

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Aperçu et comparaison des traitements conventionnels et biologiques disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

Croibien, Marie-Eve

*Award date:*  
2022

*Awarding institution:*  
Universite de Namur  
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Aperçu et comparaison des traitements conventionnels et biologiques disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

Auteur : Croibien Marie-Eve

Promoteur(s) : Dr Blondiaux Gilles

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

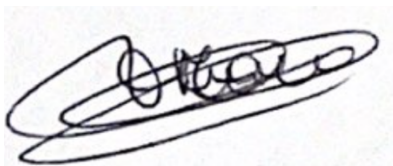
### **ATTESTATION DE NON-PLAGIAT**

Je soussignée Croibien Marie-Eve déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris 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 intitulé : Aperçu et comparaison des traitements conventionnels et biologiques disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Grand-Leez, le 30/01/2022.

Signature de l'Etudiant,



## Remerciements

Par la présente, je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de mon parcours universitaire ainsi que celles qui m'ont accompagnée lors de la rédaction de ce mémoire.

Tout d'abord, je remercie mon promoteur le Dr. Gilles Blondiaux, rhumatologue, pour son aide, ses conseils avisés et précieux, pour sa disponibilité et surtout pour le temps qu'il m'a consacré. Il a fait preuve d'un réel professionnalisme dans son rôle de promoteur.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et assistants de l'Université de Namur pour l'enseignement de qualité, dispensé lors du Bachelier ainsi que du Master, qui m'ont appris et permis de développer des connaissances et un esprit critique nécessaire à la rédaction de ce travail. Un petit mot pour témoigner ma reconnaissance à Monsieur Siriez pour sa gentillesse et sa disponibilité et ce quelle que soit l'heure.

Merci aussi à mon lecteur/ma lectrice Madame ou Monsieur, pour le temps consacré à cette tâche.

Je n'oublie pas mes parents, Bruno et Alexandra, qui ont toujours été là pour m'encourager et me motiver tout au long de mon parcours et qui ont fait de moi l'étudiante déterminée que je suis aujourd'hui.

Comment ne pas parler ici de mon parrain, de mes grands-parents et du soutien et de l'amour inconditionnel qu'ils m'ont apportés. Mon papy pour les nombreux trajets effectués pour me conduire à mes TPs ou aux examens et à toi Mamy qui a relu et corrigé avec attention l'ensemble de mes travaux réalisés durant mes études qui se terminent par la lecture et la correction de ce mémoire. C'est toi aussi qui m'a inspiré ce sujet, j'espère que tu en as appris davantage sur la maladie dont tu souffres. Je te dédie ce mémoire. Merci à vous.

Et enfin, je termine en remerciant mon binôme, durant ces 5 années, Eve Dewez. Nous sommes passées du rire aux larmes, nous nous sommes plusieurs fois éclairées notre lanterne respective mais ce que nous retiendrons en particulier ce sont nos nombreux moments de joie et surtout que "nous y sommes arrivées".

# Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	3
I. Introduction	5
A. Physiopathologie	5
B. Symptômes	9
C. Épidémiologie	11
D. Facteurs de risque et de protection	11
E. Méthodes de diagnostic	14
II. Prise en charge de la maladie : les traitements	17
A. Les traitements non-médicamenteux	17
B. Les traitements symptomatiques	19
❖ Les AINS	19
❖ Les glucocorticoïdes	20
C. Les traitements de fond classiques	21
❖ Le méthotrexate	22
❖ Le léflunomide	24
❖ La sulfasalazine	25
❖ Les antipaludéens de synthèse	25
❖ Les immunosuppresseurs	26
D. Les traitements de fond biologiques	26
❖ Les agents anti-TNF	27
❖ L'abatacept	30
❖ Le rituximab	32
❖ Les antagonistes de l'interleukine 6	34
❖ Les inhibiteurs des janus kinases	37
III. Discussion	39
A. Comparaison selon le mode d'action	39
B. Comparaison des traitements selon le coût	41
C. Comparaison selon l'efficacité	43
IV. Conclusion	47
V. Bibliographie	49
VI. Démarche de recherche bibliographique	53
VII. Annexes	55
❖ Annexe 1 : The Stanford Health Assessment Questionnaire	55

## Liste des abréviations

ACPA = Anti-CCP	Anti Citrullinated Peptides Antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptides
COX	Cyclooxygénase
CPA	Cellule présentatrice d'antigènes
CRP	Protéine C réactive
DAS	Disease activity score
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
ELISA	Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
EULAR	European League Against Rhumatism
FR	Facteur rhumatoïde
GMCSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HAHA	Human Anti-Human Antibody
HAMA	Human Anti-Mouse Antibody
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAM-1	Molécules d'adhésion intercellulaire-1
IL	Interleukine
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IV	Intraveineuse
JAK	Janus kinases
LEF	Léflunomide
MTX	Méthotrexate
NF-kB	Nuclear Factor-kappaB
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	Peptidylarginine désiminases

PR	Polyarthrite rhumatoïde
RANKL	Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand
SAR	Sarilumab
SC	Sous-cutanée
SF	Syndrome de Felty
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TCZ	Tocilizumab
TGF	Transforming Growth Factor
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
VCAM-1	Molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

# I. Introduction

## A. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique possédant une physiopathologie complexe mais relativement bien élucidée. C'est d'ailleurs la connaissance de cette physiopathologie qui a permis le développement et la découverte de traitements plus ciblés. Lorsque les facteurs hormonaux, génétiques, environnementaux, ... responsables du déclenchement de la maladie sont associés, ils engendrent une réaction immunitaire incontrôlée. Dans la physiopathologie de la PR, il y a à la fois un volet qui concerne l'immunité innée avec par exemple les cytokines, le complément, ... et un autre volet propre à l'immunité acquise avec notamment les lymphocytes B et T. Trois phases décrivent généralement la physiopathologie : la phase de déclenchement, la phase d'inflammation de la membrane synoviale et la phase de destruction articulaire. (Ghozlani et al., 2012)

Dans la PR, se produit au sein de l'articulation, une rupture de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF  $\alpha$ , IL1, IL6, ...) en excès et les cytokines anti-inflammatoires en déficit. Les cytokines sont des messagers utilisés lors de la communication intercellulaire. En excès, elles sont à l'origine de différents processus tels que l'inflammation, la prolifération synoviale et la destruction du cartilage. Au niveau de la membrane synoviale, d'autres cytokines favorisent l'angiogénèse nécessaire au recrutement des lymphocytes, des macrophages et des polynucléaires neutrophiles et d'autres encore entraînent la prolifération cellulaire notamment le vascular endothelial growth factor (VEGF) et le transforming growth factor (TGF)  $\beta$ . On comprend dès lors que ces différentes cytokines ainsi que leurs récepteurs constituent des cibles intéressantes pour les traitements de la PR. (Ghozlani et al., 2012)

Le mécanisme à l'origine du déclenchement de la phase d'initiation reste à ce jour inconnu. Mais il pourrait être dû à une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus qui n'est pas encore déterminé. Il y aurait alors augmentation locale de monocytes et de macrophages produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) et l'IL-6. (Pillon et Michiels, 2013)

La réaction inflammatoire de la PR se produit au niveau de la membrane synoviale qui se voit épaissie par la multiplication anormale de cellules telles que des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des lymphocytes B et des macrophages. Cette multiplication anormale a pour



origine une anomalie au niveau de l'immunité cellulaire. La maladie se caractérise également par une prolifération élevée de néo-vaisseaux. Une analyse du liquide synovial va, quant à elle, permettre de différencier la PR des autres formes d'arthrites. En effet, lors d'une poussée de PR le liquide synovial est trouble, jaune, stérile et dépourvu de cristaux. Il contient aussi principalement des polynucléaires neutrophiles mais parfois aussi des lymphocytes ou d'autres cellules mononucléaires. (Morel et Combe, 2008)

Les macrophages sont responsables de la phase d'inflammation. En effet, le TNF  $\alpha$  sécrété par les macrophages entraîne une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. De même les cytokines qui possèdent une activité chimiotactique favorisent le recrutement des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles. Les macrophages présentent aussi des peptides antigéniques aux lymphocytes T qui vont être activés. Il y a ensuite une amplification de l'inflammation locale par les lymphocytes T CD4 + et une augmentation de la libération de médiateurs inflammatoires, ce qui entraîne des dommages tissulaires.

Une quantité élevée de polynucléaires neutrophiles, environ 60% des globules blancs en présence, se trouvent dans le liquide synovial des patients souffrant de la PR. Ces polynucléaires neutrophiles produisent notamment des médiateurs de l'inflammation, comme les dérivés de l'acide arachidonique qui ont pour conséquence un renforcement de la réponse inflammatoire.

La phase de destruction articulaire résulte de l'action des cytokines et de la prolifération pseudotumorale de tissu synovial (pannus rhumatoïde). Les synoviocytes et les chondrocytes libèrent des médiateurs ainsi que des facteurs comme de la collagénase, des métalloprotéinases ou encore de la stromélysine, qui participent à la destruction du cartilage mais aussi de la capsule articulaire et des ligaments. Il y a une concentration élevée de receptor activator of NF-kB ligand (RANKL) dans le liquide synovial des patients souffrant de la PR. C'est une cytokine retrouvée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, des lymphocytes activés et des cellules endothéliales qui est régulée par des cytokines comme l'IL6 ou encore le TNF  $\alpha$  par exemple. Lorsque RANKL se lie à son récepteur membranaire RANK au niveau des préostéoclastes, cela entraîne la différenciation et l'activation des ostéoclastes qui détériorent la substance osseuse. (Ghozlani et al., 2012)

La PR est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR), d'anticorps protéines citrullinés (ACPA), d'anti-vimentines peptides et d'anti-carbamyl peptides. (Ghozlani et al., 2012)

Le FR est un anticorps polyclonal anti-IgG dont le nom provient de son titre élevé dans la PR (75 à 85%). Le FR reconnaît des déterminants qui sont situés sur les parties constantes de l'IgG et son dosage est utile pour le diagnostic de la PR. Cependant, il peut également être détecté dans de nombreuses autres maladies non rhumatismales comme les infections chroniques, l'hépatite, l'endocardite, ... ce sont des maladies qui induisent une stimulation du système immunitaire chronique avec formation de complexes immuns qui peuvent induire la formation d'anticorps anti-IgG. (Graux, 2020-2021) La technique la plus sensible et utilisée pour la détection de ce FR est la technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA). On parlera de PR séropositive lorsque le FR est présent a contrario de PR séronégative lorsqu'il est absent. La présence de ce FR ne suffit pas et n'est pas indispensable pour prononcer le diagnostic car il peut être absent chez des personnes atteintes et présent chez des personnes en bonne santé. (Morel et Combe, 2008)

Les anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP) présents dans 60% des PR sont, quant à eux, plus spécifiques (>95%). Par leur spécificité élevée et le fait qu'ils peuvent être détectables parfois plusieurs années avant l'apparition des symptômes, ils sont très intéressants pour le diagnostic de la PR. Tout comme la présence du FR, la présence de ces anticorps est un facteur de mauvais pronostic. Pour obtenir une meilleure valeur prédictive positive il faut associer la détermination du FR et des anti-CPP. Ces anticorps produits au sein de la synoviale rhumatoïde ciblent les protéines qui présentent une arginine déiminée en citrulline. Ils reconnaissent donc des épitopes citrullinés que l'on retrouve par exemple sur la filaggrine ou la fibrine présente dans l'articulation rhumatoïde. Cette citrullination est catalysée par les peptidylarginine désiminases (PAD).

En comparaison avec la synoviale normale, au sein de la synoviale rhumatoïde, les protéines sont inhabituellement citrullinées. Dérivant de ces protéines, des peptides peuvent se comporter comme des antigènes et sont présentés par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) aux lymphocytes T naïfs. S'ensuit une coopération cellulaire entre les lymphocytes B et T, les lymphocytes T activant les lymphocytes B, il y a dès lors production d'auto-anticorps anti-CCP.

On retrouve les lymphocytes B à plusieurs niveaux dans la physiopathologie de la PR. Premièrement, ils peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et donc se comporter comme des CPA. Deuxièmement, ils peuvent produire des anticorps et enfin, ils peuvent produire des cytokines. Les lymphocytes B vont donc être activés par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par le couple CD40/CD40L, se multiplier et se différencier en plasmocytes capables de produire des auto-anticorps comme le FR.

Chez les patients atteints de la PR, on retrouve une quantité plus élevée de lymphocytes T auto-réactifs étant donné une altération de la sélection au niveau du thymus. Les lymphocytes T vont reconnaître un antigène et induire la différenciation en lymphocytes T qui produisent des interférons comme l'IL2 ou l'IL17, c'est une réaction de type Th1. Ces mêmes lymphocytes T peuvent être activés par les CPA notamment par des molécules de co-stimulation comme CD28 et B7. Cette activation est contrôlée par les lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup> et CD25<sup>+</sup> qui ont la capacité d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. En effet, la molécule CTLA4 retrouvée au niveau des lymphocytes T régulateurs va interagir avec la protéine CD28 retrouvée sur les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, induisant un message inhibiteur. (Ghozlan et al., 2012)

Les nodules rhumatoïdes présents chez certains patients atteints de la PR sont des granulomes qui possèdent en leur centre une région nécrotique qui est entourée de macrophages histiocytaïres, tous bordés par des lymphocytes, des plasmocytes et des fibroblastes. (Kontzias, 2020)

La physiopathologie de la PR fait donc appel à des acteurs aussi bien intracellulaires qu'intercellulaires et aussi bien à l'immunité innée qu'à l'immunité acquise. C'est important à comprendre car les divers traitements vont agir à différents niveaux de la réponse inflammatoire, des voies de signalisation impliquées dans l'inflammation (comme par exemple la voie JAK/STAT) menant à l'activation de gènes qui codent pour des cytokines, des médiateurs de la réponse inflammatoire, ...ainsi que sur différents acteurs de celle-ci. (CRI, 2010)

La bonne compréhension de la physiopathologie de la PR permet de comprendre les cibles ainsi que les différents mécanismes d'action des traitements développés par la suite.

## B. Symptômes

Contrairement à l'arthrose qui affecte initialement le cartilage (l'os sous-chondral est par la suite impliqué), la PR touche l'ensemble des éléments constituant l'articulation notamment les tendons, les ligaments ou encore la capsule articulaire. Les prémices de la PR sont généralement sournoises, d'apparence bénignes, elles peuvent dissimuler la gravité de la pathologie. Il se peut néanmoins que la PR se déclare de manière brutale. Les premiers symptômes observés sont relativement non spécifiques comme une fatigue générale ou encore une légère élévation de la température. Quelque temps après, une atteinte articulaire apparaît et se caractérise par des arthralgies, une synovite, c'est-à-dire une inflammation de la membrane synoviale qui engendre une production élevée de liquide et fait enfler l'articulation et des raideurs particulièrement matinales après un certain temps d'inactivité. Les douleurs durant la nuit sont importantes et responsables de réveils nocturnes. (Vidal, 2020)

L'aggravation de la maladie est rapide lors de la 1<sup>ère</sup> année et s'accroît aussi davantage durant les 6 premières années. La progression se fait généralement via des poussées qui se succèdent en alternance avec des moments de quiétude. (Vidal, 2020) Malheureusement, la grande majorité des patients ont des atteintes articulaires immuables qui apparaissent durant les dix premières années et souffrent de douleurs chroniques. Le devenir de la PR est imprédictible. En effet, l'évolution ainsi que les atteintes peuvent être variables d'un individu à l'autre. Cependant la présence d'anti-CCP et d'érosions radiologiques précoces détermine une maladie agressive. (Kontzias, 2020)

Au niveau des articulations, les affections sont symétriques et extrêmement douloureuses avec une tuméfaction et une sensation de chaleur. L'ensemble des articulations peut être touché, excepté les articulations interphalangiennes distales. Le plus souvent, les articulations concernées se situent aux poignets, aux articulations métacarpophalangiennes du majeur et de l'index, aux hanches, aux chevilles, ... Par contre, les os formant le crâne, le squelette laryngé, la colonne vertébrale et la cage thoracique sont habituellement peu atteints. (Kontzias, 2020)

Chez une personne souffrant de PR, les articulations se fléchissent afin de diminuer la douleur. L'épaississement de la membrane synoviale est également détectable à l'examen clinique. Certaines déformations sont assez caractéristiques, c'est le cas notamment de celles en col de cygne qui correspondent à une extension au niveau de l'articulation

interphalangienne proximale et une flexion de l'articulation interphalangienne distale ou encore la déformation en boutonnière qui elle, se caractérise par une flexion de l'articulation interphalangienne proximale et une hyperextension de l'articulation interphalangienne distale. Ces différentes déformations ont pour conséquence une diminution de la préhension mais surtout une restriction de l'ampleur des mouvements. (Kontzias, 2020)

Figure 1 : Illustration de la déformation en col de cygne et en boutonnière

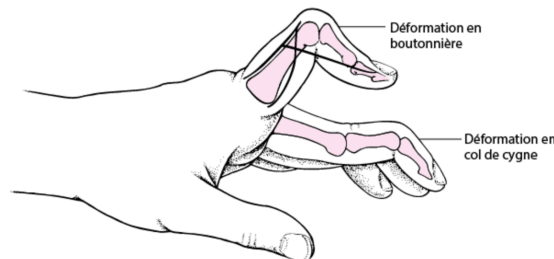


Figure de : R. STEINBERG David, mai 2020. *Déformation en col-de-cygne* dans <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-de-la-main/déformation-en-col-de-cygne>.

Des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes peuvent également survenir. Ceux-ci se manifestent dans environ 25% des cas dans la phase tardive de la maladie. Ils sont indolores et correspondent à des nodules sous-cutanés situés au-dessus des proéminences osseuses ou des faces d'extension ou des régions juxta-articulaires, faisant saillie principalement au niveau des zones de friction telles que les doigts et les avant-bras. Ils peuvent être multiples ou isolés de même que arrondis ou polylobés. (MITSOS, 2009) Dans les atteintes plus intenses de la PR, des nodules situés sur les viscères peuvent également survenir notamment au niveau des poumons sans pour autant présenter de symptômes cliniques. (Kontzias, 2020)

Figure 2 : Localisations fréquentes des nodules rhumatoïdes

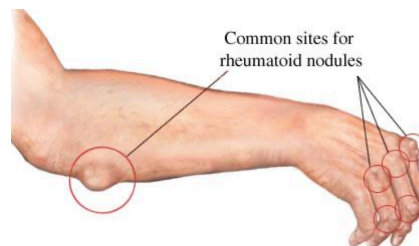


Figure de : MITSOS Loukia, 19 juin 2009. *Manifestations cutanées de l' Arthrite Rhumatoïde* dans [http://rheumatology.usherbrooke.ca/files/imce/Arthrite\\_rhumatoide\\_et\\_dermato.pdf](http://rheumatology.usherbrooke.ca/files/imce/Arthrite_rhumatoide_et_dermato.pdf).

D'autres événements extra-articulaires peuvent également venir s'ajouter tels que l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins (vasculite), une infection du péricarde (péricardite) ou encore un amincissement de la sclérotique. (Kontzias, 2020)

De plus, une atteinte hématologique portant le nom de syndrome de Felty (SF), aussi appelé maladie « super » rhumatoïde, peut survenir. Il est caractérisé par la triade : PR, splénomégalie et neutropénie. Ce SF possède un pronostic défavorable car il conduit à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes.

### C. Épidémiologie

La PR est l'affection rhumatismale inflammatoire la plus fréquente au monde. Elle touche environ 1 % de la population mondiale et à peu près 85.000 personnes en Belgique. Il s'avère que les femmes sont 2 à 3 fois plus susceptibles d'être atteintes que les hommes, néanmoins cette différence relative au sexe tend à s'atténuer après 70 ans. (COFER, 2011)

La prévalence de la maladie est plus importante chez la femme lors de deux moments importants de sa vie, la ménopause ainsi que l'après grossesse. Malgré les fausses croyances véhiculées, la PR n'est pas une pathologie essentiellement réservée à une population âgée, en effet, elle peut également se déclarer chez les plus jeunes. Son apparition survient dans la majorité des cas entre 30 et 55 ans.

Cette inflammation rhumatismale chronique peut réellement entraver la vie des personnes par sa nature invalidante. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), "*Dans les 10 ans qui suivent son apparition, au moins 50 % des malades dans les pays développés se retrouvent dans l'incapacité d'occuper un emploi à plein temps*". (OMS, 2003)

On considère que la prévalence chez une personne ayant une mère, un père, une sœur, un frère ou encore un enfant atteint de PR, est de 2 à 4 %. Cela signifie que dans la plupart des cas (95%), le membre de la famille ne contractera pas la PR et ce, en dépit des risques plus élevés liés à la génétique et à l'environnement. (Cours commun de Résidanat, 2020) Des études ont également été effectuées concernant la prédisposition génétique sur des jumeaux; il en ressort que lorsque les facteurs génétiques sont présents, il y a 15 à 30 % de PR chez les jumeaux provenant d'un seul embryon et 5 % chez les jumeaux provenant de deux embryons distincts. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

### D. Facteurs de risque et de protection

La physiopathologie de la PR étant relativement complexe, la connaissance des facteurs de risque demeure encore à l'heure actuelle, un défi de tous les jours. Il reste des

points d'interrogation à soulever ainsi que des mécanismes à clarifier. Différentes études ont été menées et il en ressort une identification de plusieurs facteurs de risques potentiels. Pour développer une PR, une association entre les facteurs de risque liés à l'environnement et la prédisposition génétique paraît être nécessaire.

Il semble que le facteur génétique pesant le plus lourd dans la prédisposition des maladies auto-immunes, est le human leukocyte antigen (HLA). (Miceli et al., 2010) C'est principalement l'allèle HLA-DRB1 qui est incriminé dans la survenue de la PR et en particulier, la présence de ce qu'on appelle l'épitope partagé qui forme la 4<sup>ème</sup> poche de présentation du peptide. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012) Cet épitope est constitué d'une séquence d'acides aminés dont la présence a été identifiée sur les molécules HLA-DR4 (DRB1\*0401, 0404 et 0405), DR1 (DRB1\*0101 et 0102) et DR10 (DRB1\*1010). (Miceli et al., 2010) Les variations retrouvées au niveau de l'épitope partagé vont permettre aux CPA de fixer les antigènes et donc d'élever leur affinité pour les protéines qui ont subi la citrullination avec pour conséquence, l'apparition d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP). Cet épitope partagé est également présent chez des individus qui ne sont pas atteints par la PR; cela signifie qu'à lui seul, il n'est pas suffisant, ni essentiel pour déclencher la maladie et qu'une interaction avec des facteurs environnementaux doit être envisagée ainsi que la présence d'autres facteurs génétiques prédisposant potentiellement à la PR. (Finckh, 2014)

Il faut savoir que lors d'une PR séropositive, la présence de protéines citrullinées ne constitue pas en soi une situation pathologique mais c'est bien la rupture de la tolérance vis-à-vis de la citrullination des protéines qui devient problématique. Effectivement, même dans des conditions physiologiques, la citrullination peut avoir lieu et celle-ci est contrôlée par cinq isoformes d'enzymes peptidylarginine désiminase (PAD). (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

Le tabac, véritable fléau du XXI<sup>ème</sup> siècle connu pour ses atteintes aussi bien vasculaires que pulmonaires, n'est pas en reste pour ce qui est de la PR. De nombreuses études ont été effectuées dans lesquelles, la consommation de tabac à plusieurs fois été associée à une prédisposition à développer la maladie. Elle représente le facteur environnemental majeur lié à l'émergence de la PR. De plus, il a été constaté qu'un nombre élevé de cigarettes consommé depuis longtemps, augmente le risque de développer une PR et ce risque ne tend à diminuer qu'après une période de 10 ans d'abstinence. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

Des analyses effectuées au sein d'alvéoles pulmonaires de fumeurs ont révélé une quantité plus importante de protéines citrullinées. Cela pourrait être lié à une réaction inflammatoire et à l'expression de la PAD qui peut entraîner une élévation de la citrullination des protéines. (Richez et al., 2017) Néanmoins, il a été mis en exergue que ce risque augmenté lié à la consommation de tabac est particulièrement présent chez les personnes qui possèdent une ou deux copies de l'épitope partagé. En effet, le risque était augmenté d'un facteur de 6,5 ou de 21 selon qu'une seule copie soit présente ou deux. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012). L'épitope partagé favoriserait la présentation de ces protéines citrullinées engendrant la formation d'auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). (Richez et al., 2017)

Certaines recherches se sont également intéressées aux bactéries responsables des maladies parodontales et particulièrement à la bactérie *Porphyromonas gingivalis* car elle peut mener à des événements immunologiques qui contribuent à l'émergence de la PR. *P. gingivalis* est pourvue d'une enzyme PAD ne possédant pas de séquence commune avec les PAD de l'homme mais elle est néanmoins susceptible de provoquer la citrullination du fibrinogène et de l' $\alpha$ -énolase. Ces nouveaux déterminants antigéniques pourraient être à même de provoquer une rupture de la tolérance. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

Le nombre de cas de PR plus élevé chez les femmes fait réfléchir à une potentielle place des hormones dans les facteurs de risque favorisant l'apparition de la maladie. En effet, le risque est augmenté chez les patientes ayant eu leurs premières règles assez tôt ainsi que chez celles ayant des règles irrégulières. Un traitement contraceptif tel que la pilule aurait pour effet de repousser son déclenchement et sa sévérité. (Finckh, 2014) Que ce soit les hommes ou les femmes atteints de PR, on a démontré qu'ils avaient un taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone diminué. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

D'autres facteurs semblent encore jouer un rôle dans l'apparition de la PR comme la pollution de l'air ou l'alimentation. Une meilleure connaissance de l'ensemble de ces facteurs, qu'ils soient génétiques ou environnementaux, liés au développement de la PR, donnerait lieu à des méthodes de dépistage plus efficaces notamment chez les patients considérés comme à risque. Le but final, une prise en charge plus précoce et plus adaptée des patients, justifie l'importance de continuer les recherches pour découvrir d'autres facteurs de risque potentiels. (Finckh, 2014)



En ce qui concerne les facteurs protecteurs, il apparaît qu'une consommation limitée d'alcool aurait un effet anti-inflammatoire prévenant le développement de la PR. L'impact de la protection est d'autant plus important lorsque l'épitope partagé est présent. (Finckh, 2014) De plus, en ce qui concerne la génétique, lorsque la molécule HLA-DRB1 possède une séquence DERA, sa présence est également considérée comme un facteur protecteur. (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012)

## E. Méthodes de diagnostic

Plus le diagnostic de la PR est précoce, meilleures sont les chances de ne pas souffrir d'atteintes irréparables sur le long terme. Pour établir ce diagnostic, des dosages biologiques et immunologiques sont réalisés. Une recherche du FR et des anticorps anti-peptides citrullinés est notamment entreprise; les anticorps anti-nucléaires de type anti-ADN natifs négatifs peuvent également être recherchés car ils servent à faire le diagnostic différentiel avec le lupus érythémateux disséminé. (Bruyere, 2017)

Pour encore mieux poser le diagnostic de la PR, les rhumatologues peuvent utiliser plusieurs méthodes ou scores permettant d'évaluer l'activité de la PR, la sévérité structurale de l'atteinte ainsi que les conséquences globales de la maladie sur la vie quotidienne du patient. Ces différents scores vont notamment permettre d'aiguiller certaines décisions comme l'arrêt, la poursuite ou la modification du traitement. De plus, ces scores sont très largement utilisés dans les études cliniques pour évaluer l'efficacité des différents traitements. (Bruyere, 2017)

Tout d'abord, il y a le disease activity score (DAS) 28. C'est un indice d'activité de la PR rassemblant de nombreux aspects de la maladie exprimés sous forme d'un nombre unique. Il faut savoir que le DAS 28 a pour origine une version plus complexe qui prenait entre autres en compte les douleurs au sein de 53 sites articulaires. Pour une question de facilité dans la pratique des rhumatologues, le DAS 28, qui est donc une version simplifiée de la version d'origine, est utilisé. Il a cependant le désavantage de ne pas tenir compte des articulations des chevilles et des avant-pieds qui sont pourtant souvent touchées chez les patients atteints de PR. (Ardouin, 2014)

Le calcul du DAS 28 prend en compte quatre données :

- Le **nombre d'articulations douloureuses à la pression** sur 28 articulations (les épaules, les coudes, les poignets, les métacarpo-phalangiennes, les inter-

phalangiennes proximales et les genoux) et le **nombre d'articulations gonflées** sur les 28 articulations précédemment citées. À chacune des articulations est attribué un score, il est de 0 lorsqu'il n'y a ni douleur ni gonflement ou de 1 dans le cas contraire.

- La **vitesse de sédimentation globulaire** à la première heure. Sa valeur normale chez la femme se situe entre 3 et 7 mm tandis que chez l'homme c'est entre 2 et 5 mm. Ce dosage permet la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire mais il ne donne aucune indication quant à sa cause.

- L'**évaluation globale** (fatigue, douleur, handicap, ...) par le patient de l'activité de sa PR mesurée via une échelle visuelle allant de 0 à 10 avec 0 signifiant aucune manifestation de la PR et 10 la gravité maximum que peut s'imaginer le patient.

Une fois le score obtenu, l'activité de la PR peut être définie à l'aide du tableau 1.

Tableau 1 : Tableau de l'activité de la PR en fonction du score obtenu

DAS 28	Activité de la PR
Inférieur à 2,6	Rémission
Entre 2,6 et 3,2	Faible
Entre 3,3 et 5,1	Modérée
Supérieur à 5,1	Forte

Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. « Je connais mon DAS et son évolution », 2015. <http://af-polyarthrite.net/nl9/je%20connais%20mon%20das.pdf>.

Ce DAS permet donc deux choses essentielles : d'évaluer le niveau d'activité de la maladie mais aussi de mesurer la réponse au traitement et donc l'efficacité de celui-ci. Pour ce faire, on compare le score obtenu avant l'initiation avec le score actuel qui donne une idée de la réduction des symptômes. Le tableau 2 reprend l'ensemble des valeurs permettant d'objectiver la diminution du score DAS 28. (Ardouin, 2014)

Tableau 2 : Tableau permettant la mesure de l'efficacité du traitement

	Diminution du score DAS 28		
Activité de la PR (score actuel)	Supérieure à 1,2	1,2 à 0,7	Inférieur ou égal 0,6
Rémission ou activité faible ( $\leq 3,2$ )	Bonne	Modérée	Nulle
Modérée (3,3 à 5,1)	Modérée		Nulle
Sévère ( $> 5,1$ )	Modérée	Nulle	

Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. « Je connais mon DAS et son évolution », 2015. <http://af-polyarthrite.net/nl9/je%20connais%20mon%20das.pdf>.

Pour diminuer la variabilité entre les différents rhumatologues, diverses règles doivent être respectées lors de l'examen clinique notamment des positions spécifiques des articulations mais aussi une installation confortable du patient et l'absence de vêtements. De plus, dans la pratique, le score est calculé à l'aide de logiciels ou d'outils numériques spécifiques. Les atouts majeurs du DAS 28 sont sa simplicité et sa capacité à donner une appréciation "instantanée" de la PR. (Ardouin, 2014)

L'indice de Handicap ou Health Assessment Questionnaire (HAQ) est également utilisé. C'est un questionnaire d'auto-évaluation de l'état fonctionnel et de la qualité de vie du patient. Ce questionnaire (cfr. annexe 1) reprend huit questions concernant les activités de la vie quotidienne comme par exemple se laver, manger ou encore s'habiller. Ensuite, à chacune des réponses à ces questions est attribuée une note allant de 0 à 3. Il existe cependant une petite subtilité car si le patient a besoin d'une tierce personne pour lui prêter main forte pour réaliser une des activités ou s'il utilise des appareils afin de l'aider, cela a un impact dans l'attribution des scores. En effet, pour l'activité concernée, le score est dès lors de minimum 2. Enfin, le score final correspond à la somme des divers scores divisée par le nombre de questions évaluées. Selon la haute Autorité de Santé, une valeur mesurée par le HAQ étant égale ou supérieure à 0,5 est signe d'une PR sévère et de l'existence d'un handicap fonctionnel. (Bruce et Fries, 2003)

Enfin, il y a l'American College of Rheumatology (ACR), un mode de diagnostic basé sur l'évaluation de sept variables :

- Le nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 28 articulations
- Le nombre d'articulations gonflées mesuré sur 28 articulations
- Les marqueurs biologiques de l'inflammation
- L'évaluation de la douleur par le patient
- L'évaluation de l'activité de la maladie par le patient
- L'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin
- L'évaluation par le patient de sa fonction physique.

Une amélioration de 20% du nombre d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations gonflées ainsi qu'une amélioration de 20% d'au moins 3 des autres variables correspondent à une réponse ACR 20. Cette réponse est le minimum évalué mais une réponse à 50 %, 70 % et même à 90 % peut également être évaluée. (Gaujoux-Viala, 2017)

Cependant, l'ACR est très peu utilisé dans la pratique quotidienne car il n'est pas simple d'utilisation et il ne permet pas de donner une appréciation du statut de l'activité de la PR à un moment donné.

## II. Prise en charge de la maladie : les traitements

Différents moyens thérapeutiques, locaux ou généraux, sont utilisés pour traiter la PR. Il y a les traitements symptomatiques, les traitements de fond et les traitements biologiques qui constituent la partie pharmacologique de la prise en charge. À ceux-ci peuvent s'ajouter la chirurgie de même que d'autres techniques comme la kinésithérapie, l'ergothérapie et les activités physiques par exemple.

Néanmoins, il faut savoir qu'actuellement aucun des traitements disponibles sur le marché ne permet une guérison, certains patients conserveront des douleurs chroniques. Les objectifs principaux du traitement de la PR consistent à éliminer les douleurs, contenir l'inflammation, éviter les déformations articulaires, conserver l'autonomie fonctionnelle et préserver l'insertion sociale et professionnelle.

Cette prise en charge est qualifiée de multidisciplinaire car elle a recours à des rhumatologues, des chirurgiens orthopédistes, des infirmiers mais également des kinésithérapeutes, des diététiciens ainsi que des psychologues.

### A. Les traitements non-médicamenteux

Suivant les conseils d'un médecin spécialiste et en fonction de l'état du patient, il est recommandé de pratiquer des exercices physiques tels que la natation, la marche ou encore le cyclisme. Contrairement à ce qu'on pourrait penser, bouger va permettre de maintenir le plus possible la force et la souplesse des articulations. Il faut néanmoins être prudent lors de la sollicitation des articulations particulièrement altérées et lors des poussées de PR.

De plus, il est nécessaire d'adopter un régime alimentaire sain et équilibré de manière à éviter une augmentation de la corpulence pouvant accroître les symptômes. Toujours est-il

qu'aucune habitude alimentaire n'est capable de faire disparaître entièrement les symptômes de la PR de même qu'aucun aliment n'est, à ce jour, connu pour aggraver la PR. (Kontzias, 2020)

Un volet psychologique doit également être considéré lors de la prise en charge de la PR. Il existe, par exemple, des groupes d'entraide et les patients peuvent avoir recours à des séances chez un psychothérapeute afin d'avoir des conseils pour la gestion de leurs douleurs ou simplement un soutien émotionnel.

Interviennent aussi dans les traitements non-médicamenteux, la physiothérapie et la rééducation que ce soit en prévention ou lorsque la maladie a déjà atteint un stade invalidant. Par physiothérapie, on entend la pratique d'exercices qui vont permettre notamment de se préserver des déformations. Différents outils et techniques sont utilisés afin d'éviter au maximum les douleurs par exemple la thermothérapie, des semelles orthopédiques, des massages effectués par des professionnels de la santé, ...

Enfin, dans le cas où les atteintes articulaires sont dommageables pour la vie quotidienne ou que les traitements ne sont pas assez efficaces, le recours à la chirurgie peut être envisagé. Dans ce cas, il faut bien sûr considérer le patient de manière globale, et être conscient des bénéfices parfois limités qu'il pourra apporter. L'intervention a pour but principalement de diminuer la douleur, et de restaurer la fonction de l'articulation touchée. Une des chirurgies pratiquées est le remplacement de l'articulation par une prothèse, elle est souvent réalisée pour les grosses articulations. La synovectomie, quant à elle, consiste à retirer totalement ou partiellement la membrane synoviale qui est atteinte par la PR. Cette intervention peut également être effectuée par injection d'un produit radioactif au sein même de l'articulation.

Le traitement non-médicamenteux réside donc en une véritable combinaison entre exercices physiques, régime alimentaire correct, séances de kinésithérapie, ... et dans certains cas un passage par la case chirurgie. La prise en charge non-médicamenteuse en association avec les traitements médicamenteux a pour but de permettre aux patients de vaquer à leurs occupations ainsi que de continuer leur activité professionnelle.

## B. Les traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques ont la particularité d'être aspécifiques à une maladie rhumatismale. Ils agissent comme leur nom l'indique sur les symptômes de la PR tels que la douleur et l'inflammation mais ils ne freinent pas l'évolution de la pathologie.

Dans ces traitements symptomatiques, on retrouve principalement les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes et les antalgiques tels que le paracétamol ou encore le tramadol. Ils sont habituellement prescrits dès le début de la maladie et parfois même avant que le diagnostic ne soit posé. En effet, ces traitements, contrairement aux traitements de fond, ont un délai d'action rapide et peuvent donc être prescrits dans l'attente des effets du traitement de fond. (VIDAL, 2020)

### ❖ Les AINS

Par leur action anti-inflammatoire et antalgique, l'efficacité des AINS a été prouvée dans la prise en charge de la PR.

L'inflammation est une réponse normale de l'organisme à des lésions tissulaires. Dès lors, un foyer inflammatoire va libérer des médiateurs comme l'histamine, les prostaglandines ou encore les leucotriènes à l'origine de la formation d'œdèmes, de rougeurs mais aussi de l'apparition des douleurs. Une inhibition de la formation ou de l'action de ces médiateurs est donc à l'origine de la diminution des douleurs liées à l'inflammation, aux gonflements et aux raideurs. La majorité des AINS sont non-sélectifs et vont agir en inhibant les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) ayant pour conséquence d'empêcher ou de limiter la production de thromboxane, de prostaglandines et de prostacycline. Du fait de leur action non-sélective au niveau des COX, ils vont agir sur la COX-1 qui elle, est constitutive et responsable de la protection de la muqueuse gastrique. C'est ainsi que son inhibition va entraîner les effets indésirables bien connus des AINS au niveau gastrique. Il existe des AINS appelés coxibs qui sont sélectifs pour la COX-2 et ont donc pour bénéfice une meilleure tolérance gastrique mais ils sont responsables d'un risque cardiovasculaire élevé lors d'une utilisation prolongée.

Il existe de nombreux AINS différents (ibuprofène, acéclofénac, ...) et la sensibilité vis-à-vis de chacun d'eux dépend des patients, il est donc parfois nécessaire d'en essayer plusieurs afin de déterminer le plus efficace pour le patient. Ces médicaments sont à prendre durant les repas et lorsque les douleurs sont les plus importantes notamment avant le coucher pour éviter

les douleurs nocturnes responsables de réveils. Les principaux effets indésirables sont digestifs, il est donc conseillé de les prendre pendant la période la plus courte possible et à la dose minimale efficace. D'autres effets indésirables rénaux et/ou cardiovasculaires peuvent aussi être observés, c'est pourquoi leur utilisation nécessite une surveillance étroite. De plus, les personnes âgées qui sont par ailleurs également les personnes les plus touchées par la PR, sont les patients les plus sensibles aux effets indésirables des AINS. (VIDAL, 2020)

### ❖ Les glucocorticoïdes

Lorsque les AINS sont contre-indiqués ou s'avèrent inefficaces, les corticoïdes comme la prednisolone ou la prednisonne peuvent être prescrits car ils ont également une action anti-inflammatoire et antalgique. Selon la recommandation de la Ligue Européenne Contre le Rhumatisme (EULAR), l'utilisation de corticoïdes doit être instaurée en association avec les traitements de fond. En effet, plusieurs études ont démontré que leur administration aurait un effet bénéfique sur l'efficacité de ceux-ci. (Haddouche et al., 2014)

Les glucocorticoïdes modulent l'expression génique de certaines protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Ils ont notamment une action inhibitrice indirecte sur la phospholipase A<sub>2</sub> par induction de la lipocortine, ce qui empêche la libération d'acide arachidonique et par conséquent la formation des leucotriènes et des prostaglandines qui sont des médiateurs de l'inflammation. Ils vont également induire l'inhibition du facteur nucléaire kB (NF-kB), protéine qui une fois activée se détache de sa protéine inhibitrice, migre dans le noyau et active des enzymes ainsi que des protéines pro-inflammatoires. L'inhibition de NF-kB accentue donc l'effet sur la phospholipase A<sub>2</sub> puisque son rôle en temps normal est de la stimuler.

Figure 3 : Schéma de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes

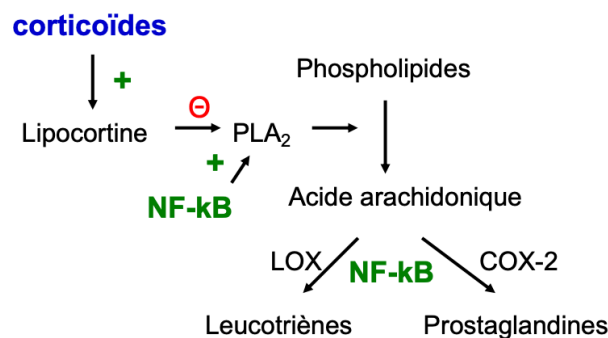


Figure de : DOGNÉ Jean-Michel, 2019-2020. *Chapitre 2.3. : Hormones du métabolisme énergétique.* Dia 112.

Certains glucocorticoïdes possèdent également une activité minéralo-corticoïde par leur fixation sur le récepteur de l'aldostérone, ce qui peut entraîner une rétention de sodium mais aussi une élévation du volume sanguin menant à des œdèmes et de l'hypertension. Cependant les corticoïdes de synthèse sont généralement exempts de cette action.

Les glucocorticoïdes sont donc très efficaces et souvent prescrits mais ne sont pas pour autant dénués d'effets indésirables. En effet, lors d'une utilisation prolongée, ils peuvent être à l'origine de l'apparition d'ostéoporose, d'une fragilité cutanée ou encore d'une rétention hydrosodée, c'est pourquoi leur utilisation doit se faire à la dose minimale efficace et sur la période la plus courte possible en attendant que l'efficacité du traitement de fond se mette en place. Une planification du sevrage progressif jusqu'à l'arrêt complet de la corticothérapie est à instaurer dès le début du traitement. L'arrêt doit être effectué de préférence maximum trois mois après son instauration, si après ce délai la corticothérapie est toujours nécessaire, un changement de traitement de fond doit être effectué car cela signifie qu'il n'est pas efficace. Étant donné le risque plus élevé de développer de l'ostéoporose lors de l'utilisation de la corticothérapie, les femmes ménopausées souffrant de PR se verront prescrire concomitamment un traitement à base de biphosphonates, de calcium et de vitamine D. (VIDAL, 2020)

Les corticoïdes peuvent être pris oralement ou infiltrés directement dans les articulations. Les injections d'hexacétonide de triamcinolone sont très efficaces mais leur effet est limité dans le temps. Un délai d'au moins trois mois doit être instauré entre deux infiltrations au sein d'une même articulation. Lors de l'utilisation de corticoïdes dans la prise en charge de la PR, la voie orale reste la voie privilégiée; la dose efficace pour adoucir les symptômes à court terme est de l'ordre de 5 à 7,5 mg de prednisolone, ou l'équivalent, en une prise le matin. (CBIP, 2005)

### C. Les traitements de fond classiques

Contrairement aux traitements symptomatiques dont le but recherché est essentiellement de diminuer les symptômes, les traitements de fond ont pour objectif de traiter la cause c'est-à-dire freiner, voire arrêter, l'évolution de la maladie et prévenir la destruction des articulations. Ces traitements sont à instaurer dès le diagnostic de la maladie posé et doivent être pris sans discontinuer. Leur effet tarde à se manifester, il faut compter entre 6 à 12 semaines pour voir les résultats; si ceux-ci ne sont pas suffisants, il conviendra de réajuster le



traitement. En effet, la majorité des patients vont répondre à l'un des antirhumatismaux modificateurs (ou traitement de fond) de la maladie (DMARD) mais on ne peut prédire en amont auquel.

Les DMARD utilisés dans la PR sont le méthotrexate à faibles doses, le léflunomide, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine. D'autres médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou la ciclosporine peuvent être utilisés. À nouveau, ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, ils nécessitent donc un suivi et un contrôle régulier.

### ❖ Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) fait partie de la classe des antimétabolites. C'est un inhibiteur compétitif de l'enzyme responsable du métabolisme de l'acide folique, la dihydrofolate réductase, il peut dès lors être considéré comme un antagoniste de l'acide folique. Son action sur la PR est sans doute due à une diminution de la sécrétion de TNF et d'interleukines. (CBIP, 2020)

Par sa toxicité relativement faible et sa bonne tolérance, le MTX est un des DMARDs les plus efficaces et le plus préconisé pour traiter la PR, c'est le traitement de première intention dans la prise en charge de la maladie. Une fois de plus, ce traitement doit être instauré le plus tôt possible. S'il est utilisé de façon précoce, son efficacité peut même égaler celle des agents biologiques. Cependant, le MTX possède une fenêtre thérapeutique étroite engendrant des variabilités sur la prescription en ce qui concerne la posologie ainsi que le schéma d'augmentation ou encore le mode d'administration. Le MTX est en effet disponible sous forme de comprimés ainsi que sous forme de solution injectable en ampoules, en seringues ou stylos préremplis. (CRI, 2016)

Selon les recommandations, il est conseillé de commencer avec une faible dose hebdomadaire comprise entre 7,5 et 15 mg prescrite par voie orale. Ensuite, la dose est augmentée progressivement par paliers de 2,5 mg sur une période de 4 à 6 semaines jusqu'à atteindre la dose thérapeutique correspondant à 20 à 25 mg par semaine. Néanmoins, l'augmentation de la dose doit être relativement rapide, il est préconisé de l'augmenter de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines. Les bénéfices du traitement ne sont, quant à eux, pas observés dès l'instauration de celui-ci. Un délai de 6 à 8 semaines est nécessaire et les effets peuvent aussi encore augmenter jusqu'à 12 mois après le début du traitement. Lorsque la réponse au

traitement est insuffisante ou lorsque des cas d'intolérance à la forme orale sont constatés, le recours à la voie parentérale est envisagé. Il est important de rappeler que dans le cas de la PR, une seule dose par semaine est administrée, une prise quotidienne de MTX ayant démontré des effets indésirables graves. De plus, une prise concomitante d'acide folique le jour suivant la prise de MTX, de l'ordre de 5 mg par semaine, est recommandée dans le but de prévenir, de diminuer et de contrecarrer ces effets indésirables et la toxicité du MTX. (CRI, 2016)

Le MTX est généralement débuté en monothérapie car aucune valeur ajoutée n'est observée lorsqu'une polythérapie est initiée dès le début. Cependant, si l'effet du MTX est insuffisant après 6 mois, une combinaison avec plusieurs traitements de fond classiques ou biologiques peut être instaurée. Actuellement, les rhumatologues essayent d'atteindre la rémission au plus vite, ils n'attendent donc pas le délai de 6 mois. De plus, si le MTX est contre-indiqué ou si on observe un cas d'intolérance, un traitement alternatif à base de léflunomide ou de sulfasalazine est à recommander. Une trithérapie composée du méthotrexate, de l'hydroxychloroquine et de la sulfasalazine peut également être une option. (CBIP, 2020)

Le rhumatologue peut envisager un arrêt du MTX mais non sans risque de rechute. Après une période de 6 à 12 mois de rémission stable, une réduction de la posologie par palier de 5 mg tous les 6 mois peut être programmée. Ce délai permet de confirmer la stabilité de la maladie et de surveiller toute recrudescence de signes inflammatoires indiquant qu'un retour à la posologie de départ est nécessaire. (CRI, 2016)

Les effets indésirables les plus fréquents sont généralement la nausée et la diarrhée. Mais, la longue durée du traitement dans la PR peut mener, étant donné le phénomène d'accumulation, à de graves conséquences notamment une atteinte hépatique chronique, une insuffisance rénale, ... Une augmentation de la toxicité hématologique a été démontrée en cas d'association du MTX avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il importe également de savoir que le MTX est contre-indiqué en cas de grossesse, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, en cas d'alcoolisme, ...

Afin de s'assurer la bonne tolérance du traitement chez les patients, certains examens biologiques et cliniques sont donc nécessaires pour contrôler plusieurs paramètres (fonction rénale, hépatique, ...). Il y a notamment la surveillance des transaminases, de la bilirubine, de

la créatinine ou encore des phosphatases alcalines. À ces différents dosages peuvent s'ajouter d'autres examens comme des épreuves fonctionnelles respiratoires chez les patients atteints de pathologie pulmonaire. Durant les trois premiers mois, la surveillance sera effectuée mensuellement, ensuite toutes les 4 à 12 semaines selon la tolérance et la stabilité du traitement.

Plusieurs marqueurs cliniques et biologiques peuvent être à l'origine d'une réponse plus au moins bonne au MTX. De meilleurs résultats sont observés lorsque le traitement, nous l'avons vu, est initié au début de la maladie; les hommes semblent également plus susceptibles d'avoir de meilleurs résultats. Le MTX s'avère aussi plus efficace chez les patients possédant des ACPA+. L'âge, lui n'est pas un marqueur pouvant influencer la réponse au traitement. De plus, comme pour tous les traitements destinés aux pathologies chroniques, l'observance au MTX est un critère essentiel à son efficacité, il en va de même pour l'ensemble des traitements qui seront discutés par la suite. Dès lors, l'éducation thérapeutique est importante, il faut s'assurer que les patients comprennent l'intérêt du médicament, il faut les rassurer quant aux effets indésirables ainsi que surveiller l'apparition potentielle de ceux-ci. Le pharmacien a donc un réel rôle à jouer lors de la dispensation des différents médicaments. (CRI, 2016)

### ❖ Le léflunomide

Le léflunomide (LEF) est un inhibiteur sélectif d'une enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines. Cette pyrimidine étant utilisée en quantité importante par les lymphocytes lors de leur prolifération, le LEF prévient leur expansion et possède donc des propriétés antiprolifératives.

Anciennement, lors de l'initiation du traitement, une dose de charge de 100 mg pendant 3 jours était administrée. Ensuite, le LEF contrairement au MTX était à prendre quotidiennement à une dose de 10 à 20 mg par voie orale. Actuellement, les rhumatologues ne pratiquent plus la dose de charge et initient le traitement à 10 ou 20 mg/j en fonction du poids, de l'âge du patient et de l'éventuelle association au MTX. L'efficacité du LEF sur les symptômes de la PR peut être comparable à celle du MTX.

Le LEF n'est utilisé que lors de l'échec du traitement par MTX ou lorsque ce dernier est contre-indiqué. À nouveau, un suivi régulier de la fonction hépatique, avec le suivi des taux de transaminases sériques, et de la numération globulaire est nécessaire et ce, avant le début

du traitement, toutes les deux semaines durant les 6 premiers mois et ensuite ce délai peut être espacé de 8 semaines.

Les contre-indications sont essentiellement la grossesse et les insuffisances rénales et hépatiques. Les effets indésirables sont surtout gastro-intestinaux mais on retrouve aussi des cas d'hypertension, d'hépatotoxicité et de troubles hématologiques. Les femmes en âge de procréer, du fait du risque de tératogénicité du LEF, doivent prendre une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et ce, même jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement.

### ❖ La sulfasalazine

La sulfasalazine utilisée soit en combinaison avec le MTX ou comme alternative à celui-ci, possède, à ce jour, un mécanisme d'action encore relativement peu connu. Cependant, elle agirait probablement au niveau de l'adénosine et inhiberait le NF- $\kappa$ B.

La sulfasalazine est administrée à des doses qui vont progressivement croître, généralement sous forme de comprimés gastrorésistants, permettant une meilleure tolérance. Les effets sont perceptibles dans les 3 mois et comme pour le MTX et le léflunomide, une surveillance biologique des transaminases doit être effectuée tous les 6 mois.

Les principaux effets indésirables de la sulfasalazine sont la nausée et une digestion plus compliquée, certains patients manifestent aussi des réactions d'hypersensibilité. (Kontzias, 2020)

### ❖ Les antipaludéens de synthèse

L'hydroxychloroquine fait partie de la classe des antipaludéens de synthèse et tout comme la sulfasalazine, son mécanisme d'action est relativement peu connu. Elle peut être utilisée pour traiter la PR légère, peu active et non érosive en association avec le MTX et la sulfasalazine. Elle possède une efficacité sur les symptômes cliniques mais pas sur les changements structurels ni sur les destructions articulaires. Certes, elle est très souvent prescrite en association mais le LEF ainsi que la sulfasalazine doivent toujours être privilégiés à l'hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine est prescrite par voie orale à une dose allant de 200 à 400 mg par jour. L'insuffisance hépatique, une maculopathie et les facteurs de risque d'allongement de

l'intervalle QT, surtout l'association avec un autre médicament allongeant le QT, sont des contre-indications à la prise de ce médicament.

Enfin, comme pour l'ensemble des traitements de fond classiques, les effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux. L'hydroxychloroquine peut aussi provoquer une atteinte de la cornée et une rétinopathie pouvant engendrer une cécité irréversible lors d'une utilisation prolongée. C'est pourquoi avant l'instauration de l'hydroxychloroquine, un examen ophtalmologique doit être effectué. Un contrôle est aussi recommandé 5 ans après la première prise et par la suite, un examen est effectué tous les ans car le risque de rétinopathie est augmenté avec la dose cumulative.

#### ❖ Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont des substances agissant sur le système immunitaire en diminuant son activité. Des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et l'azathioprine peuvent être prescrits pour traiter les formes sévères de la PR. Cependant, ils sont rarement utilisés car ils sont plus toxiques et leur fenêtre thérapeutique est très étroite. Ils sont donc indiqués uniquement lorsque le MTX n'est pas suffisamment efficace ou lorsque les autres DMARDs se sont avérés inefficaces.

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, elle inhibe donc l'activation des lymphocytes T. L'azathioprine quant à elle, est un antagoniste des purines, dérivé de la 6-mercaptopurine. (CBIP, 2020) Étant donné leur action sur le système immunitaire, des effets indésirables parfois graves peuvent survenir lors de la prise de ces 2 médicaments notamment une diminution de la résistance aux infections ou encore un risque de toxicité hématologique. Que ce soit la ciclosporine ou l'azathioprine, la dose utilisée doit être la dose minimale efficace.

### D. Les traitements de fond biologiques

Une nouvelle classe de médicaments modificateurs de la réponse biologique (les DMARDs biologiques) pouvant être utilisés dans le traitement de la PR, est apparue sur le marché il y a maintenant quelques années et plus précisément à la fin des années 90. Ces DMARDs biologiques sont principalement initiés lorsque les effets des DMARDs conventionnels se sont montrés décevants. Sont notamment développés ci-dessous : les agents

anti-TNF, l'abatacept, le rituximab, les antagonistes de l'interleukine 6 et les inhibiteurs des janus kinases.

### ❖ Les agents anti-TNF

Pour rappel, le TNF  $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire, retrouvée dans le tissu synovial, qui possède un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie dû à une rupture de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires retrouvées en excès et les cytokines anti-inflammatoires en déficit.

L'activité de cette cytokine repose essentiellement sur sa liaison aux récepteurs membranaires car les récepteurs solubles ont eux, une fonction régulatrice : une fois fixés, ils vont empêcher l'action biologique du TNF  $\alpha$ . Cependant, dans la PR, la quantité de TNF  $\alpha$  est telle que les récepteurs solubles sont insuffisants pour annihiler son effet d'où l'apparition de l'inflammation et de la destruction du cartilage. Il existe actuellement sur le marché 5 médicaments anti-TNF  $\alpha$  à scinder en deux grandes familles. (Lanfant-Weybel et al., 2009)

Il y a tout d'abord les anticorps monoclonaux de type IgG1 qui sont en partie ou totalement humanisés. Ils sont composés d'une région constante Fc humaine et d'une région de reconnaissance antagonique Fab contenant des proportions variables en région murine. (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2019)

Figure 4 : Évolution structurale des anticorps monoclonaux pour le traitement de la PR

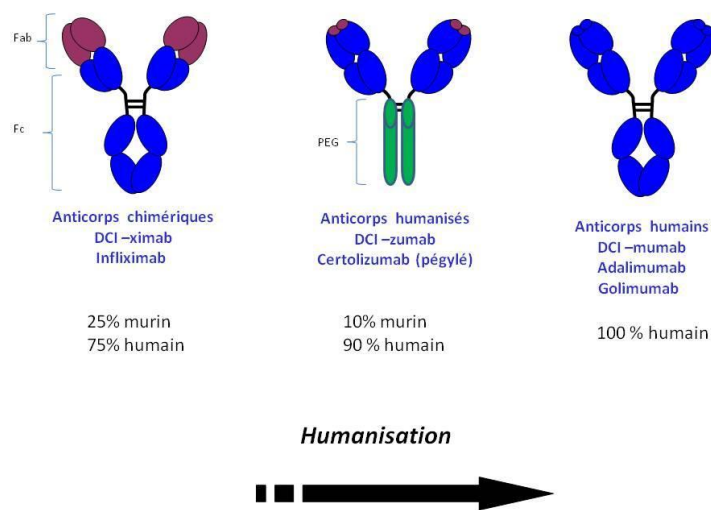


Figure de : Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 19 mai 2019. *Anti-TNF alpha* dans «<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>».

Ces anticorps se lient à la forme soluble du TNF  $\alpha$  ce qui entraîne l'inhibition de son activité pro-inflammatoire mais ils se lient aussi à la forme transmembranaire ce qui a pour conséquence la lyse de la cellule activée. Dans cette famille, on distingue l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>), l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>), le certolizumab pégol (Cimzia<sup>®</sup>) et le golimumab (Simponi<sup>®</sup>).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique d'origine murine. Il possède une demi-vie allant de 8 à 9,5 jours et s'administre par voie intraveineuse (IV) à hauteur de 3 à 5 mg/kg en milieu hospitalier. Cependant, en Belgique, il n'est remboursé qu'à la dose de 3 mg/kg. Une deuxième injection est effectuée deux semaines après le début du traitement, une autre à la sixième semaine et par la suite les injections se font toutes les huit semaines. Néanmoins, le délai entre les différentes injections peut être réduit si on observe une baisse de l'efficacité pouvant être due à la production d'anticorps anti-infliximab causée par l'administration de cet anti-TNF  $\alpha$  chimérique. Ce risque peut néanmoins être réduit si on associe au traitement du Ledertrexate<sup>®</sup>. (Lanfant-Weybel et al., 2009)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain. Il possède une demi-vie de 12 jours et contrairement à l'infliximab, une dose de 40 mg est administrée tous les 15 jours par voie sous-cutanée (SC).

Le certolizumab pégol est un anticorps monoclonal humanisé sur lequel est greffé le polyéthylène glycol (d'où « pégol »). Cette pégylation a pour objectif de diminuer le taux d'élimination de la substance dans l'organisme ce qui permet d'allonger davantage les intervalles d'administration. Il est administré en SC en commençant par 2 injections de 200 mg. Par la suite, deux semaines et quatre semaines plus tard, une autre injection de 400 mg est réalisée. Enfin, si la réponse au traitement est suffisante, le certolizumab pégol peut être continué avec des injections toutes les 4 semaines voire même, si le médecin l'estime nécessaire, toutes les 2 semaines. En Belgique, 200 mg sont administrés tous les 15 jours après la dose de charge. (EMA, 2019)

Le golimumab est lui aussi un anticorps monoclonal humain. Sa liaison au TNF  $\alpha$  neutralise l'expression des molécules d'adhésion sélectine E, l'expression des molécules d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) ainsi que celle des molécules d'adhésion

intercellulaire-1 (ICAM-1). Le schéma d'administration consiste en une injection de 50 mg une fois par mois et toujours le même jour du mois. (AFMPS, 2014)

Ensuite, il y a la famille des récepteurs solubles du TNF  $\alpha$  avec l'éta nercept (Enbrel®). C'est un dimère composé du domaine extracellulaire du récepteur TNFR2 et de la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1. Grâce à la dimérisation, il y a une augmentation de l'affinité pour le TNF  $\alpha$  en comparaison aux récepteurs solubles physiologiques qui sont eux monomériques. Sa demi-vie est relativement courte, environ 4 jours. Une injection en SC de 50 mg est réalisée une fois par semaine. Les récepteurs solubles miment le mécanisme physiologique à l'origine de la régulation du TNF  $\alpha$ . En effet, en se fixant au TNF  $\alpha$  libre, ils empêchent sa liaison avec ses récepteurs membranaires. (Lanfant-Weybel et al., 2009)

Une réponse aux différents traitements est attendue après 12 semaines. Cependant si aucune amélioration n'est obtenue au-delà de 24 semaines, une décision d'interruption du traitement doit être discutée.

Les anti-TNF  $\alpha$  diminuent l'activité du système immunitaire, les patients sous traitement sont par conséquent plus à risque de développer diverses infections notamment urinaires ou bronchiques. Une surveillance attentive et rigoureuse vis-à-vis des infections ainsi que de la tuberculose doit être effectuée et ce avant, pendant et après l'instauration du traitement. Une recherche de l'infection par le virus de l'hépatite B doit également être entreprise avant l'initiation du traitement afin d'éviter sa réactivation. Étant donné son action sur les défenses immunitaires, il est bien entendu contre-indiqué d'administrer un anti-TNF  $\alpha$  à un patient qui a contracté une infection; la prise du traitement doit être reportée jusqu'à la guérison. Chez ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère l'administration de ces traitements est aussi contre-indiquée. Enfin, durant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation des anti-TNF  $\alpha$  est non recommandée à cause du manque d'études contrôlées. Cependant lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, la dernière administration est généralement réalisée au début du 3<sup>ème</sup> trimestre, le fœtus doit dès lors être considéré comme immunodéprimé pour une période de 6 mois après cette dernière injection. Cependant le Certolizumab a obtenu l'autorisation d'administration durant la grossesse, avec modification de la notice, suite à des études démontrant son innocuité. (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2019)



Au vu des effets indésirables qui peuvent s'avérer assez graves et des prix élevés de ces thérapies biologiques, il est important d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. La première méthode possible consiste à évaluer quelques paramètres après une ou deux semaines de traitement. La seconde, plus efficace et plus adéquate vise à identifier les marqueurs prédictifs avant l'initiation du traitement. L'ancienneté de la PR et le nombre de traitements classiques reçus sont par exemple associés à une moins bonne réponse tandis que la présence de certains polymorphismes notamment ceux touchant le gène codant pour le TNF  $\alpha$  peuvent être à l'origine d'une bonne réponse. (Lanfant-Weybel et al., 2009) De plus, l'efficacité des anti-TNF  $\alpha$  fluctue étant donné les variabilités interindividuelles de la pharmacocinétique. En effet, les patients disposant d'une concentration résiduelle plus importante d'anti-TNF  $\alpha$ , ont une meilleure réponse au traitement. Il apparaît également que la présence d'Human Anti-Mouse Antibody (HAMA) et d'Human Anti-Human Antibody (HAHA) est à l'origine d'une diminution de l'efficacité du traitement car leur présence entraîne une concentration plasmatique plus faible en anti-TNF  $\alpha$ . Il serait dès lors intéressant avant d'instaurer le traitement de faire un dosage plasmatique des anti-TNF  $\alpha$  ainsi qu'un dosage des taux sériques d'anticorps HAMA et HAHA. (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2019)

### ❖ L'abatacept

L'abatacept (Orencia®) est une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). C'est un médicament faisant partie des modulateurs de co-stimulation sélectifs autrement dit, il fait partie de la famille des immunomodulateurs. Deux signaux sont nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Le premier est la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T et le second est le signal de co-stimulation. L'abatacept agit sur le deuxième signal. En effet, il empêche l'activation des lymphocytes T exprimant le CD28 en inhibant le signal de co-stimulation CD80/86.

Chez les patients sous abatacept, il y a une diminution des taux sériques du récepteur soluble de l'IL2, une diminution de l'IL6, de la protéine C-réactive, du facteur rhumatoïde et enfin une diminution du taux sérique de métalloprotéinase matricielle 3. (EMA, 2021)

Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action de l'abatacept

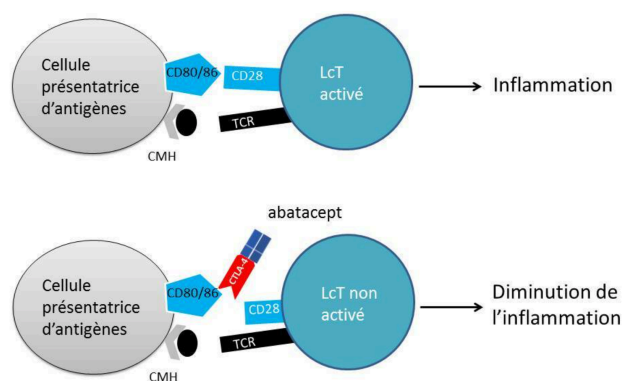


Figure de : Service d'immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille. *Abatacept (Orencia®)* dans [«https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab\\_MABTHERAJ.html#schId240»](https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab_MABTHERAJ.html#schId240).

Dans le traitement de la PR, une première dose de 500 mg doit être administrée en IV de 30 minutes pour les patients pesant moins de 60 kg. Ensuite, des perfusions doivent être effectuées aux semaines 2 ainsi que 4 et par la suite, toutes les 4 semaines. Des injections SC sont également disponibles, dans ce cas, une première dose de 125 mg est injectée et s'ensuivent des injections hebdomadaires de 125 mg. (HAS, 2007)

L'administration d'abatacept durant la grossesse doit être évitée sauf si l'état de la patiente nécessite son utilisation. Les femmes désireuses d'avoir un enfant ou celles en âge de procréer doivent avoir recours à une contraception pendant toute la durée du traitement et ce jusqu'à deux semaines après la dernière injection. En effet, il est prouvé que l'abatacept peut traverser la barrière placentaire et par conséquent se retrouver dans le sérum des nourrissons. Ces nourrissons sont dès lors plus sujets aux infections et doivent être surveillés. En ce qui concerne l'allaitement, des risques pour le nouveau-né ne peuvent être exclus, il doit donc être interrompu pendant 14 semaines après la dernière injection. (EMA, 2021)

À nouveau, tout comme les agents anti-TNF  $\alpha$ , l'Orencia® diminue les défenses de l'organisme contre les infections ou encore contre les tumeurs. La médication ne doit donc pas être initiée ou maintenue lorsque les patients sont atteints d'une infection. De plus, un test de dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B doivent être réalisés avant le début du traitement. L'association de l'abatacept et d'un agent anti-TNF  $\alpha$  n'est pas recommandée car les patients ayant reçu cette bithérapie ont été sujets à de plus nombreuses et plus graves infections. Eu égard à l'état d'immunodépression, la vaccination par des agents vivants ne doit pas être réalisée pendant un délai de 3 mois après l'arrêt du traitement. (EMA, 2021)

## ❖ Le rituximab

Le rituximab (MabThera®) est un anticorps monoclonal chimérique, c'est-à-dire qu'il est composé de régions constantes d'une IgG1 humaine et de régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par génie génétique et est dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B. (Aouidat et El Maghraoui, 2006)

Les lymphocytes B jouent un rôle non négligeable dans la physiopathologie de la PR et représentent donc une cible intéressante pour le traitement de la PR. En effet, les lymphocytes B sont capables d'activer les lymphocytes T auto-réactifs en leur présentant des auto-antigènes et une fois les lymphocytes T auto-réactifs activés, ils produisent des cytokines inflammatoires comme TNF  $\alpha$  ou encore l'IL6 et 10. Les lymphocytes B sont également les précurseurs des plasmocytes qui sont les cellules à l'origine de la production des facteurs rhumatoïdes et des différents auto-anticorps produits durant la maladie. (Aouidat et El Maghraoui, 2006)

Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B. Il est présent à la surface des lymphocytes pré-B ainsi qu'à la surface des lymphocytes B matures. Son implication n'est pas réellement élucidée mais il aurait un rôle à jouer dans la régulation des taux calciques. De plus, son activation par des anticorps est responsable de la transduction d'un signal menant à l'initiation de la différenciation du lymphocyte B. Cibler le CD20 pour traiter la PR apparaît être un bon choix thérapeutique pour deux raisons. Premièrement, c'est un marqueur présent sur les lymphocytes B mais absent sur les cellules souches et sur la plupart des plasmocytes, cela permet donc de stabiliser le taux d'Ig ainsi que d'épargner les patients de certaines infections. Deuxièmement, le CD20 est présent en grande quantité à la surface cellulaire mais il ne paraît pas être sécrété dans la circulation. (Aouidat et El Maghraoui, 2006)

Le rituximab agit via 3 voies immunologiques : l'apoptose, la cytotoxicité complément-dépendante ou CDC et la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC pour provoquer la mort cellulaire. Tout d'abord, il provoque l'apoptose par la voie mitochondriale aboutissant à l'activation de la caspase 3. Ensuite, la cytotoxicité dépendante du complément est le deuxième mode d'action du rituximab. En effet, il se fixe sur le CD20 et entraîne l'activation du complément, la formation d'un complexe d'attaque membranaire et donc la lyse de la cellule via le mécanisme de CDC. Cette activation du complément peut d'ailleurs être apte à expliquer l'apparition de certains effets indésirables. Enfin, il agit par le phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC. Dans ce cas-ci, la

destruction des lymphocytes B est opérée par l'intermédiaire de différentes cellules capables de fixer la portion Fc du rituximab comme les macrophages, les polynucléaires ou encore les cellules NK. Par ailleurs, il existe trois formes de récepteurs des portions Fc : les récepteurs activateurs de haute affinité (Fc gamma-RI ou CD64) et de faible affinité (Fc gamma-RIIA ou CD16) et les récepteurs inhibiteurs (Fc gamma-RIIB ou CD32). La présence d'un polymorphisme au niveau d'un de ces récepteurs peut donc avoir un impact sur l'efficacité du traitement par rituximab. (Aouidat et El Maghraoui, 2006)

Figure 6 : Schéma du mécanisme d'action du rituximab

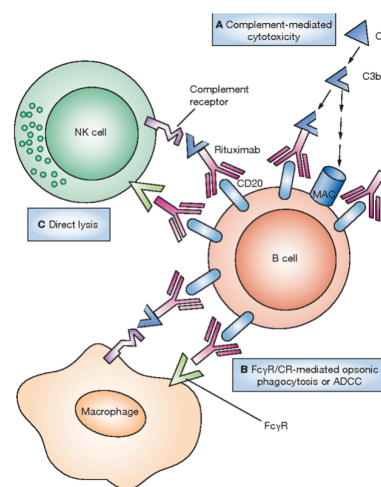


Figure de : Taylor, Ronald P., et Margaret A. Lindorfer. « Drug Insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease the immune complex decoy hypothesis ». *Nature Clinical Practice Rheumatology* 3 (2007): 86-95.

La durée d'action du rituximab étant relativement longue, une première injection de 1000 mg en IV est effectuée suivie d'une seconde également de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle. Ensuite, le cycle est répété tous les 6 mois ou plus tard encore si aucun symptôme ne s'est fait ressentir. Chacune des perfusions est injectée à l'hôpital durant 3 à 6h et elles sont toutes accompagnées de la prise de médicaments prophylactiques. Effectivement, pour réduire la fréquence et la gravité des réactions dues à la perfusion, les patients doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone en IV. Un délai de 30 minutes doit être respecté après l'administration de celui-ci. Un antipyrétique comme le paracétamol et un antiallergique comme la diphenhydramine peuvent également être prescrits dans le même but. (EMA, 2009)

Tout comme pour l'abatacept, les femmes en âge de procréer qui sont sous rituximab doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant toute la durée du traitement et

encore pendant une durée de 12 mois après l'arrêt de celui-ci. En ce qui concerne l'allaitement du nourrisson, les données disponibles n'étant pas assez étoffées, il n'est pas recommandé pendant une durée allant jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement. Le rituximab ne doit pas non plus être administré pendant la grossesse sauf en cas de balance bénéfique/risque positive car les IgG peuvent traverser la barrière placentaire. Des cas de lymphocytopénie et de déplétion transitoire en lymphocytes B ont été rapportés chez des nouveau-nés dont les mamans étaient sous traitement pendant leur grossesse. (EMA, 2009)

Comme pour les deux traitements biologiques précédents, le rituximab ne peut pas être administré si le patient souffre d'une infection et un test de dépistage du virus de l'hépatite B doit être réalisé préalablement. Par contre, il est non recommandé de vacciner un patient sous traitement avec des vaccins vivants. Les patients peuvent cependant recevoir des injections de vaccins non vivants mais le taux de réponse peut s'avérer réduit, de plus, la vaccination devra être terminée 4 semaines avant le début du prochain cycle de traitement par le rituximab. (EMA, 2009)

Les principaux effets secondaires du rituximab sont des réactions liées à la perfusion comme la fièvre, des tremblements ou encore des nausées. Ces réactions apparaissent la plupart du temps lors de la première perfusion et peuvent être anticipées par l'administration des médicaments prophylactiques précédemment cités. Toutefois, si une réaction se produit, l'interruption de la perfusion suivie de l'administration de corticoïdes puis de la remise de la perfusion à un rythme inférieur est recommandée. Ces réactions ont tendance à diminuer lors des injections suivantes. En outre, une surveillance accrue des patients avec antécédents de pathologies cardiovasculaires doit être effectuée car des arythmies ainsi que des fibrillations auriculaires ont été rapportées chez des malades traités par le rituximab. (Bosly, 2006)

Enfin, le rituximab présente l'avantage de ne pas engendrer d'immunosuppression profonde et prolongée, cela signifie qu'en comparaison avec les autres traitements biologiques développés, le risque de contracter une infection est moindre. (Aouidat et El Maghraoui, 2006)

#### ❖ Les antagonistes de l'interleukine 6

Seules deux biothérapies ciblant l'interleukine 6 sont actuellement disponibles sur le marché, il s'agit du tocilizumab (TCZ) et du sarilumab (SAR). Tous deux sont des anticorps monoclonaux. Cependant le TCZ est un anticorps humanisé alors que le SAR, quant à lui, est

un anticorps totalement humain de haute affinité; son affinité pour l'IL-6 est 20 fois plus grande que celle du TCZ. Que ce soit le TCZ ou le SAR, ils peuvent se lier aux récepteurs solubles ainsi que membranaires de l'IL-6 et donc inhiber les cascades de signalisation et donc l'activation de la voie de transcription. (Narváez et al., 2021)

Pour rappel, l'IL-6 est une cytokine présente en grande quantité dans les articulations des patients atteints de PR. Elle est produite durant la phase aiguë de l'inflammation par de nombreuses cellules telles que les macrophages ou encore les lymphocytes B et T et elle tient un rôle prépondérant dans la destruction articulaire. Elle stimule également des réponses cellulaires comme la prolifération, l'apoptose ou encore la différenciation. De plus, elle a la capacité d'activer les hépatocytes qui libèrent entre autres la protéine C réactive (CRP). L'utilisation d'anti-IL-6 dans le traitement de la PR peut donc s'avérer être une bonne stratégie car ils engendrent une diminution de l'inflammation au sein des articulations. (Casenave, 2012)

Un récepteur spécifique le GP80 ainsi qu'un récepteur adaptateur ubiquitaire GP130 sont nécessaires pour que l'IL-6 engendre son action. GP80 a un impact minime sur la transduction du signal tandis que GP130 est une glycoprotéine transmembranaire ayant un domaine cytoplasmique qui contient plusieurs portions impliquées dans la signalisation intracellulaire. GP130 renferme notamment des régions nécessaires au recrutement des protéines tyrosines kinases de la famille des janus kinases (JAK). Après fixation sur le récepteur soluble ou membranaire, le complexe formé par l'IL-6, GP80 et GP130 peut activer la voie de signalisation intracellulaire STAT3 via l'activation de JAK. (Casenave, 2012)

Figure 7 : Schéma des différents récepteurs de l'IL-6

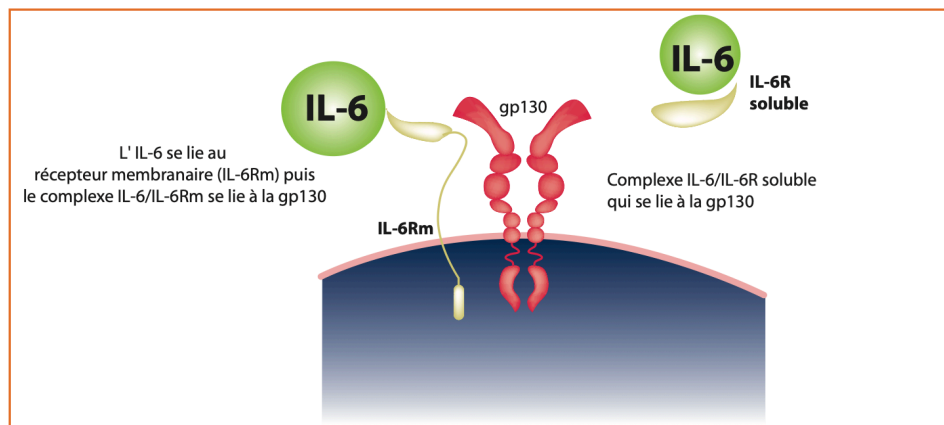


Figure de : Club Rhumatismes et Inflammations. *Les communications intercellulaires : Les cytokines et leur réseau* dans «[http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap\\_6.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_6.pdf)».

Le TCZ (RoActemra®) peut être administré mensuellement en IV, la dose dépend alors du poids : 8 mg/kg, ou il peut être administré en SC à une dose fixe de 162 mg par injection toutes les semaines. Le SAR (Kevzara®) est lui, seulement disponible en SC et une injection de 200 mg est réalisée toutes les 2 semaines. Cependant, en cas de thrombopénie, de neutropénie ou encore d'élévation des enzymes hépatiques, la dose recommandée est réduite à 150 mg toutes les deux semaines. Pour les administrations par voie SC, les sites d'injection préconisés sont les cuisses, les parties supérieures des bras et l'abdomen. (Candil et Zufferey, 2016)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les infections respiratoires des voies supérieures, des maux de tête ou de l'hypertension tandis que les plus graves sont les infections sévères ainsi que les réactions d'hypersensibilité et les diverticulites. (EMA, 2010)

Encore une fois, que ce soit le TCZ ou le SAR, ils ne doivent pas être administrés lorsque les patients souffrent d'une infection et ils doivent également être suspendus si le patient développe une infection pendant le traitement. De plus, un dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B doit être réalisé préalablement avant la première administration de ces deux biothérapies. L'administration de vaccins vivants, qu'ils soient atténués ou non, n'est pas recommandée en concomitance avec le TCZ ni avec le SAR. (EMA, 2010)

Lors de la prise de ces deux traitements, une surveillance rapprochée du patient doit être réalisée. En effet, un contrôle des taux de plaquettes, des neutrophiles, des transaminases hépatiques et des paramètres lipidiques doit être effectué 4 à 8 semaines après l'initiation du traitement car des études ont montré que ces traitements pouvaient avoir une influence sur ces différents paramètres. En fonction des résultats obtenus, des décisions doivent être prises (arrêt du traitement, adaptation posologique, ...). (EMA, 2010)

Durant le traitement par TCZ ou SAR, les femmes doivent avoir recours à une contraception efficace et ce même encore 3 mois après l'arrêt de ceux-ci. Aucune donnée concernant l'excrétion de ces médicaments dans le lait maternel n'est disponible, il est dès lors non recommandé d'allaiter durant le traitement. Les injections de TCZ sont contre-indiquées pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue car une étude menée chez l'animal a démontré une augmentation du risque d'avortement spontané et de mortalité embryonnaire.

Pour ce qui est du SAR, les données disponibles sont limitées; son utilisation est donc non recommandée pendant la grossesse. (EMA, 2010)

Il faut également savoir que le Kevzara® est soumis à une pharmacovigilance renforcée. C'est-à-dire que l'expérience de son utilisation est encore limitée ou alors que c'est un médicament pour lequel des doutes subsistent quant à son innocuité. Il est donc recommandé d'encourager la notification des effets indésirables pour garantir un usage sûr de ce médicament.

### ❖ Les inhibiteurs des janus kinases

Les JAK font partie de la grande famille des enzymes tyrosines kinases qui interviennent dans les voies de signalisation intracellulaires. Ces tyrosines kinases sont présentes en grande quantité dans l'organisme mais les JAK ont la particularité d'être liées à des récepteurs transmembranaires dont notamment ceux des cytokines. Ce qui veut dire que lorsque la cytokine est liée à son récepteur, cela provoque l'activation de l'enzyme JAK. Les enzymes travaillent par paires dans le but de phosphoryler et d'activer des transducteurs de signal et des activateurs de transcription (Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT). Ces facteurs de transcription activent ensuite des gènes spécifiques dans le noyau de la cellule. (Finckh, 2019)

Figure 8 : Schéma de la voie JAK/STAT

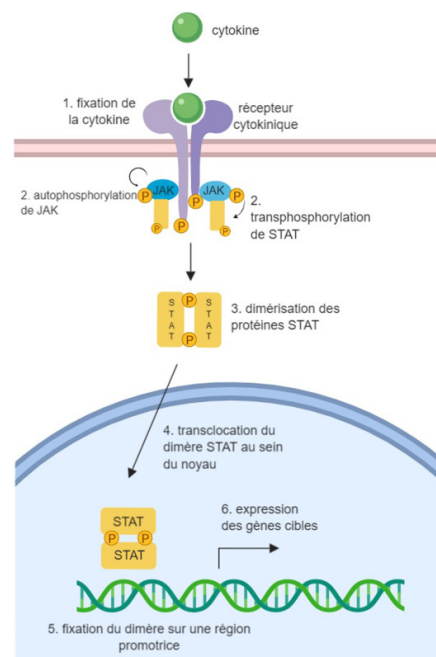


Figure de : Jammal, T. El, M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, et Y. Jamilloux. « Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne ». *La Revue de Médecine Interne* 40, n°12 (2019) : 816-25. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.07.016>.



Cette famille d'enzyme (JAK) est composée de quatre membres; JAK1 qui joue un rôle dans la signalisation des cytokines inflammatoires, JAK2, important dans la médiation de la myélopoïèse et de l'érythropoïèse, JAK3 qui intervient dans la surveillance immunitaire et la fonction des lymphocytes et enfin, TYK2. Cette voie JAK/STAT tient donc une place prépondérante dans la prolifération cellulaire, dans la différenciation cellulaire et dans l'apoptose. (EMA, 2020)

Les inhibiteurs des JAK agissent en bloquant la voie de signalisation intracellulaire de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12, IL-6, l'IL-23 mais aussi l'interféron gamma ou encore le GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Cependant, leur blocage est partiel et leur durée d'action est relativement plus courte que celle des autres biothérapies. (Finckh, 2019)

Le suffixe "tinib" est souvent associé aux médicaments inhibant les protéines kinases. Dans les médicaments inhibant les JAK, on retrouve le baricitinib, le filgotinib, le tofacitinib et l'upadacitinib. Ils inhibent chacun, de manière sélective et réversible, préférentiellement certaines JAK. Ils ne sont disponibles que sous forme de traitement oral, ce sont donc des traitements cliniquement intéressants pour des patients ne souhaitant pas de parentéral ou pour lesquels le respect de la chaîne du froid exigé par les autres traitements est trop contraignant. Il faut néanmoins faire attention à la compliance du patient avec les traitements par voie orale. Une période d'environ 3 mois est nécessaire pour que l'efficacité définitive des différents traitements puisse être évaluée. (Finckh, 2019)

Le baricitinib (Olumiant®) est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK1 et des JAK2 et dans une moindre mesure de la tyrosine-protéine kinase TYK2. Sa demi-vie est de 13 heures. La dose initialement prescrite est de 4 mg une fois par jour mais cette dose est revue à la baisse et passe à 2 mg une fois par jour chez les patients de 75 ans et plus mais aussi chez les patients avec des antécédents d'infections chroniques. De plus, une réduction de la dose peut également être envisagée comme thérapie de maintien pour les patients dont l'activité de la PR est contrôlée depuis un moment déjà avec la dose initiale de 4 mg. (Société Suisse de Rhumatologie, 2021)

Le filgotinib (Jyseleca®) inhibe quant à lui préférentiellement JAK1. La dose prescrite chez les patients atteints de PR est de 200 mg une fois par jour, cette dose est réduite à 100 mg une fois par jour chez les patients de plus de 75 ans. (EMA, 2020)

Le tofacitinib (Xeljanz®) inhibe les JAK1 et les JAK3 mais aussi la tyrosine-protéine kinase TYK2 et les JAK2 mais ceux-ci de manière moins importante. Sa demi-vie est de 3 heures et la posologie recommandée est d'un comprimé de 5 mg à prendre deux fois par jour. Cette dose peut être réduite à un comprimé par jour en cas d'insuffisance rénale sévère ou en cas d'insuffisance hépatique modérée. (Société Suisse de Rhumatologie, 2021)

L'upadacitinib (Rinvoq®) inhibe préférentiellement les JAK1, les JAK2 et les JAK3 à un degré moindre. Sa demi-vie se situe entre 9 heures et 14 heures et la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour. (Société Suisse de Rhumatologie, 2021)

Tout comme pour l'ensemble des autres traitements biologiques, la grossesse et l'allaitement sont non recommandés étant donné que les risques pour le nouveau-né ne peuvent être exclus. Encore une fois, la vaccination durant le traitement, une infection active et la tuberculose sont des contre-indications à la prise de ces médicaments, c'est pourquoi un dépistage de la tuberculose doit être réalisé au préalable. Les principaux effets indésirables sont des troubles lipidiques, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux. (EMA, 2020) De plus, une hausse du risque de réactivation du virus de la varicelle ainsi que du zona est observée avec les inhibiteurs des JAK. Une vaccination contre ce virus est dès lors recommandée mais elle est en pratique peu réalisée car elle nécessite l'arrêt de tout traitement de fond antirhumatismal. (Finckh, 2019)

Ces différents médicaments inhibiteurs des JAK présentent donc plusieurs avantages face aux biothérapies classiques. En effet, ils sont disponibles sous forme orale, ils ont une demi-vie relativement courte et possèdent aussi un caractère non immunogène. Enfin, la simplicité de prise et de fabrication par rapport aux anticorps monoclonaux est également non négligeable.

### III. Discussion

#### A. Comparaison selon le mode d'action

Une des premières grandes différences entre les médicaments utilisés dans la prise en charge de la PR, est la spécificité de leur mécanisme d'action.

Tout d'abord, il y a les traitements symptomatiques qui ne sont pas du tout spécifiques, ce sont des antidouleurs ou encore des anti-inflammatoires. Comme leur nom l'indique, leur

but est simplement de traiter les symptômes et non la cause même de la maladie. Le bénéfice visé est plutôt axé sur l'efficacité à court terme et le soulagement rapide plutôt que d'interrompre ou de freiner la progression de la maladie.

Ensuite, une nouvelle distinction s'impose entre les traitements conventionnels et les traitements biologiques qui ont tous deux pour but de freiner la progression de la maladie et de s'approcher au maximum de la rémission.

En se référant aux divers mécanismes d'action qui ont été expliqués précédemment, que ce soit le méthotrexate, le léflunomide ou encore la sulfasalazine, ils n'agissent pas directement sur une des composantes immunologiques de la PR. En effet, le MTX est par exemple un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase et le LEF un inhibiteur sélectif d'une enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines; ces médicaments n'exercent donc pas directement leur action sur les différentes cytokines à l'origine de la PR mais ils agissent via des intermédiaires.

Les traitements biologiques, contrairement aux médicaments conventionnels, ciblent eux plus précisément les acteurs et les mécanismes à l'origine de l'inflammation ainsi que de la destruction articulaire, c'est-à-dire qu'ils visent la grande famille des cytokines avec notamment les interleukines ou encore le TNF  $\alpha$ . Rien que le nom des différents traitements suggère déjà cette notion de spécificité (inhibiteurs des janus kinases, antagonistes de l'interleukine 6, ...). Ils ont donc pour objectif la rémission ou en tout cas une meilleure maîtrise de la maladie. Malgré tout, leur grande efficacité vis-à-vis de la réduction de la douleur, de l'inflammation et des déformations articulaires est à mettre en balance avec les nombreux effets indésirables dont ils sont la cause comme par exemple une baisse des défenses immunitaires face à différentes infections ou des réactions liées aux perfusions. Ils sont aussi à l'origine de certaines contraintes comme l'impossibilité de la vaccination par un agent vivant. De plus, ce sont, pour la plupart, des médicaments qui sont administrés par injection ce qui peut être contraignant pour les patients et avoir pour conséquence de diminuer leur compliance. Cependant, les chiffres de rétention sous ces traitements sont relativement bons.

Par contre, que ce soit les traitements biologiques ou conventionnels, contrairement aux traitements symptomatiques qui agissent rapidement, leur effet met du temps à se manifester et donc le bénéfice et le soulagement des patients ne sont pas immédiats mais

retardés dans le temps. Ils agissent aussi pendant une plus longue période, ce sont donc des traitements de fond sur le long terme.

## B. Comparaison des traitements selon le coût

Un des obstacles principaux à l'utilisation des biothérapies est leur énorme coût pour la société et donc pour l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) par rapport aux traitements conventionnels. Le tableau 3 reprend le prix du MTX et de plusieurs traitements biologiques. On peut dès lors y voir que le MTX est bien moins cher que les traitements biologiques qui pour un mois de traitement peuvent aller de 3 à plus de 10 fois le prix de celui-ci.

Tableau 3 : Comparaison des prix des traitements biologiques par rapport au MTX

<b><i>Principe actif</i></b>	<b><i>Dosage</i></b>	<b><i>Prix/conditionnement</i></b>	<b><i>Posologie</i></b>	<b><i>Prix/mois de traitement</i></b>
MTX per os	2,5 mg	30 comprimés pour 8,67 €	20 mg 1x/ semaine	9,25 €
MTX	20mg/0,4 ml	12 seringues pour 268,81 €	20 mg 1x/ semaine	89,60 €
infiximab	3 mg/kg	6 seringues pour 2 058,02 €	3 mg/kg toutes les 8 semaines	343,00 €
abatacept	< 60 kg 500 mg en IV de 30 min	1 flacon de 250 mg pour 269 €	2 flacons toutes les 4 semaines	538 €
rituximab	500 mg/50 ml	1 flacon de 500 mg pour 1 030 €	1000 mg et 1000 mg après 2 semaines/6 mois	4120 € tous les 6 mois → 686,7/ mois
tocilizumab	162 mg	4 injections pour 1 006,74 €	162 mg en SC/ semaine	1 006,74 €
baricitinib	4 mg	84 comprimés pour 2 397,12 €	4 mg 1x/jour	856,11 €

Les industries pharmaceutiques justifient ces prix avec plusieurs arguments comme le coût plus élevé de la phase de recherche et de développement, le coût de production mais aussi un meilleur espoir ainsi qu'un plus grand bénéfice pour le patient. La contrainte du prix peut donc constituer un frein à l'accès de ces médicaments pour les malades et à leur prise en charge par les systèmes de soins de santé. (Fischer et al., 2020)

Une grande moitié des dépenses annuelles liées à la PR serait due aux médicaments en tant que tels ainsi qu'aux coûts médicaux indirects. Ces coûts indirects, ce sont toutes les répercussions économiques dues à la maladie et sa prise en charge qui impactent le patient. Ils sont surtout valorisés comme les pertes de temps et de productivité, une retraite anticipée et donc aussi une perte de salaire. Les biothérapies permettent, elles, de réduire considérablement ces coûts indirects mais par contre, elles augmentent fortement les coûts médicaux directs.

Les dépenses générées pour avoir accès à ces soins doivent donc être mises en balance avec les frais évités grâce à l'efficacité de ces différents traitements. En effet, il y a notamment une réduction des frais médicaux sur le long terme ainsi qu'une réduction de l'handicap causé par les destructions articulaires et donc une diminution des arrêts de travail qui y sont liés mais aussi une diminution de la consommation de médicaments tels que les AINS et une diminution des séances chez les kinésithérapeutes, chez les radiologues, ... (Fischer et al., 2020)

Une solution pour réduire les coûts médicaux directs, ce sont les médicaments biosimilaires. Selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), un médicament biosimilaire est : *“mis au point de manière à ce qu'il soit hautement similaire à un médicament biologique déjà autorisé dans l'Union européenne (UE). Le médicament biologique existant est qualifié de médicament de référence ou médicament original. Après l'expiration du brevet et de la période d'exclusivité du médicament de référence, un médicament biosimilaire est autorisé à entrer sur le marché.”*<sup>1</sup>

En effet, les prix des biosimilaires sont plus bas car leur développement se base sur les connaissances scientifiques issues du développement des médicaments originaux ce qui fait qu'il n'est pas requis d'effectuer à nouveau toutes les études cliniques comme c'est le cas lors de la découverte du médicament biologique de référence. De plus, lors de leur mise sur le marché, les biosimilaires entraînent une baisse des dépenses pour l'INAMI et donc des économies non négligeables. Le but de ces biosimilaires est in fine de réduire les coûts, tout en conservant une efficacité similaire et donc de faciliter l'accès aux traitements biologiques. Plusieurs médicaments biosimilaires ayant le même médicament biologique de référence peuvent exister. Ces biosimilaires ne se retrouvent sur le marché qu'après des essais cliniques

---

<sup>1</sup> AFMPS, 5 mars 2019. *Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?* dans [«https://www.afmps.be/fr/quest\\_ce\\_quun\\_medicament\\_biosimilaire»](https://www.afmps.be/fr/quest_ce_quun_medicament_biosimilaire), consulté le 4 janvier à 15h45.

prouvant qu'ils sont équivalents du point de vue de leur efficacité, qualité et de leur sécurité. Il existe actuellement des médicaments biosimilaires de l'adalimumab, de l'éтанercept, de l'infliximab et du rituximab. (AFMPS, 2019)

Dans le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2020, on retrouve notamment 5 agents biologiques (l'adalimumab, l'éтанercept, l'ustékinumab, le golimumab et le secukinumab) utilisés dans le traitement de la PR. La première place est d'ailleurs occupée par l'adalimumab avec un montant net INAMI 2020 de 91.423.166 € tandis que l'éтанercept, quant à lui, se retrouve à la 7<sup>ème</sup> place du classement avec un montant de 41.092.693 €. Le nombre de patients bénéficiant de ces traitements est pourtant relativement faible 14.782 pour l'adalimumab et 6.868 pour l'éтанercept mais ces deux traitements sont extrêmement chers. Ils sont bien entendu recommandés dans d'autres indications mais la plupart des prescriptions proviennent des rhumatologues. Les dépenses de l'INAMI pour l'adalimumab ont néanmoins connu une réelle diminution due à l'apparition des biosimilaires; en effet, en 2018, les dépenses étaient estimées à 154,3 millions d'euros. (Service des soins de santé de l'INAMI, 2021)

Au vu de leur prix élevé, les biothérapies sont recommandées uniquement lors de l'échec des DMARDs en monothérapie ou en association ou lors d'une PR sévère. Un traitement de première intention à base de MTX et d'une biothérapie peut être instauré de même qu'une association de MTX avec un autre DMARD. Les biothérapies ne sont donc pratiquement jamais prescrites en première intention mais plutôt dans un deuxième temps.

### C. Comparaison selon l'efficacité

Plusieurs recherches consacrées à la comparaison de l'efficacité des traitements biologiques seuls ou en association avec le MTX versus le MTX seul, ont été réalisées.

Des essais cliniques ont étudié les agents anti-TNF : un essai sur la famille des récepteurs solubles du TNF  $\alpha$  avec l'éтанercept et un essai sur la famille des anticorps monoclonaux de type IgG1 avec l'adalimumab.

Le premier essai concerne la comparaison de l'éтанercept en monothérapie, du MTX en monothérapie et de l'association de l'éтанercept avec le MTX. Après deux ans, la réponse ACR 50 était obtenue chez 86% des malades du groupe de l'association. En revanche, cette réponse ACR 50 était plus faible dans les 2 groupes ayant reçu la monothérapie,

respectivement 75% pour les patients sous étanercept et 71% pour les patients sous MTX. De plus, une analyse radiographique a montré que la progression des lésions était moindre dans le groupe prenant l'association. (Katchamart et al., 2010)

Le deuxième essai compare, après un an de traitement, la réponse ACR 50 de l'adalimumab associé au MTX à la réponse du MTX et de l'adalimumab en monothérapie. À nouveau, comme ce fut le cas pour l'efficacité de l'étanercept, la réponse ACR était atteinte chez plus de 62% des patients prenant la combinaison tandis qu'elle n'était atteinte respectivement que chez 46% et 41% dans les 2 autres groupes de monothérapie. Après 2 ans de traitement, la réponse ACR 50 était toujours plus élevée dans le groupe combinaison (59% contre 43% pour le MTX et 37% pour l'adalimumab). De plus, au niveau structurel, il y avait également moins de progressions dans le groupe de l'association comparativement aux deux groupes sous monothérapie. Enfin, grâce à l'analyse de la rémission avec le score DAS 28, une grande différence a pu être observée car presque 50% des patients sous l'association étaient considérés en rémission après 2 ans. Cela équivaut à presque deux fois plus de malades en rémission que dans les 2 autres groupes. (Breedveld et al., 2006) Plusieurs autres études ont comparé le reste des anti-TNF disponibles sur le marché; elles vont toutes dans le même sens et aboutissent aux mêmes résultats que les deux études décrites ci-dessus.

Toujours selon le même principe de comparaison, une étude s'est intéressée à l'abatacept. Après une période de 12 mois, selon le score DAS 28, 61% des patients prenant la combinaison MTX et abatacept étaient considérés comme étant en rémission alors que ce n'était le cas que dans environ 45% des patients sous monothérapie, que ce soit sous MTX ou sous abatacept. De surcroît, cette étude a mis en évidence la rémanence du traitement par abatacept car plusieurs patients étaient en rémission et ce, sans traitement et après 6 mois d'arrêt de la prise du traitement par abatacept. (Emery et al., 2015)

Pour ce qui est des antagonistes de l'interleukine 6, une étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du traitement par TCZ. De la même manière que précédemment, les patients recevaient soit du TCZ seul, soit du MTX seul ou alors la combinaison des deux. De nouveau, le pourcentage de patients en rémission, après une durée de traitement de 2 ans, était plus élevé chez ceux ayant reçu la combinaison (86%) comparativement aux patients sous monothérapie. Néanmoins, contrairement aux études précitées, une différence significative a

été constatée entre la prise du MTX seul et la prise du TCZ seul (44% versus 84%). (Bijlsma et al., 2016)

En ce qui concerne les inhibiteurs des janus kinases, des études ont examiné l'efficacité du tofacitinib et du baricitinib. La première montre la supériorité de la réponse ACR 70 chez les patients sous tofacitinib par rapport aux patients sous MTX : 37,7% contre 12%. (Lee et al., 2014) L'étude portant sur le baricitinib a, elle aussi, prouvé la supériorité de l'efficacité de celui-ci vis-à-vis du MTX. Effectivement, le taux de réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 après 6 mois était d'au moins 20% plus élevé dans le groupe sous baricitinib que dans le groupe sous MTX. (Fleischmann et al., 2017)

Enfin, une étude s'est penchée sur l'efficacité du dernier médicament biologique abordé dans ce mémoire, c'est-à-dire le rituximab. Une fois encore, c'est la réponse ACR qui a été évaluée, elle était de 65% dans le groupe prenant le rituximab en monothérapie et de 38% dans le groupe sous MTX; par contre, la réponse ACR était plus élevée dans le groupe où les deux traitements étaient associés (73%). (Edwards et al., 2004)

Au vu des résultats similaires obtenus dans les différentes études, afin d'obtenir une meilleure efficacité, les biothérapies doivent être administrées conjointement au MTX. En effet, les traitements biologiques étant partiellement ou complètement humanisés, il faut leur associer le MTX afin de diminuer le risque d'apparition d'anticorps neutralisants. De plus, il n'y a pas, jusqu'ici, d'étude qui a prouvé que l'utilisation des biothérapies en monothérapie avait une efficacité plus importante que leur utilisation en association, à part peut-être pour le TCZ. Une étude randomisée en double aveugle a d'ailleurs mis en évidence qu'en monothérapie, le TCZ était plus efficace que l'adalimumab. De fait, la diminution du DAS 28 après 6 mois était de 3,3 pour le TCZ tandis qu'elle n'était seulement que de 1,8 pour l'adalimumab, ce qui prouve bien une fois de plus que le TCZ est une monothérapie de choix lorsqu'une association avec le MTX n'est pas recommandée. (Gabay et al., 2013)

Les résultats obtenus amènent d'autres déductions notamment que lorsque le MTX est mal toléré ou que le passage à l'un des autres traitements conventionnels n'est pas possible, le traitement biologique peut être instauré en monothérapie; cela ne pose pas de problème et il n'est pas pour autant moins efficace que le MTX seul. Aussi, lorsque le traitement de fond n'est pas assez efficace pour contrôler la PR, l'ajout d'un traitement biologique semble être la meilleure alternative et avoir fait ses preuves. En effet, les associations ont un pourcentage plus



important de malades atteignant la réponse ACR 20, 50 ou 70, elles entraînent aussi une plus grande diminution de la progression des lésions au niveau radiographique ainsi qu'une meilleure rémission.

Pour aller plus loin, une comparaison d'efficacité entre les JAK-inhibiteurs et les anti-TNF a été étudiée. En effet, l'upadacitinib (Rinvoq®) a été comparé à l'adalimumab et les résultats obtenus montrent un taux de rémission plus élevé dans le groupe Rinvoq® + MTX que dans les 2 autres groupes (placébo + MTX et adalimumab + MTX) et ce pendant une durée allant jusqu'à 3 ans. La figure 9 illustre le pourcentage de patients en rémission après la prise des différents traitements, la supériorité de l'upadacitinib y est clairement démontrée.

Figure 9 : Résultats de l'étude de comparaison de l'efficacité

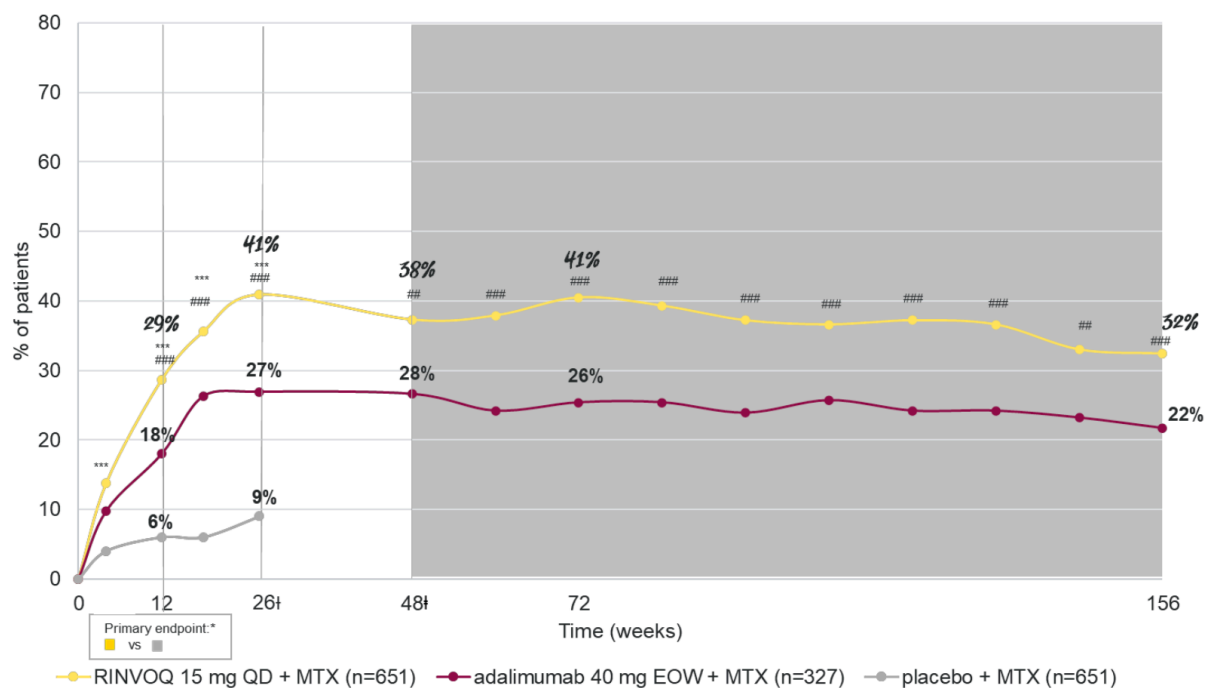


Figure de : Fleischmann R. et al. Poster presented at 2021 Congress European League Against Rheumatology (EULAR); June 2-5, Virtual (Poster POS0087)

## IV. Conclusion

La physiopathologie de la PR est extrêmement complexe et regorge d'interactions diverses entre les lymphocytes B, les lymphocytes T, les macrophages, .... sans oublier les multiples cytokines. Plusieurs traitements comme le MTX, le LEF ou encore la sulfasalazine se sont dès lors vite imposés comme les traitements de fond conventionnels. Les biothérapies ont ensuite été développées, toutes ont un mécanisme d'action différent mais elles ont pour caractéristique commune de cibler de façon spécifique l'un ou l'autre acteur du mécanisme de l'inflammation à l'origine de la PR.

Le traitement de fond qu'il soit conventionnel ou biologique reste un élément essentiel dans la prise en charge de la PR. Le MTX reste d'ailleurs le traitement le plus prescrit en première intention malgré l'arrivée sur le marché des nouvelles biothérapies. En ce qui concerne les traitements biologiques, les molécules les plus prescrites font partie de la famille des anti-TNF  $\alpha$ . Malgré tout, les biothérapies ne sont généralement prescrites qu'en deuxième intention.

En effet, le coût annuel d'une biothérapie est largement plus élevé que le coût d'un traitement par MTX par exemple. Cependant, les industries pharmaceutiques commercialisent des biosimilaires qui devraient dans le futur permettre de diminuer les coûts des traitements biologiques et l'impact de la composante budgétaire sur la prise en charge de la maladie. Néanmoins cela nécessite un effort de la part des firmes mais également des médecins prescripteurs afin de favoriser l'utilisation des biosimilaires parfois mis sur le côté.

Grâce à leur mode d'action plus spécifique et beaucoup plus ciblé, l'introduction des traitements biologiques a néanmoins permis de diminuer la morbidité de la PR en diminuant les complications extra-articulaires, les douleurs articulaires ou encore en évitant une multitude d'arthroplasties chirurgicales secondaires. Cependant, certains patients ne répondent malheureusement pas à ces biothérapies et d'autres y échappent après une réponse initiale. Il ne faut cependant pas oublier que ces biothérapies sont quand même à l'origine d'effets secondaires tels que des réactions aux sites d'injection et la résurgence de la tuberculose. Elles entraînent également des contraintes plus importantes comme par exemple le recours à des injections plutôt qu'à de simples comprimés.

Pour ce qui est de l'efficacité des différents traitements, les études privilégient l'utilisation d'associations d'un traitement biologique avec le MTX, car ce sont elles qui, pour le moment, ont prouvé leur supériorité en termes d'efficacité sur les différents symptômes de la maladie. Cependant, d'autres études plus précises de comparaison d'efficacité entre les traitements biologiques devraient être réalisées afin d'avoir une idée plus claire de leur place dans la prise en charge de la PR.

Pour terminer et parler avenir, n'oublions pas que la recherche scientifique dans le monde pharmaceutique ne cesse jamais et évolue constamment, c'est pourquoi d'année en année d'autres cibles potentielles et d'autres nouveaux traitements émergeront encore sur le marché.

## V. Bibliographie

### Articles

1. A. Bosly. « Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes ». *Réanimation* 587, n° 4 (août 2006): 243. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.06.015>.
2. AFMPS. « Simponi® : information pour les médecins », février 2014. <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Simponi%20HCP%20FR.pdf>.
3. ARDOUIN, Elodie. « Étude de la variabilité du DAS 28 sur deux mesures à au moins 12 heures d'intervalle dans la polyarthrite rhumatoïde ». Université de Limoges, 2014.
4. Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. « Je connais mon DAS et son évolution », 2015. <http://af-polyarthrite.net/nl9/je%20connais%20mon%20das.pdf>.
5. Bijlsma, Johannes W J, Paco M J Welsing, Thasia G Woodworth, Leonie M Middelink, Attila Pethö-Schramm, Corrado Bernasconi, Michelle E A Borm, et al. « Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial ». *The Lancet* 388, n° 10042 (23 juillet 2016): 343-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30363-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30363-4).
6. Breedveld, Ferdinand C., Michael H. Weisman, Arthur F. Kavanaugh, Stanley B. Cohen, Karel Pavelka, Ronald van Vollenhoven, John Sharp, John L. Perez, et George T. Spencer-Green. « The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment ». *Arthritis & Rheumatism* 54, n° 1 (1 janvier 2006): 26-37. <https://doi.org/10.1002/art.21519>.
7. Bruce, Bonnie, et James F Fries. « The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications ». *Health and Quality of Life Outcomes* 1 (9 juin 2003): 20-20. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-20>.
8. Bruyere, Lise. « Les inhibiteurs de la voie JAK : Nouvelle classe pharmacologique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ». Université d'Aix-Marseille, 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01677565/document>.
9. CBIP, Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. « Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde - ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien », *Folia Pharmacotherapeutica*, n° 47 (octobre 2020): 1-13.
10. CBIP. « Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : état de la question », *Folia Pharmacotherapeutica*, n° 32 (mars 2005): 19-22.
11. Christophe Richez, Thomas Barnetche, Thierry Schaeffer, et Marie-Elise Truchetet. « La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? » *Revue du Rhumatisme monographies* 5212, n° 4 (septembre 2017): 297. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.07.006>.
12. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. « Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde », 1 octobre 2011. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/1.html>.

13. Cours De Résidanat. « Sujet : 58 Polyarthrite Rhumatoïde ». août 2020. <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/58%20polyarthrite%20rhumatoide2020.pdf>.
14. CRI, Club Rhumatismes et Inflammations. « De la physiopathologie aux traitements immunomodulateurs ». In *Le Classeur Immunopathologie pour le Praticien*, MédecinePlus., 1-8, 2010.
15. CRI. « Prise en charge pratique des patients sous méthotrexate : Comment optimiser l'efficacité du méthotrexate ?, Comment suivre un patient traité par méthotrexate ? », *Revue du rhumatisme*, août 2016.
16. Edwards, J.C.W., L. Szczepański, J. Szechiński, A. Filipowicz-Sosnowska, P. Emery, D.R. Close, R.M. Stevens, et T. Shaw. « Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis ». *New England Journal of Medicine* 350, n° 25 (2004): 2572-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.
17. EMA European Medicines Agency. « Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit Orenzia® », 28 octobre 2021.
18. EMA. « Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit : Rituximab », 30 octobre 2009. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf).
19. EMA. « Cimzia (certolizumab pegol) », 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cimzia-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cimzia-epar-medicine-overview_fr.pdf).
20. Emery, Paul, Gerd R Burmester, Vivian P Bykerk, Bernard G Combe, Daniel E Furst, Emilie Barré, Chetan S Karyekar, Dennis A Wong, et Tom W J Huizinga. « Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 1 (1 janvier 2015): 19. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206106>.
21. Erwan Dumontet et Edith Bigot-Corbel. « Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde ». *RFL - Revue francophone des laboratoires* 3720, n° 446 (novembre 2012): 3.
22. Finckh, Axel. « Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde », *Revue Médicale Suisse*, n° 10 (2014): 581-84.
23. Fischer, Alain, Mathias Dewatripont, et Michel Goldman. « L'innovation thérapeutique, à quel prix ? » *Médecine/sciences* 36, n° 4 (4 avril 2020): 389-93.
24. Fleischmann, Roy, Michael Schiff, Désirée van der Heijde, Cesar Ramos-Remus, Alberto Spindler, Marina Stanislav, Cristiano A. F. Zerbini, et al. « Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment ». *Arthritis & Rheumatology* 69, n° 3 (1 mars 2017): 506-17. <https://doi.org/10.1002/art.39953>.
25. Gabay, Cem, Paul Emery, Ronald van Vollenhoven, Ara Dikranian, Rieke Alten, Karel Pavelka, Micki Klearman, et al. « Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial ». *The Lancet* 381, n° 9877 (4 mai 2013): 1541-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).

26. Gaujoux-Viala, Cécile. « Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde ». *Polyarthrite rhumatoïde – Première partie* 84, n° 4 (1 septembre 2017): 343-46. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.08.004>.
27. Ghozlani Imad, Achemlal Lahsen, Rezqi Asmaa, Mounach Aziza, Bezza Ahmed, El Maghraoui Abdellah. « Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde », *Revue Marocaine de Rhumatologie*, n° 19 (2012): 6-9.
28. Haddouche, A., Samy Slimani, Bilal Bengana, Imen Bencharif, et Abdelbaki Benmebarek. « What are the first-line treatments for rheumatoid arthritis ? » *Batna Journal of Medical Sciences (BjMS)* 1 (1 juillet 2014): 27-33. <https://doi.org/10.48087/BJMSf.2014.1108>.
29. HAS, Haute Autorité de Santé. « ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion », 18 juillet 2007. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5592\\_orencia.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5592_orencia.pdf).
30. Imane Aouidat, Abdellah El Maghraoui. « Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde », 2006. <http://www.rhumato.info/livres-theses>.
31. Karine Lanfant-Weybel, Thierry Lequerré, et Olivier Vittecoq. « Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ». *La Presse Médicale* 1501, n° 5 (mai 2009): 690. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.02.003>.
32. Katchamart, W, J Trudeau, V Phumethum, et C Bombardier. « Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4 (2010). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008495>.
33. Lee, Eun Bong, Roy Fleischmann, Stephen Hall, Bethanie Wilkinson, John D. Bradley, David Gruben, Tamas Koncz, et al. « Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis ». *New England Journal of Medicine* 370, n° 25 (19 juin 2014): 2377-86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
34. Miceli et al. « Chapitre 8 : Les facteurs génétiques : les molécules HLA et les molécules apparentées ». In *Le Classeur Immunopathologie pour le Praticien*, MédecinePlus., 13, 2010. [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap\\_8.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_8.pdf).
35. Mitsos Loukia. « Manifestations cutanées de l'arthrite rhumatoïde ». 19 juin 2009. [http://rheumatology.usherbrooke.ca/files/imce/Arthrite\\_rhumatoide\\_et\\_dermato.pdf](http://rheumatology.usherbrooke.ca/files/imce/Arthrite_rhumatoide_et_dermato.pdf).
36. Morel Jacques, Combe Bernard. « Polyarthrite rhumatoïde/Rheumatoid arthritis ». Service d'Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie 34295 MONTPELLIER cedex 5, s. d.
37. Narváez Javier, Teresa Oton, Judit Lluch, Maribel Mora-Limiñana, Joan Miquel Nolla, et Estíbaliz Loza. « Response to interleukin-6 receptor antagonists in patients with rheumatoid arthritis is independent of the number of prior used TNF inhibitors: A systematic review and metaanalysis ». *Joint Bone Spine* 88, n° 1 (1 janvier 2021): 105112. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105112>.
38. Pillon François, et Yves Michiels. « Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ». *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 531, Supplément (1 décembre 2013): 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.018>.
39. Service des soins de santé de l'INAMI. « Infospot : Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2020 », septembre 2021.

[https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot\\_top25\\_medicaments\\_2020.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot_top25_medicaments_2020.pdf).

*Sites internet*

1. AFMPS. « Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? », 5 mars 2019. [https://www.afmps.be/fr/quest\\_ce\\_quun\\_medicament\\_biosimilaire](https://www.afmps.be/fr/quest_ce_quun_medicament_biosimilaire), consulté le 26 décembre.
2. CNPM, Collège National de Pharmacologie Médicale. « Anti-TNF alpha », 15 mai 2019. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>, consulté le 12 septembre.
3. Kontzias, Apostolos. « Polyarthrite rhumatoïde (PR) », mai 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumatoïde-pr>, consulté le 8 septembre.
4. OMS. « Les maladies articulaires », 2003. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr81/fr/>, consulté le 8 septembre.
5. VIDAL. « Les médicaments de la crise de polyarthrite », 4 septembre 2020. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoïde/medicaments-crise.html>, consulté le 4 septembre.

## VI. Démarche de recherche bibliographique

Pour la réalisation de ce mémoire, une récolte d'informations pertinentes et ciblées est nécessaire. La méthodologie utilisée est décrite ci-dessous.

Afin d'avoir une vue d'ensemble des différents traitements disponibles pour la PR, le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) a été consulté en inscrivant simplement dans la barre de recherche "polyarthrite rhumatoïde". De plus, ce centre publie une revue de pharmacologie mensuelle "Folia pharmacotherapeutica". Un Folia d'octobre 2020 particulièrement intéressant a retenu mon attention. Cette recherche sur le site du CBIP m'a aussi permis de découvrir qu'un Folia Quiz existait dans la section Auditorium du CBIP.

Mon promoteur le Dr. Blondiaux, rhumatologue, m'a aussi conseillé le site "[cri-net.com](http://cri-net.com)". Il s'agit du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) sur lequel on retrouve notamment des fiches pratiques très intéressantes car elles donnent des informations sur la prise en charge des patients atteints de PR et des traitements disponibles. De plus, dans la section "liens", des sites spécialisés en rhumatologie ainsi que des journaux médicaux dignes d'intérêt sont référencés.

J'ai, entre autres, consulté : "[rheumatology.org](http://rheumatology.org)" et "[cular.org](http://cular.org)" et effectué une recherche avec pour mot-clé "rheumatoid polyarthritis". Le site EULAR ne permet pas une recherche ciblée de l'information mais le site de l'American College of Rheumatology permet grâce à un système de questions/réponses, d'avoir une vue d'ensemble de la pathologie.

Dans « *Pubmed* », principal moteur de recherche de données bibliographiques du domaine médical, j'ai également utilisé le mot-clé de départ "rheumatoid arthritis" mais face au nombre incalculable de sources apparues, j'ai dû affiner ma recherche. Ce que j'ai réalisé en associant à "rheumatoid arthritis" les différents traitements que je comptais aborder. J'ai également filtré les articles en sélectionnant "review". Ces différentes étapes m'ont permis d'obtenir des articles plus précis sur chacun des traitements.

Pour obtenir des recommandations sur la prise en charge de la PR, un pdf de la Haute Autorité de Santé (HAS) a aussi été consulté. C'est une source fiable; la HAS assure la rigueur scientifique, l'indépendance de ses travaux et travaille avec transparence.



Les informations et les articles disponibles relatifs à la PR étant relativement fournis, je me suis focalisée sur les plus pertinents, les plus judicieux et les plus fiables pour la rédaction du mémoire, sans tenir compte des dates de publication des différents articles. J'ai ainsi constaté l'évolution des connaissances et de la prise en charge de la PR. Néanmoins, mes sources pour la partie des biothérapies sont, elles, plus récentes.

## VII. Annexes

❖ Annexe 1 : The Stanford Health Assessment Questionnaire

Source : Bruce, Bonnie, et James F Fries. « The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications ». *Health and Quality of Life Outcomes* 1 (9 juin 2003): 20-20. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-20>.

**The STANFORD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE©**  
Stanford University School of Medicine, Division of Immunology & Rheumatology

**HAQ Disability Index:**

In this section we are interested in learning how your illness affects your ability to function in daily life. Please feel free to add any comments on the back of this page.

**Please check the response which best describes your usual abilities OVER THE PAST WEEK:**

	Without ANY <u>difficulty</u> <sup>0</sup>	With SOME <u>difficulty</u> <sup>1</sup>	With MUCH <u>difficulty</u> <sup>2</sup>	UNABLE <u>to do</u> <sup>3</sup>
<b>DRESSING &amp; GROOMING</b>				
Are you able to:				
-Dress yourself, including tying shoelaces and doing buttons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Shampoo your hair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ARISING</b>				
Are you able to:				
-Stand up from a straight chair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Get in and out of bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EATING</b>				
Are you able to:				
-Cut your meat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Lift a full cup or glass to your mouth?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Open a new milk carton?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>WALKING</b>				
Are you able to:				
-Walk outdoors on flat ground?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Climb up five steps?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Please check any AIDS OR DEVICES that you usually use for any of these activities:**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Cane       | <input type="checkbox"/> Devices used for dressing (button hook, zipper pul long-handled shoe horn, etc.) |
| <input type="checkbox"/> Walker     | <input type="checkbox"/> Built up or special utensils   |
| <input type="checkbox"/> Crutches   | <input type="checkbox"/> Special or built up chair  |
| <input type="checkbox"/> Wheelchair | <input type="checkbox"/> Other (Specify: _____)   |

**Please check any categories for which you usually need HELP FROM ANOTHER PERSON:**

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dressing and Grooming | <input type="checkbox"/> Eating  |
| <input type="checkbox"/> Arising               | <input type="checkbox"/> Walking |

Please check the response which best describes your usual abilities **OVER THE PAST WEEK:**

	<u>Without ANY</u> <u>difficulty</u> <sup>0</sup>	<u>With SOME</u> <u>difficulty</u> <sup>1</sup>	<u>With MUCH</u> <u>difficulty</u> <sup>2</sup>	<u>UNABLE</u> <u>to do</u> <sup>3</sup>
<b>HYGIENE</b>				
Are you able to:				
-Wash and dry your body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Take a tub bath?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Get on and off the toilet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>REACH</b>				
Are you able to:				
-Reach and get down a 5-pound object (such as a bag of sugar) from just above your head?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Bend down to pick up clothing from the floor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>GRIP</b>				
Are you able to:				
-Open car doors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Open jars which have been previously opened?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Turn faucets on and off?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ACTIVITIES</b>				
Are you able to:				
-Run errands and shop?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Get in and out of a car?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Do chores such as vacuuming or yardwork	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check any **AIDS OR DEVICES** that you usually use for any of these activities:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Raised toilet seat                      | <input type="checkbox"/> Bathtub bar                         |
| <input type="checkbox"/> Bathtub seat                            | <input type="checkbox"/> Long-handled appliances for reach   |
| <input type="checkbox"/> Jar opener (for jars previously opened) | <input type="checkbox"/> Long-handled appliances in bathroom |
|  | <input type="checkbox"/> Other (Specify: _____)              |

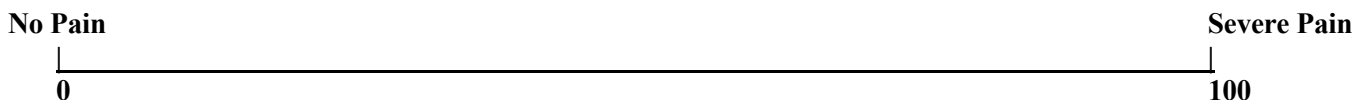
Please check any categories for which you usually need **HELP FROM ANOTHER PERSON:**

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Gripping and opening things |
| <input type="checkbox"/> Reach   | <input type="checkbox"/> Errands and chores          |

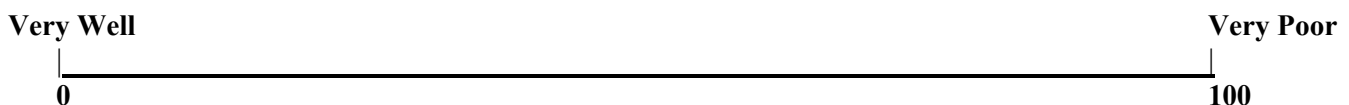
We are also interested in learning whether or not you are affected by pain because of your illness.

**How much pain have you had because of your illness IN THE PAST WEEK:**

PLACE A VERTICAL (|) MARK ON THE LINE TO INDICATE THE SEVERITY OF THE PAIN



Considering all the ways that your arthritis affects you, rate how you are doing on the following scale by placing a vertical mark on the line.



La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune systémique, est l'affection rhumatismale inflammatoire la plus fréquente au monde. Elle touche, à elle seule, à peu près 85.000 personnes en Belgique. Cette maladie possède une physiopathologie complexe qui fait appel aussi bien à l'immunité innée qu'à l'immunité acquise. Il se produit en effet au sein de l'articulation, une rupture de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Tout d'abord, ce mémoire parcourt les traitements conventionnels utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde : le méthotrexate à faible dose, le léflunomide, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine. En second lieu, les nouveaux traitements biologiques sont abordés notamment les agents anti-TNF, l'abatacept, le rituximab ainsi que les inhibiteurs des janus kinases.

Ensuite une comparaison, entre les traitements conventionnels et les traitements biologiques, basée sur plusieurs critères est effectuée afin de mettre en évidence les obstacles, les risques et/ou les bénéfices liés à l'utilisation de ces deux types de traitement.

Enfin, sont discutées des perspectives et d'éventuelles solutions pour l'avenir.

Rheumatoid arthritis, a systemic autoimmune disease, is the most common inflammatory rheumatic disease in the world. It affects nearly 85,000 people in Belgium. This disease has a complex pathophysiology involving both innate and acquired immunity. Indeed, within the joint, there is a disruption of the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

First of all, this thesis discusses the treatments used in rheumatoid arthritis, i.e. conventional treatments with low-dose methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine. New biological treatments are also discussed, including anti-TNF agents, abatacept, rituximab, and Janus kinase inhibitors.

Next, a comparison between conventional and biologic treatments based on several criteria is made in order to highlight the obstacles, risks and/or benefits related to the use of these two different types of treatments.

Finally, perspectives and possible solutions for the future are discussed.