréquence largement sous-estimée en raison d'un diagnostic complexe et de leur morbi-mortalité, les PR-PID suscite un intérêt scientifique grandissant.

**Mots-clés :** auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme, arthropathies, extra-articulaire, pneumopathies interstitielles diffuse, prise en charge, santé publique

## **Management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease**

### **ABSTRACT**

The immune system plays a central role in defence against external attacks for every human being. Its failure can be the cause of autoimmune pathologies due to an excessive response directed against the self. Various factors are now blamed in the triggering of these pathologies and a genetic, hormonal, or environmental origin is increasingly pointed out.

Rheumatoid arthritis, an autoimmune, non-organ specific disease, the most common and usually first manifestation of which is inflammatory rheumatism, is one of the most common arthropathies encountered. The management of patients with RA is therefore proving to be a major public health issue.

Therefore, since the beginning of the 2000s, research and development efforts have continued to increase, to guarantee patients an improvement in their quality of life, and even remission. However, many extra-articular manifestations are very often found in patients with rheumatoid arthritis.

It is in this perspective that the management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease fits. Because of their largely underestimated frequency due to a complex diagnosis and their morbidity and mortality, PR-PID is arousing growing scientific interest.

**Keywords:** autoimmune, rheumatoid arthritis, rheumatism, arthropathies, extra-articular, interstitial lung disease, management, public health