

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESES 2022/TOU3/2112

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

GENTILS Cyril

Le rôle des marqueurs dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Date de soutenance

01/12/2022

Directeur de thèse : BASTIDE Nathalie

JURY

Président : GIROD FULLANA Sophie

1er assesseur : BASTIDE Nathalie

2ème assesseur : NIMBO Rémi

3ème assesseur : GIROD FULLANA Sophie



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. DELCOURT N.	Mme ARELLANO C. (*)
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Mme AUTHIER H.
Mme KELLER L.	M. BERGE M. (*)
M. PUISSET F.	Mme BON C. (*)
Mme ROUCH L.	M. BOUJILA J. (*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C	M. BROUILLET F.
Mme SALABERT A.S.	Mme CABOU C.
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Mme CAZALBOU S. (*)
Mme THOMAS F. (*)	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)
	Mme COLACIOS C.
	Mme COSTE A. (*)
	Mme DERA EVE C. (*)
	Mme ECHINARD-DOUIN V.
	Mme EL GARAH F.
	Mme EL HAGE S.
	Mme FALLONE F.
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A.
	Mme GADEA A.
	Mme HALOVA-LAJOIE B.
	Mme JOUANJUS E.
	Mme LAJOIE-MAZENC I.
	Mme LEFEVRE L.
	Mme LE LAMER A-C. (*)
	M. LE NAOUR A.
	M. LEMARIE A.
	M. MARTI G.
	Mme MONFERRAN S
	M. PILLOUX L.
	M. SAINTE-MARIE Y.
	M. STIGLIANI J-L.
	M. SUDOR J. (*)
	Mme TERRISSE A-D.
	Mme TOURRETTE-DIALLO A.
	(*)
	Mme VANSTEELANDT M.
	Mme WHITE-KONING M. (*)

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
M. AL SAATI A	Mme AMRANE Dyhia
Mme BAKLOUTI S.	Chimie Thérapeutique
Mme CLARAZ P.	
Mme CHAGNEAU C.	
Mme LARGEAUD L	
M. LE LOUEDEC F.	
Mme STRUMIA M.	
Mme TRIBAUDEAU L.	

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Nathalie Bastide, pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail mais également en amont, lors de ma carrière. Pharmacienne et Fondatrice de CFC Santé, elle a encadré et réalisé ma formation en rhumatologie et en cardiologie avec une grande pédagogie, lors de mon expérience en tant que visiteur hospitalier. Nathalie m'a sans aucun doute, permis de préciser mon propos lors de ce travail.

Également, je voudrais remercier la Professeure Sophie Girod Fullana, Pharmacienne, Professeure de galénique et Présidente de ma thèse, pour m'avoir suivi depuis mes premiers cours à la faculté de pharmacie de Toulouse, lors de mon premier stage en industrie pharmaceutique chez Pierre Fabre Vietnam, jusqu'à la fin de mes études et durant cette thèse.

Aussi, je remercie Rémi Nimbo, Pharmacien, Chef de Produit chez Pierre Fabre, membre de mon jury mais surtout ami depuis de nombreuses années, avec qui j'ai passé de nombreuses épreuves à la faculté de pharmacie ainsi qu'à l'ESCP Business School, mais aussi de superbes moments en dehors du cadre scolaire.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis, avec leur question qui m'est souvent revenue, « quand est-ce que tu écris et tu soutiens cette thèse ? ». Je pense évidemment à tous mes amis que j'ai rencontrés lors de ma scolarité, de mes études à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, lors de mon master à l'ESCP, mais aussi durant mes expériences professionnelles chez Pierre Fabre Vietnam, Biocodex Canada, et BMS en Martinique. Je pense aussi à ma famille pour m'avoir toujours fait vivre de grands moments et permis de me faire grandir au quotidien tant sur le plan personnel que professionnel.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour ma mère, mon père et mon frère, pour leur présence au quotidien, pour leurs faits et gestes, et leurs encouragements qui sont les piliers de ce que je suis et de ce que je fais aujourd'hui.

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	6
INTRODUCTION	9
I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	11
1. Définition.....	11
2. Epidémiologie.....	12
A. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde	12
B. Stratégies et objectifs de la prise en charge	14
3. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	17
A. Facteurs environnementaux.....	18
B. Prédispositions génétiques	19
C. Physiopathologie.....	21
4. Signes cliniques	28
D. Manifestations articulaires	28
E. Manifestations extra articulaires.....	30
F. Symptômes généraux et comorbidités.....	31
5. Diagnostic et évaluation.....	33
A. Signes évocateurs et critères de diagnostic.....	33
B. Critères de classification et d'évolution de la maladie	36
C. Critères de qualité de vie et d'évaluation de la douleur	41
D. Facteurs de pronostic.....	43
6. Evolution et rémission.....	44

II.	LA PRISE EN CHARGE	47
1.	Les traitements symptomatiques.....	48
A.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	48
B.	Les corticoïdes.....	48
2.	Les traitements de fond	49
A.	Les traitements conventionnels synthétiques : csDMARDs	50
B.	Les traitements biologiques : bDMARDs	51
C.	Les traitements synthétiques ciblés : tsDMARDs	60
3.	Les traitements chirurgicaux.....	62
4.	Education thérapeutique et réadaptation physique.....	63
5.	Choix de la thérapie.....	65
III.	LES MARQUEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	68
1.	Les marqueurs de prédisposition	68
A.	HLA	68
B.	Autres facteurs de prédisposition.....	70
2.	Les biomarqueurs.....	70
A.	Le facteur rhumatoïde	70
B.	Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA).....	73
C.	Les nouveaux biomarqueurs de la PR.....	78
D.	Les biomarqueurs dans la prédiction de la réponse thérapeutique	84
3.	Les autres marqueurs de la PR.....	86
A.	Les leucocytes	86
B.	Protéine C-réactive et vitesse de sédimentation.....	86
C.	Microbiote.....	87

IV. CONCLUSION	91
V. BIBLIOGRAPHIE.....	92
Résumé Français : Le rôle des marqueurs dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.....	102
English abstract: The role of the markers in the treatment of rheumatoid arthritis	102

TABLE DES ABREVIATIONS

Cette table a pour but de définir les abréviations abordées dans cette thèse professionnelle, qu'elles soient académiques ou scientifiques. Elles seront mises entre parenthèses lorsqu'elles seront mentionnées pour la première fois et classées dans cette partie par ordre alphabétique.

ACPA : Anti-Citrullinated Protein Antibodies (Anticorps anti-protéines citrullinés)

ACR : American College of Rheumatology

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

APN : Anticorps Antipérimucléaires

boDMARDs : Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

bsDMARDs : Biosimilar Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

CDAI Clinical Disease Activity Index

CMH (HLA) : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CRP : Protéine C-réactive

csDMARDs : Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DAS : Disease Activity Score

DAS28 : DAS sur 28 articulations

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FGF : Fibroblast Growth Factor

FR : Facteur Rhumatoïde

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IPP : InterPhalangienne Proximale

JAK : Janus Kinases

HAQ : Health Assessment Questionnaire

MCP : MétaCarpo-Phalangiennes

MCV : Mutated Citrullinated Vimentin

MTX : Méthotrexate

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées

NK : Cellules Natural Killer

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTh : Lymphocyte T Helper

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

SDAI : Simplified Disease Activity Index

SE : Shared Epitope

SENS : Simple Erosion Narrowing Score

SFR : La Société Française de Rhumatologie

SJC : Swollen Joint Count

TGF β : Transforming Growth Factor Beta

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

tsDMARDs : Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

VS : Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Articulations d'une main normale comparée à une main chez un patient atteint de PR ¹	12
Figure 2 : Stratégies et objectifs dans la prise en charge de la PR ⁶	14
Figure 3 : Résultats de l'étude de Källberg et al., Ods ratio en fonction des paquets années +/- SE ¹⁰	18
Figure 4 : Etapes du développement de la polyarthrite rhumatoïde ¹³	21
Figure 5 : Etapes de l'atteinte articulaire dans la PR ¹²	23
Figure 6 : Schéma d'une articulation normale versus une articulation dans la PR et les différents acteurs ¹⁴	23
Figure 7 : Immunopathologie de la PR ¹⁵	25
Figure 8 : Triangle clinique de la PR ¹⁸	28
Figure 9 : Topographie des articulations touchées dans la PR en comparaison avec l'arthrose ²⁰	29
Figure 10 : Déformation articulaire irréversible lors de la PR non contrôlée ²¹	30
Figure 11 : Pneumopathie interstitielle diffuse (A) ⁸	31
Figure 12 : Radiographie des mains chez un patient atteint de PR ⁸	34
Figure 13 : Arbre d'orientation du diagnostic devant un épanchement articulaire ²³	35
Figure 14 : Critères EULAR/ACR pour le diagnostic de la PR ¹⁹	36
Figure 15 : Liste des facteurs de mauvais pronostic dans la PR ¹⁹	43
Figure 16 : Critères de rémission et de faible activité de la maladie ⁶	45
Figure 17 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge et les objectifs de traitement ⁷	46
Figure 18 : Prise en charge médicamenteuse de la PR selon les recommandations de la SFR ⁷	47

Figure 19 : Les traitements de fond de la PR ⁷	49
Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques de la PR et cibles des traitements biologiques ³⁵	52
Figure 21 : Représentation des anticorps monoclonaux dans la PR ³⁶	54
Figure 22 : Représentation de l'Etanercept ³⁶	54
Figure 23 : Réponses thérapeutiques ACR au Rituximab par rapport au MTX ⁴⁰	57
Figure 24 : Activation du lymphocyte T par costimulation par une cellule dendritique ⁴²	58
Figure 25 : Schéma de régulation des voies de signalisation par les kinases ⁴⁵	60
Figure 26 : Taux d'incidence standardisés des EI du Tofacitinib, b et cs DMARDs ⁴⁵	61
Figure 27 : Prise en charge pluridisciplinaire de la PR ⁷	65
Figure 28 : Graphique comparant les formes IV et SC sur l'évolution des critères d'efficacité ACR et HAQ ⁵⁰	66
Figure 29 : Tableau des odd ratios dans le développement d'une PR ACAP positive pour chaque génotype HLA DRB1 ⁵²	69
Figure 30 : Fréquence du FR dans les maladies rhumatismales ⁵⁶	71
Figure 31 : Rôles immunologiques des FR ⁵⁶	72
Figure 32 : Mécanisme de citrullination d'une protéine ⁶¹	74
Figure 33 : Performances des tests anti-CCP2, anti-CCP3 et FR ⁶²	75
Figure 34 : Meta-analyse de la prédiction de l'érosion osseuse chez les patients ACPA positif ⁶³	76
Figure 35 : Matrice ESPOIR, risque de progression radiographique en fonction des ACPA ⁶⁴	76
Figure 36 : Conversion négative des patients ACPA et FR avec Abatacept plus ou moins MTX à 6 et 12 mois ⁶⁵	77
Figure 37 : Distribution des anti CarP chez des patients atteints d'arthrite débutant ⁷⁴	81
Figure 38 : Relation entre les scores HAQ ou DAS28 et les taux Anti-CarP ⁷⁵	81

Figure 39 : Résumé des nouveaux potentiels biomarqueurs dans la PR ⁷⁰	84
Figure 40 : Impact de la dysbiose du microbiote dans la PR ⁸⁰	88
Figure 41 : Sensibilité et spécificité de l'exploration des MLG dans le microbiote digestif, oral et naïf de traitement ⁸¹	89
Figure 42 : Analyse de 7 taxons bactériens et de leur distribution chez les MCI+ ou - ⁸²	89

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire touchant les articulations, de nature auto-immune, chronique, elle provoque des gonflements et des douleurs au niveau des celles-ci. C'est une maladie complexe, qui encore aujourd'hui est en partie méconnue, causée par une multitude de facteurs : environnementaux, génétiques, hormonaux et immunologiques. Dans cette maladie auto-immune, le système immunitaire du patient touché, attaque ses propres tissus, cette action se manifeste par poussées, qui peuvent être de durée et d'intensité variable. Au long terme, la PR peut causer des dommages articulaires entraînant des déformations irréversibles des articulations, mais aussi des atteintes systémiques telles que des atteintes cardiaques. Elle est souvent associée à des comorbidités et les amplifie, c'est donc une pathologie qui nécessite un diagnostic précoce et une prise en charge rapide, l'état du patient pouvant se dégrader rapidement. Son diagnostic reste encore difficile et nécessite une confirmation par plusieurs examens qui excluent également les diagnostics différentiels : symptomatiques, cliniques, imagerie médicale, et marqueurs biologiques¹.

Depuis les années 1998 avec la mise sur le marché du premier traitement biologique, la prise en charge de la PR a radicalement changé. De nos jours, elle repose sur des traitements médicamenteux : symptomatologiques (anti-inflammatoires, antalgiques etc), des traitements de fond, ainsi qu'une bonne hygiène de vie associée à de la kinésithérapie et de l'éducation thérapeutique. Dans de nombreux cas, les patients malades connaissent de nombreux échecs médicamenteux (30% des patients ne répondent pas au traitement de fond ou connaissent une baisse d'efficacité au long terme). L'observance due à la fréquence des injections, des effets indésirables pouvant être très fréquents et potentiellement graves ainsi que l'action des traitements qui n'est pas immédiate (quelques semaines à quelques mois, dépendamment des traitements) n'aident pas à conduire le patient vers la rémission¹.

Au vu de ces diverses conséquences chez le patient atteint, de sa difficulté de prise en charge et de prévision de l'évolution de la maladie, la problématique relevée est la suivante : Quelle est la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et comment, au vu de leur rôle, les marqueurs qui lui sont associés, peuvent aider à l'améliorer ?

Pour répondre à cette problématique, cette thèse s'appuie sur des études bibliographiques concernant la PR, la prise en charge de la PR, les marqueurs qui lui sont associés et qui jouent un rôle la prise en charge de la pathologie chez le malade. En détail, voici les points majeurs abordés :

- La polyarthrite rhumatoïde : définition, épidémiologie, physiopathologie et mécanismes, diagnostic et évaluation, évolution
- La prise en charge de la PR : traitements symptomatiques, traitements de fond, hygiène de vie et éducation thérapeutique
- Les marqueurs dans la PR : définition, détails des différents marqueurs, analyses et adaptation de la prise en charge

Enfin une conclusion sera développée dans le but de récapituler les différents points relevés dans cette thèse, d'apporter un regard sur les résultats des études ainsi que de soulever de nouvelles problématiques.

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1. Définition

La PR est une maladie auto-immune, inflammatoire, chronique, causée par la dégradation des tissus du patient, par son propre système immunitaire, qui peut-être décrit comme « dérégulé ». Dans la majeure partie des cas, la PR touche les articulations des mains, et en particulier les articulations distales, ainsi que celles des poignets, et ce, de façon symétrique (la main droite et gauche sont touchées en même temps : « modèle de maladie en miroir »). Elle se développe par poussées, et occasionne lors de leur survenue des douleurs, des gonflements articulaires, et une raideur matinale qui est caractéristique de la maladie, notamment au réveil (symptôme servant au diagnostic). Tous ces symptômes engendrent une déficience fonctionnelle du patient, des incapacités et par conséquent une diminution progressive de l'autonomie associée à une augmentation des comorbidités. Elle cause également chez certains patients, des symptômes plus généraux comme une asthénie, une perte d'appétit, ainsi qu'une fièvre, mais aussi des symptômes systémiques bien plus graves tels que des atteintes extra-articulaires touchant le cœur, les vaisseaux sanguins, les poumons, les nerfs, les yeux ou la peau. Comme mentionné, les patients souffrant de PR, sont plus à même de développer des comorbidités importantes, et de connaître des dégradations moins évidentes à diagnostiquer, touchant le bien-être, telles que des dépressions, du stress, etc. La PR, étant une maladie évolutive, des déformations irréversibles des articulations et des atteintes d'organes vitaux apparaissent, ce qui fait d'elle l'une des maladies rhumatismales les plus graves, il est donc nécessaire qu'un diagnostic précoce de la maladie soit réalisé et qu'un suivi rigoureux soit mis en place par le rhumatologue et l'équipe pluridisciplinaire au long terme, tout en suivant les recommandations.

Ci-dessous le schéma représentant une main normale comparée à la main d'un patient atteint de PR. À droite la main atteinte présente des déformations des articulations irréversibles. Dans ce cas, la prise en charge du patient n'a pas été optimale ou le diagnostic a été retardé¹.

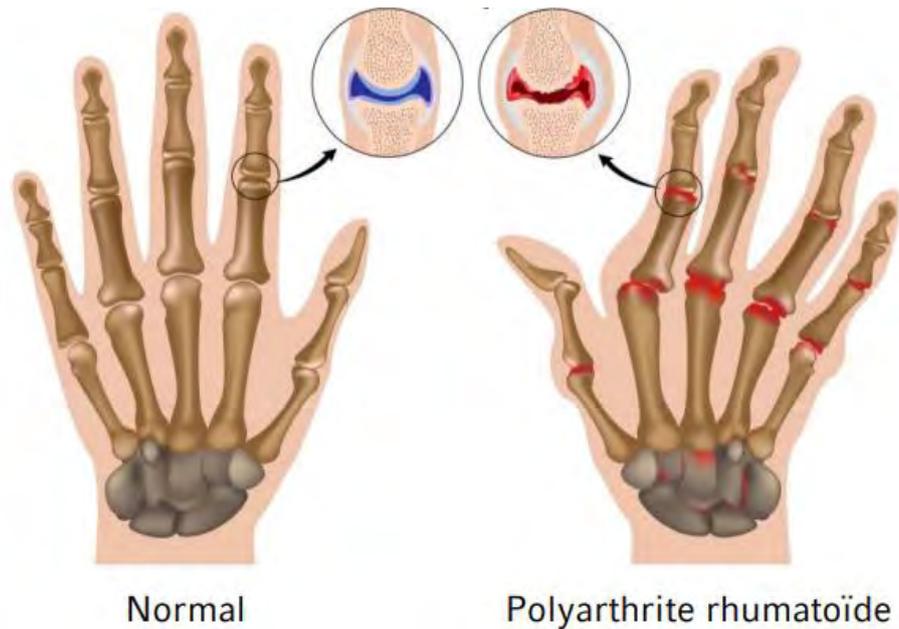


Figure 1 : Articulations d'une main normale comparée à une main chez un patient atteint de PR¹

2. Épidémiologie

A. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie d'étiologie inconnue, considérée comme « fréquente », elle a une prévalence comprise entre 0,5% et 1% de la population quel que soit le pays, cependant dans certaines populations, elle peut atteindre 5%. En France, aujourd'hui, on estime à plus de 300 000 le nombre de personnes atteintes de PR et 7 à 10 000 nouveaux cas sont recensés chaque année. En 2017 en France, le nombre de personnes en affection de longue durée (ALD) pour une PR était de 217 000 patients. Elle touche plus souvent les femmes que les hommes, son sexe ratio étant de 1 homme pour 4 femmes. Sa prévalence augmente avec l'âge, jusqu'à 60 ans, avec une fréquence plus élevée pour les femmes de plus de 50 ans et ménopausées, elle s'atténue peu à peu après 70 ans. Dans de plus rares cas, elle peut également toucher de jeunes adultes, au-dessus de 16 ans. Chez les patients de moins de 16 ans, la PR n'est pas appelée comme telle, il s'agira dans ces cas, d'arthrite juvénile idiopathique, qui est définie comme une maladie inflammatoire causant des douleurs et des inflammations des articulations (arthrite), un début des symptômes avant l'âge de 16 ans (juvénile), et l'absence de cause identifiée (idiopathique)²⁻⁵.

De nos jours, la mortalité de la maladie est en hausse, du fait de son impact systémique, et des manifestations extra articulaires qu'elle peut générer, ce qui a pour conséquence des atteintes aux niveaux d'organes vitaux : atteintes cardiovasculaires et respiratoires. De plus, la sévérité de la PR entre en compte, il a été observé que les patients ayant une activité de la maladie élevée, ont 2,4 fois plus de risques de mourir que les patients avec une PR a faible activité. Chez ces patients il est observé un cumul et une aggravation des comorbidités, qui sans prise en charge, ni suivi, conduit à des stades avancés pouvant entrainer le décès. Dans les pays développés, la PR augmente nettement les comorbidités des patients atteints (diminution des activités physiques, des interactions sociales, handicap au travail etc.) ce qui cause également une dégradation de l'état général du patient. C'est le cas en France, où l'aspect social, l'autonomie et l'activité physique sont essentiels. Néanmoins l'incidence et la mortalité de la PR sont en diminution en France et dans certains autres pays comme les Etats-Unis. Cette diminution est due à l'apparition de nouveaux traitements, et pourrait être due à la prise de conscience des populations, le suivi des mesures d'hygiène, des mesures diététiques et une hausse des activités physiques, qui sont prônées par les médecins, par des campagnes de prévention et d'éducation en santé publique^{1,2}.

Cette maladie est, et reste un problème de santé publique important et complexe : selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne sur deux se voit obligée d'arrêter son activité professionnelle dans les 10 ans après le diagnostic de la maladie, tandis que chez une personne sur dix, la PR cause une invalidité grave en moins de 2 ans. Aujourd'hui la durée de vie totale chez le patient est en moyenne selon les estimations et les observations, réduite de 5 ans, en conséquence aux complications de la maladie en elle-même ou à des causes de décès associées. Cependant la rémission ou le maintien à un niveau faible de l'activité de la maladie sont possibles, lorsque la maladie est diagnostiquée et un traitement de fond efficace mis en place. Le suivi des recommandations, qui détaillent les stratégies et les objectifs à atteindre sont des outils incontournables⁵.

B. Stratégies et objectifs de la prise en charge

L'objectif de **rémission** (qui est défini comme une absence significative des symptômes et des signes cliniques de l'activité inflammatoire et comme une non-progression de l'activité de la PR) de la maladie est aujourd'hui, le point clé de l'évaluation d'une bonne prise en charge. Le rhumatologue avec le patient et l'équipe pluridisciplinaire, doit mettre en œuvre tous les moyens nécessaires, inscrits dans les recommandations pour atteindre la rémission dans un temps le plus court possible et ce à partir du moment où le diagnostic est établi. Une rémission prolongée est établie par le rhumatologue lorsque la rémission clinique est stabilisée depuis au moins 6 mois. Dans ce cas, l'activité de la maladie est minimale et son impact sur les articulations nul, ce qui reflète une bonne prise en charge. Cette stratégie peut se résumer par le schéma ci-dessous : des concepts médicaux sont établis (diagnostic, contrôle, suivi etc.) pour évaluer l'activité, la sévérité et le pronostic de la maladie en vue d'atteindre l'objectif de rémission, grâce à des outils thérapeutiques (traitements symptomatologiques, de fond, éducation thérapeutique etc.)⁶.

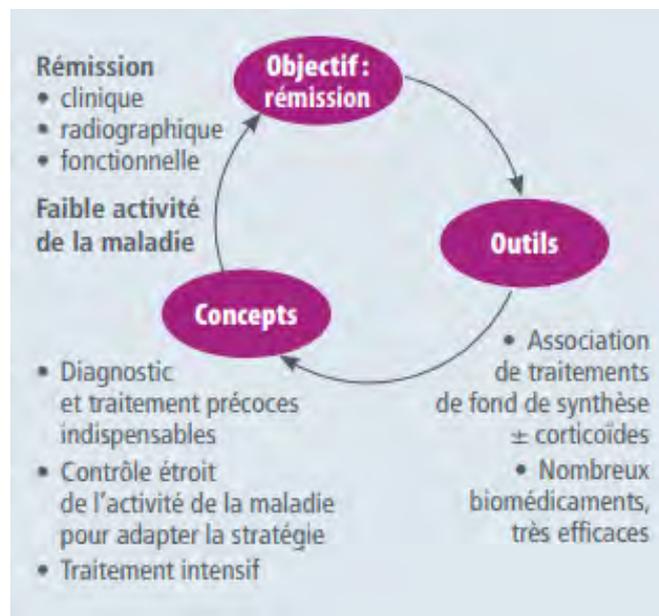


Figure 2 : Stratégies et objectifs dans la prise en charge de la PR⁶

La rémission de la maladie peut être décrite selon quatre types, certains sont plus précis, et par conséquent prennent le pas sur d'autres moins évidents ou moins pertinents à mesurer dans la pratique courante ou chez certains types de patients :

- La **rémission clinique** : très utilisée en pratique, elle est mesurée grâce à des scores calculés à partir de critères centrés sur les articulations. Il existe différents scores qui seront détaillés dans les parties suivantes, ceux ci-dessous sont les plus utilisés :
 - o Le DAS (Disease Activity Score) et DAS28 (DAS sur 28 articulations)
 - o Le SDAI (Simplified Disease Activity Index)
 - o Le CDAI (Clinical Disease Activity Index)
 - o Les critères ACR/EULAR (American College of Rheumatology /European Alliance of Associations for Rheumatology)

C'est aujourd'hui la rémission clinique qui est la plus importante et celle qui est majoritairement considérée.

- La **rémission biologique** : elle correspond à l'absence, la disparition ou la diminution des marqueurs biologiques de l'inflammation. A l'inverse, il faut noter qu'une diminution ou une disparition des marqueurs tels que les auto-anticorps (anticorps spécifique d'un antigène du soi) particulièrement, n'est pas forcément le signe d'une rémission, car ils peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies mais également, chez les patients en bonne santé.
- La **rémission radiographique** : elle évoque l'absence d'évolution et de progression des signes radiologiques au niveau des articulations. Elle est évaluée, comme son nom l'indique, par radiographie, en observant les articulations et en évaluant l'érosion causée par la maladie. Ces observations permettent également d'établir un niveau de sévérité de la maladie : des érosions précoces et une progression rapide seront le signe d'une agressivité importante.
- La rémission **fonctionnelle** : évaluée notamment grâce au score Health Assessment Questionnaire (HAQ). Au travers de questions, il est demandé au patient d'évaluer des activités de sa vie quotidienne. Ce score est compris entre 0 et 3, un score inférieur à 0,5 reflète chez le patient une capacité complète, à l'inverse plus ce score se rapproche de 3 plus l'incapacité du patient est importante.

Pour atteindre cette rémission recherchée par l'équipe soignante, des concepts de prise en charge sont mis en place, ils suivent la règle des « 4T » :

- **Traiter tôt** : un diagnostic précoce, et un traitement dès la découverte de la maladie permettent de limiter les dégâts associés à la maladie.
- **Traiter de façon intensive** : une association des traitements symptomatologiques (types anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticoïdes), avec un traitement conventionnel de fond et/ou un traitement de fond biologique, est le plus efficace. Une réponse au traitement doit être observée dans les 3 mois.
- **Traiter en adaptant** : le rhumatologue doit adapter les traitements sans attendre, si les objectifs fixés ne sont pas atteints. Dès lors qu'il n'y a pas de rémission dans les 6 mois, l'adaptation des traitements doit être effectuée, vers une nouvelle posologie si c'est une option envisageable, ou un changement de molécule.
- **Traiter avec contrôle** : le rhumatologue fixe avec le patient des objectifs au début de la maladie et met en place des contrôles réguliers pour suivre son activité. Ce suivi est essentiel pour le rhumatologue, pour adapter très rapidement la prise en charge, tant au niveau du traitement que du contrôle. La Société Française de Rhumatologie (SFR) recommande que le suivi des patients atteints de PR par le rhumatologue, soit fréquent lorsque la maladie est active, un rendez-vous chez celui-ci est nécessaire tous les 1 à 3 mois, le délai entre les rendez-vous s'allonge lorsque le patient est maintenu en rémission⁶.

Les options disponibles pour parvenir au contrôle de la maladie sont nombreuses dans la PR : le rhumatologue a, à sa disposition, différentes molécules mais aussi des accompagnements pluridisciplinaires, qui seront développés dans une partie, ultérieurement :

- Des traitements symptomatologiques : AINS, corticoïdes
- Des traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARDs) : Méthotrexate (MTX), Léflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine
- Des traitements de fond ciblés synthétiques (tsDMARDs) ou biologiques (bDMARDs), des biosimilaires ont également vu le jour
- Des séances de kinésithérapie

- Des séances d'éducation thérapeutique

En résumé, la **rémission** est l'objectif principal, pour ce faire un diagnostic précoce doit être établi, comme cela a été clairement démontré lors de plusieurs études randomisées. Elles ont montré une rémission évaluée par le score DAS 28 (un score inférieur à 2,6 est significatif de rémission) chez plus de 50% des patients atteints de PR, si le diagnostic et le traitement étaient précoces. Un contrôle total de la maladie doit également se mettre en place grâce à des suivis réguliers du patient et aux différents scores^{6,7}.

Une fois la rémission maintenue au long terme, une atténuation importante des comorbidités est observée chez les patients et permet par rapport à un patient non équilibré et avec une maladie active :

- Une prévention du handicap fonctionnel
- Une prévention des comorbidités
- Une préservation de la qualité de vie (sociale, professionnelle, physique)
- Une préservation de l'espérance de vie⁸

3. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie avec une étiologie qui reste encore inconnue. D'après différentes études, il semble que la maladie soit liée à divers facteurs : génétiques, environnementaux, hormonaux, infectieux, ceux-ci seraient donc à l'origine de son apparition et de son déclenchement. Leur implication au cours du temps, fait toujours l'objet de nombreuses études, avec des résultats plus ou moins probants. Les conflits immunologiques commenceraient en dehors des articulations, au niveau des voies aériennes, digestives ou d'autres sites de contact avec l'extérieur pour engendrer avec le temps une réponse immunitaire incontrôlée, se traduisant par des réactions inflammatoires excessives. Les différents facteurs et leur potentiel impact sont exposés ci dessous⁹.

A. Facteurs environnementaux

De nombreuses études sur les facteurs environnementaux en lien avec la PR ont été réalisées. Un des principaux facteurs en lien avec le déclenchement d'une PR identifié lors de ces études, concerne l'exposition à la **fumée de cigarette** et/ou la **consommation de cigarettes** associée. Dans l'étude de Källberg et al. l'objectif était de déterminer le lien entre la quantité de cigarettes consommées et le risque de développer une PR, en tenant compte ou non de la présence d'épitopes partagés (shared epitope (SE)) dans la chaîne HLA-DRB1 (ces épitopes partagés seront abordés dans une partie sur les facteurs génétiques ultérieurement). Cette étude épidémiologique a inclus environ 2000 patients. Comme observé sur le graphique ci-dessous extrait de l'étude, la conclusion était que la quantité de paquets-années fumés (pack-years) était liée à une augmentation du risque de développement de PR, et que cette augmentation était elle-même amplifiée lors de la présence d'épitopes partagés sur un seul allèle (Single SE) ou sur les deux allèles (Double SE). Cette conclusion pourrait être due à la faculté connue, des composés tabagiques présents à l'intérieur des cigarettes et transportés jusqu'aux poumons, à moduler la méthylation des gènes au long terme et donc influencer leur expression (épigénétique)¹⁰.

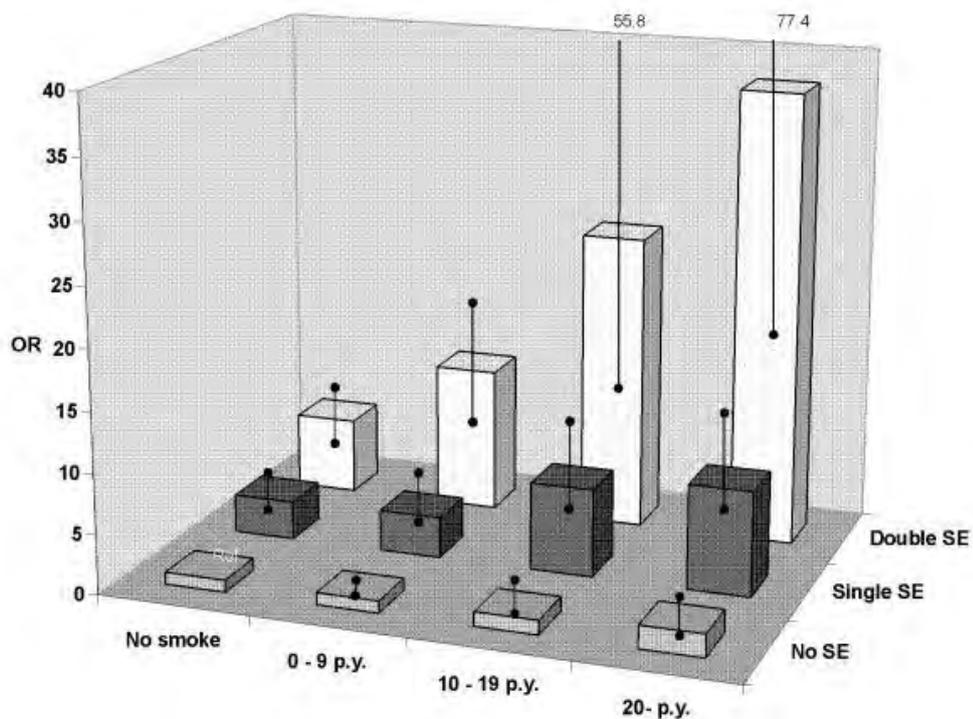


Figure 3 : Résultats de l'étude de Källberg et al., Ods ratio en fonction des paquets années +/- SE¹⁰

D'autres facteurs influençant l'activation ou l'inhibition de certains gènes sont connus tels que la **vitamine D** (méthylation des histones) ou le **MTX** (diminue la méthylation de certains gènes impliqués dans l'immunité cellulaire) par exemple.

Les **infections buccales** (parodontites) ont également été identifiées comme étant liées avec l'apparition de la PR, notamment les infections par la bactérie *Porphyromonas gingivalis* présente dans la flore buccale. Ou encore le **régime alimentaire, la pollution, et l'exposition à certaines poussières** (la silice notamment) qui ont un lien plus ou moins établi avec le risque de développer la maladie, mais restent cependant encore à étudier. Également, le lien avec le **microbiote** (modulé par l'environnement) et les maladies auto-immunes est de plus en plus étroit. Le microbiote est considéré comme un nouvel organe et même comme un deuxième cerveau par certains, il est resté encore très étudié. Il jouerait un rôle majeur dans le développement de ces pathologies. Lors d'une récente étude, un lien entre le microbiote et la PR a été établi : la greffe de microbiote à partir de modèles expérimentaux de souris atteintes, a transmis la maladie auto-immune chez le receveur sain. Cela a mis en évidence l'importance du microbiote dans cette maladie et les maladies auto-immunes en général. Le mécanisme et le rôle du microbiote restent néanmoins à éclaircir¹¹.

B. Prédispositions génétiques

Outre les facteurs environnementaux, la génétique joue un rôle aujourd'hui clairement établi dans le développement de la PR chez un individu et dans la sévérité de la maladie une fois établie. Les chiffres ci-dessous illustrent l'importance de cette prédisposition génétique :

- 2 à 12% des patients atteints de PR, ont un apparenté au premier degré également atteint, alors que la prévalence de la population générale se situe entre 0,5 et 1%.
- Chez les jumeaux monozygotes, lorsqu'un jumeau est atteint, le pourcentage pour que le deuxième le soit aussi, varie de 12 à 15%. Dans ce cas encore, ces taux sont bien supérieurs à ceux observés dans la population générale. Chez les hétérozygotes le taux est plus bas, lorsqu'un jumeau est atteint, il est observé dans 2 à 5% des cas, que le deuxième jumeau soit atteint également. Cette différence entre les jumeaux

hétérozygotes, monozygotes et la population générale souligne l'impact d'autres facteurs impliqués¹².

Un des gènes impliqués dans le risque du développement de la PR, est un gène retrouvé au sein de la région codant pour le **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH ou HLA) de classe II (essentiel dans la présentation des antigènes dans l'immunité). Dans cette région, aux positions 70 à 74 codant pour la chaîne bêta **HLA-DRB1** (l'un des marqueurs les plus étudiés), la séquence d'acides aminés se termine par RAA, cette séquence est codée par différents allèles associés à la PR. Cette séquence d'acides aminés est impliquée dans la liaison des molécules du CMH aux antigènes pour leur présentation aux récepteurs des cellules Lymphocyte T, le changement d'un des acides aminés modifie alors l'affinité de la liaison. Cette région est surnommée « épitopes partagés (SE) », pour qui, il a été observé chez les porteurs d'un des allèles, une augmentation du risque relatif de développer une PR. Il peut être codé par différents allèles : DR4 (DRB1*0401, 0404) dans 60 % des cas, DR1 (DRB1*0101) dans 30% des cas, et DR14 (DRB1*1402). Pour autant sa présence chez un individu, ne conduit pas irrémédiablement à la maladie, néanmoins, **plus de 90% des patients atteints de PR possèdent un de ces variants**, ce qui montre son importance dans la pathogénèse de la maladie. En termes de physiopathologie, ces variations de l'épitope partagé, dues à différents allèles, le modifient et lui confèrent une capacité de charger positivement le CMH, ce qui augmente la capacité des cellules présentatrices d'antigène (CPA) à présenter l'antigène, et augmente leur affinité pour les protéines citrullinées (la transformation des protéines par citrullination, conversion de l'arginine en citrulline, joue un rôle lors de la mort cellulaire). Chez les patients atteints de PR, il y a donc une production trop importante d'anticorps anti-protéines citrullinées appelés plus communément ACPA car le système immunitaire ne reconnaît plus les protéines citrullinées comme appartenant au soi. Ces ACPA sont retrouvés quasi exclusivement chez les personnes atteintes et sont donc des marqueurs de la pathologie et de sa sévérité, ils seront détaillés par la suite¹³.

Aujourd'hui, la cause de la PR n'est pas liée à un unique facteur, mais à une multitude de facteurs, ce qui en fait une maladie plurifactorielle et complexe : d'un côté les facteurs environnementaux, de l'autre les facteurs génétiques. Des études sont menées, mais il n'est pas encore envisageable d'agir sur ces facteurs génétiques dans le but de réduire leur impact,

c'est pourquoi la connaissance des facteurs environnementaux reste dans un premier temps, primordiale dans le but de réduire les risques de développer une PR.

C. Physiopathologie

La PR est donc une pathologie liée à des facteurs spécifiques portés par l'individu mais aussi à son environnement quotidien, c'est pour cela que son déclenchement se réalise à travers plusieurs étapes dans le temps (5 à 10 ans) avant l'apparition même des symptômes. Ce qui rend son diagnostic compliqué. Les diverses étapes peuvent être schématisées ainsi :

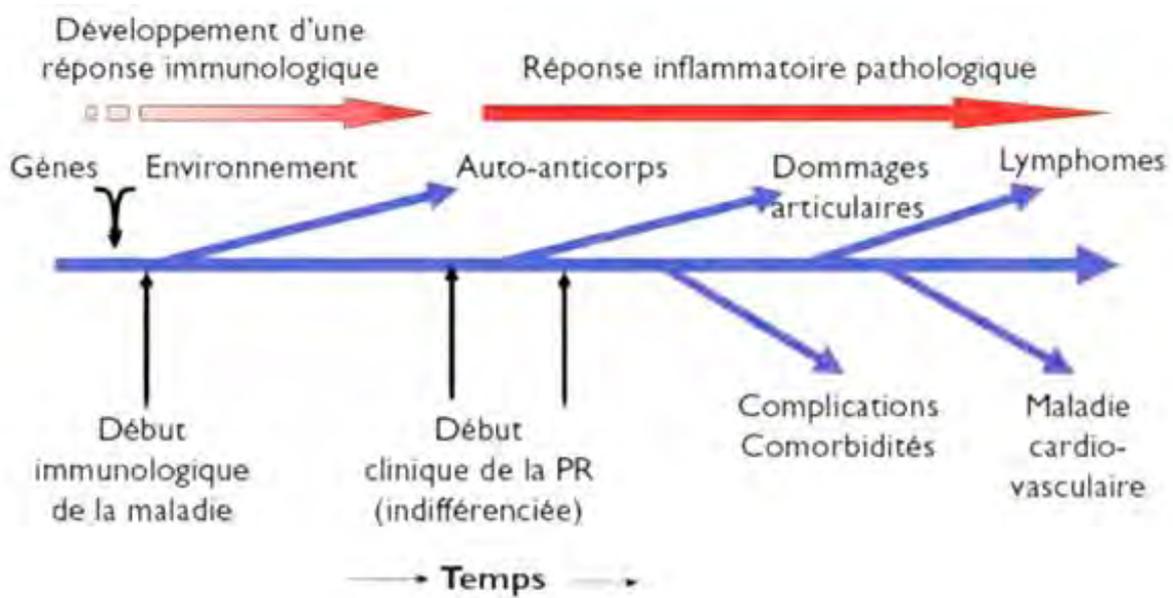


Figure 4 : Etapes du développement de la polyarthrite rhumatoïde¹³

a. Les différentes phases identifiées de la PR

Le processus de la physiopathologie de la PR peut se décrire en **quatre phases** distinctes :

- **L'exposition** : comme décrit précédemment, les facteurs environnementaux interagissent avec les gènes de l'individu, qui y est exposé avant sa naissance et tout au long de sa vie. Ces facteurs environnementaux, associés à des prédispositions

généétiques peuvent déclencher un conflit immunologique. Le plus souvent l'interface de départ de ce conflit se situe au niveau des muqueuses, là où les échanges avec l'environnement et le corps humain se réalisent : poumons, bouche, système digestif.

- **La phase préclinique** : Lors du déclenchement du conflit par ces facteurs associés à des prédispositions, la PR se trouve en phase préclinique. Cette étape a lieu des années avant l'apparition des premiers symptômes. La présence de peptides citrullinés a été relevée au niveau de ces muqueuses évoquées, ce qui développerait à ces niveaux, des taux d'autoanticorps importants (ACPA notamment). Ces taux augmentent petit à petit au fil du temps et la spécificité des auto-anticorps ACPA progresse, ce qui leur confère une reconnaissance d'un plus grand nombre de protéines. D'autres auto-anticorps apparaissent également lors de cette phase, et seront évoqués par la suite.
- **La phase clinique de la PR** : Les auto-anticorps sont présents au niveau systémique, dans le sang, tout comme des clones de lymphocytes B auto agressifs (Lymphocytes produisant des auto-anticorps d'affinité variable : de faible affinité présent chez la population saine, et de forte affinité présent chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes). La première agression avec des répercussions cliniques est observée dans les articulations, c'est à cet endroit que des processus inflammatoires sont activés, causant notamment des synovites (inflammation de la membrane synoviale).
- **Phase de destruction articulaire** : lors de cette phase, l'érosion osseuse due à l'inflammation chronique et à la suractivité des ostéoclastes, a commencé, cette phase est irréversible. Ci-dessous une hypertrophie de la membrane synoviale est observée menant à des gonflements. Dans la phase extrême de la destruction osseuse, une diminution de l'espace intra-articulaire avec une destruction du cartilage et de l'os sont aussi observés⁹ :



Figure 5 : Etapes de l'atteinte articulaire dans la PR¹²

b. Mécanismes immunologiques et acteurs

Lors de ces différentes phases, le système immunitaire du patient atteint est le principal acteur, avec différents mécanismes immunologiques.

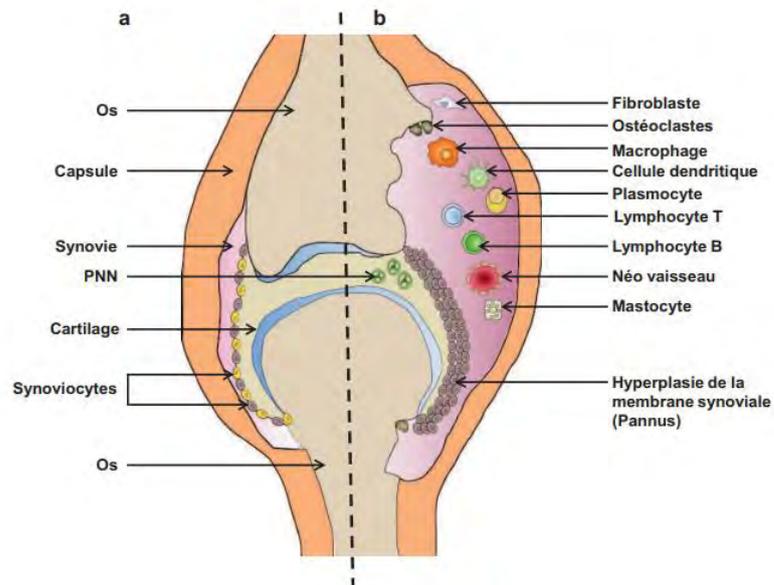


Figure 6 : Schéma d'une articulation normale versus une articulation dans la PR et les différents acteurs¹⁴

Chez l'Homme, coexistent deux systèmes immunitaires distincts mais qui interagissent en mobilisant deux types d'acteurs et qui possèdent chacun des rôles différents :

- **L'immunité innée**, non spécifique et sans mémoire, qui élimine de façon non programmée les « agresseurs » par une réaction inflammatoire via différents mécanismes de défense : phagocytose, médiateurs anti-microbiens, substances vasoactives, et chimiotactiques amplifiant la réponse inflammatoire mis en place par des acteurs tels que les macrophages, les cellules natural killer (NK) ou les neutrophiles. C'est la première réponse de l'organisme mise en place contre les agressions extérieures. L'immunité innée comprend également les barrières physiologiques du corps humain (mucus, muqueuses, salive, peau etc.).
- **L'immunité acquise** (ou adaptative) qui se développe au cours de la vie, elle est spécifique des agresseurs et de l'antigène rencontré, et qui, à la différence de l'innée, garde une mémoire. Cette immunité fait notamment intervenir les Lymphocytes T et B.

Dans la PR, c'est l'immunité acquise qui sera développée majoritairement, car c'est elle qui joue un rôle prépondérant dans la phase clinique. L'immunité innée est quant à elle, plus impliquée dans la phase de déclenchement de la maladie¹⁵.

Le lymphocyte T (rôle dans l'immunité acquise à médiation cellulaire) est donc au cœur du mécanisme immunologique de la PR. Les CPA sont le point de départ de l'immunité, elles présentent les antigènes aux lymphocytes T qui grâce à une triple stimulation : interaction Antigène- CMH & TCR, interaction CD80/86-CD28 et fixation de l'interleukine 12, qui les activent. Dans le cas de la PR, la reconnaissance du complexe CMH-Antigène semble plus sensible et augmentée, ce qui cause la suractivation des lymphocytes T auto-réactifs, particulièrement dans la synoviale des articulations. Grâce à la sécrétion d'interleukines 12 et 18, il en découle une différenciation et une activation importante des lymphocytes T en lymphocytes T CD4 (LTC4), et plus précisément en lymphocytes T Helper 1 (LTh1), sécréteurs de cytokines. Cette activation est normalement sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle dans l'équilibre de la réponse immunitaire. Cependant chez le

patient atteint de PR, les lymphocytes T régulateurs présentent une activité insuffisante, ce qui crée une dysrégulation et une réponse immunitaire disproportionnée. Les LTh1 une fois activés, activent et recrutent à leur tour les cellules résidentes de l'articulation telles que les lymphocytes B, cellules de la réponse immunitaire humorale ou les macrophages. Les lymphocytes B se transforment alors en cellules sécrétrices d'anticorps et d'auto-anticorps dirigés vers les antigènes du soi.

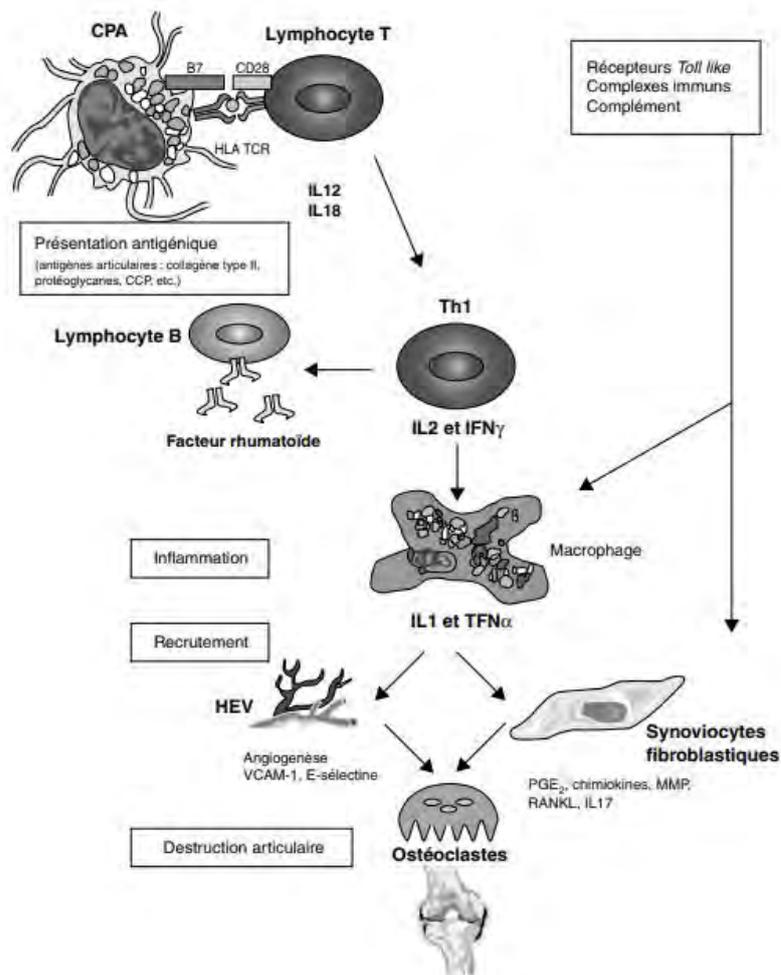


Figure 7 : Immunopathologie de la PR¹⁵

L'activation des LT va permettre l'activation de la cascade d'inflammation via différents acteurs, récepteurs et mécanismes impliqués dans la physiopathologie immunologique de la PR :

- Les cellules de la réponse immunitaire innée et leur récepteur **Toll Like Receptor (TLR)** : Exprimés par les cellules du système immunitaire inné mais aussi des cellules endogènes, ils reconnaissent les motifs moléculaires sur les agents pathogènes (par exemple le TLR 4 reconnaît les lipopolysaccharides). Une fois activés grâce à leur liaison avec les agents infectieux, ils permettent le recrutement de cellules de l'immunité innée tels que les macrophages, les cellules dendritiques, les synoviocytes. Par exemple, il est aujourd'hui connu que le TLR 9, peut reconnaître des cellules du soi et déclencher d'importantes réactions inflammatoires, s'il est présent en nombre trop important à la surface des cellules. Une étude a montré que lorsque celui-ci était exprimé de façon artificielle à la surface des cellules chez des souris, il pouvait reconnaître des ligands endogènes, ce qui conduisait à une mort par inflammation systémique des souris. Ces récepteurs TLR joueraient donc un rôle important dans l'inflammation au cours de la PR¹⁴.
- **Les lymphocytes B** et la réponse immunitaire acquise humorale : après la présentation de l'auto-antigène par le LB (qui peut jouer le rôle de CPA grâce à son CMH II) au LT, le LT s'active et permet la différenciation des LB en plasmocytes sécrétant de nouveaux auto-anticorps pathogènes s'attaquant au soi, et notamment du facteur rhumatoïde (FR) et des ACPA. Ces facteurs sont maintenant bien étudiés et représentent des marqueurs phares de la PR.
- **Les macrophages** : ils libèrent des cytokines pro-inflammatoires et créent une rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. L'interleukine 1 β (IL1- β), le Tumor necrosis factor α (TNF α) et l'interleukine 6 (IL-6) sont des cytokines importantes de l'inflammation et dans le cas de la PR, de l'inflammation articulaire. Elles permettent le recrutement des synoviocytes fibroblastiques, la stimulation de l'angiogenèse qui conduit à la création de vaisseaux et à la migration d'autres cellules immunitaires.
- **Les synoviocytes** : ils sont retrouvés chez le patient sain, à l'état normal au niveau de la membrane synoviale. Dans la PR, ils prolifèrent très vite et de façon incontrôlée, suite à leur activation par les cytokines libérées par les cellules immunitaires. Cette prolifération en masse provoque un épaississement du tissu et de la membrane

synoviale appelé « pannus », qui va devenir par la suite un foyer pour les cellules de l'inflammation, où elles seront en forte concentration. Cet épaissement provoque l'apparition des premiers symptômes, notamment des raideurs et des douleurs lors des mouvements.

- **Les ostéoclastes** : Ce sont des cellules retrouvées au niveau des os, elles ont la charge de la résorption (destruction) de la matière osseuse dans le cadre du remodelage de l'os (phénomène physiologique, normal chez l'Homme). Dans la PR, ils sont sur-recrutés et activés. Un déséquilibre de l'activité des ostéoclastes vis-à-vis des ostéoblastes (cellules impliquées au niveau des os, dans la modulation osseuse et plus particulièrement dans la création de matière osseuse) s'installe, en faveur de la destruction de la matrice osseuse. Cela conduit progressivement à la destruction et à la fragilisation de l'articulation.
- **L'angiogenèse** : C'est le terme pour définir la création de vaisseaux sanguins (high endothelial venule (HEV)) au sein même du lieu inflammatoire de l'articulation. Ces vaisseaux permettent l'afflux de nouveaux acteurs de l'inflammation vers l'articulation. L'expression des HEV est normalement retrouvée uniquement dans les ganglions lymphatiques, cependant elle est stimulée par les lymphocytes dans la PR qui, pour passer du sang vers les tissus articulaires nécessitent des voies transendothéliales. Ces vaisseaux entretiennent une boucle de la réponse immunitaire et inflammatoire chronique dans la pathologie¹⁶.

Tous ces acteurs créent un état inflammatoire chronique, un cercle vicieux qui conduit à une prolifération appelée synovite, menant à l'érosion du cartilage et de l'os, et au long terme à une déformation et à une destruction des articulations. Les structures « molles » attachées à l'articulation peuvent elles aussi être atteintes, un détachement des ligaments et des tendons peut être observé dans les cas les plus graves^{12,15}.

L'immunité acquise et innée sont donc toutes les deux impliquées dans la pathologie de la PR, leur implication dépend du stade de la maladie. Outre les atteintes articulaires, la PR touche également d'autres organes du fait du caractère systémique de la maladie. Les inflammations retrouvées au niveau des articulations peuvent également survenir au niveau vasculaire, et aussi au niveau des voies respiratoires. De ce fait la mortalité cardiovasculaire

des patients atteints de PR est largement augmentée : chez les femmes atteintes de PR, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par trois¹⁷.

4. Signes cliniques

La PR est une pathologie apparaissant en plusieurs phases, comme cela a été détaillé précédemment, dans la phase préclinique aucun ou peu de signes cliniques sont observés chez le patient, la maladie est à ce stade difficile à diagnostiquer. Les signes cliniques sont observés bien plus nettement dans la phase clinique de la maladie et plus fortement encore dans la phase de destruction osseuse. Le point de départ des signes cliniques est **l'inflammation articulaire**, elle cause la destruction de l'articulation qui amène à la douleur ressentie et au handicap du patient :



Figure 8 : Triangle clinique de la PR¹⁸

Plusieurs signes cliniques sont distinguables du fait de la physiopathologie de la PR :

- **Les symptômes locaux** : au niveau des articulations, pour lesquels le patient effectue sa primo consultation.
- **Les symptômes systémiques** : généraux et extra-articulaires, apparaissent dans un second temps¹⁸.

D. Manifestations articulaires

Dans la PR, les manifestations articulaires apparaissent lors de la **phase clinique**, lorsque l'inflammation est installée, et que les cellules de l'immunité se multiplient et migrent vers celles-ci. La mise en place des signes cliniques se fait de façon symétrique (côté droit et

côté gauche simultanément) dans le corps humain. Cette inflammation cause plusieurs symptômes chez le patient atteint, son tableau clinique au niveau de l'articulation est établi lors des examens effectués, il révèle des douleurs inflammatoires, qui sont différentes des autres types de douleurs rencontrées dans d'autres pathologies :

- **Des douleurs inflammatoires** : le plus souvent la nuit et le matin
- **Des raideurs matinales** : d'une durée supérieure à 30 minutes et jusqu'à une heure lors du réveil
- **Des gonflements articulaires** : fréquents, dus aux synovites, qui diminuent la mobilité de l'articulation

Ces atteintes articulaires sont souvent localisées au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), ainsi que des articulations interphalangiennes proximales (IPP) de la main (2^{ème} et 3^{ème} phalanges). Au niveau du poignet, l'articulation radio-carpienne peut également être touchée, c'est un lieu de palpation pour le diagnostic de la PR : lors d'une synovite, le gonflement est facilement identifiable et douloureux. Ces deux dernières articulations (main et poignet) sont les plus touchées. D'autres articulations peuvent être également impactées, au niveau du coude, un gonflement peut être observé (bombement synovial) qui se traduit par un flexum du coude (raideur), ainsi qu'aux genoux, une chaleur dégagée à ce niveau est un signe clinique important et qui est retrouvé dans la PR¹⁹.

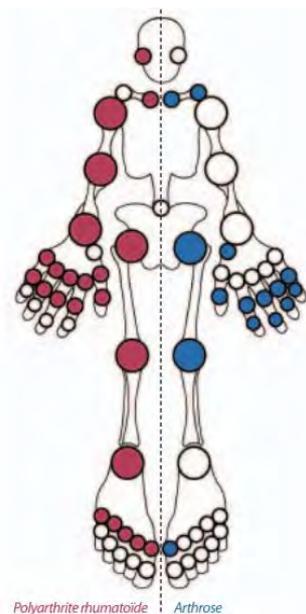


Figure 9 : Topographie des articulations touchées dans la PR en comparaison avec l'arthrose²⁰

Si la maladie et son activité ne sont pas maîtrisées, l'inflammation cause des déformations irréversibles et plusieurs signes bien plus importants apparaissent, au niveau des mains notamment : déviation cubitale des doigts, col de cygne, boutonnière par exemple.



Figure 10 : Déformation articulaire de la main, irréversible lors de la PR non contrôlée²¹

Lors du diagnostic l'observation des différentes articulations touchées mentionnées, peut permettre de différencier la PR, des nombreuses autres arthropathies, telles que l'arthrose notamment, qui touche les patients de façon asymétrique et au niveau d'articulations plus distales.

Toutes ces manifestations sont accompagnées d'atteintes extra-articulaires et générales, la PR étant une maladie auto-immune et systémique¹⁹.

E. Manifestations extra articulaires

La PR n'affecte pas seulement les articulations mais cause des **manifestations extra-articulaires**. Elles apparaissent généralement plus tard, et peuvent se retrouver dans des cas plus rares lors des phase débutantes de la maladie. Il peut apparaître chez certains patients des atteintes de sévérité plus ou moins importantes touchant différents organes du corps humain :

- Cutanée : Erythème, nodule et vascularite rhumatoïde
- Oculaire : Kérato-conjonctivite sèche
- Pulmonaire : Épanchement pleural, nodules rhumatoïdes et pneumopathie interstitielle diffuse sont les manifestations de la PR les plus fréquentes

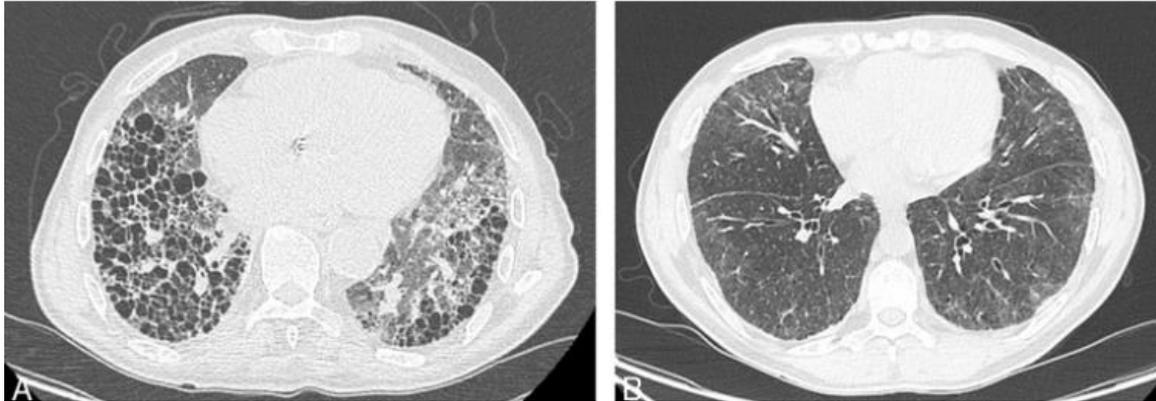


Figure 11 : Pneumopathie interstitielle diffuse (A)⁸

- Cardiaque : Péricardite, myocardite, maladie coronaire
- Neurologique : Neuropathie périphérique
- Hématologique : Anémie inflammatoire, thrombocytose
- Autres : Syndrome de Sjögren, Amyloïdose secondaire

Toutes ces manifestations peuvent dans de rares cas, être l'une des causes de la consultation du patient pour une PR et doivent donc être explorées, et prises en charge au même moment que le diagnostic de la PR si nécessaire^{8,19}.

F. Symptômes généraux et comorbidités

La PR impacte également **l'état général** du malade, du fait de toutes les manifestations décrites précédemment, causant des effets sur son état général :

- **Détresse psychologique** : dépendante du patient et associée au niveau de douleur ressentie, donc de la sévérité de la maladie.
- **Fatigue et asthénie** : en fonction du niveau de l'inflammation, du stade de la maladie et des atteintes extra-articulaires. Dans certains cas rares, la PR débute par des

manifestations générales et des atteintes de l'état du patient telles que la fièvre, ou une asthénie marquée.

- **Volonté d'immobilisation** : malgré l'effet néfaste de l'immobilisation sur le patient, sur sa douleur et ses signes cliniques, le patient tend à réduire drastiquement ses activités. C'est ce qui est appelé l'effet de repos : la raideur s'accroît lors de la mise au repos et est fonction de l'inactivité du patient. Dans la majorité des cas, l'activité a été démontrée comme facteur diminuant la douleur chez ces patients.

La PR augmente de façon significative les comorbidités et la morbi-mortalité des patients en comparaison avec la population générale en bonne santé, ce qui impose un **dépistage des atteintes systémiques** et une surveillance accrue de celles-ci. Ces patients sont donc plus touchés par ces atteintes, par exemple ils sont tout autant exposés aux atteintes cardiovasculaires notamment les infarctus du myocarde (2 à 3 fois plus de risque chez la femme atteinte) que les patients diabétiques. Le mécanisme de la PR vis-à-vis de ces atteintes vasculaires n'est pas élucidé, cependant une modification du bilan lipidique chez ces patients est observée, avec une diminution du cholestérol HDL et une augmentation de l'indice athérogène. Cette maladie est également connue pour augmenter les risques d'infections graves, pouvant être dus à un vieillissement et à une « usure » du système immunitaire au long terme. De plus, ce risque d'infection est nettement majoré avec les traitements de fond et les corticoïdes qui ont des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices. Un risque accru de développement de Lymphomes non hodgkiniens développés à partir de lymphocytes B matures (jusqu'à deux fois plus de risque) chez les patients avec une PR active et sévère a été observé dans les études. D'autres comorbidités sont à relever comme le diabète, les maladies pulmonaires, les atteintes rénales, des incapacités fonctionnelles, souvent liées au mode de vie (cigarettes, hygiène de vie, alimentation, etc), les patients ont donc des comorbidités multiples et sont polymédicamentés, ce qui complexifie leur prise en charge^{8,17,19,22}.

5. Diagnostic et évaluation

A. Signes évocateurs et critères de diagnostic

Le diagnostic de la PR est rendu difficile par l'apparition progressive des symptômes, et par ses similitudes à d'autres arthropathies plus connues et plus fréquentes. Un seul et unique examen ne permet pas de confirmer le diagnostic, il est important d'en réaliser plusieurs dans le but d'éliminer les diagnostics différentiels. Les étapes du diagnostic regroupent dans la majorité des cas : le questionnement du patient, l'examen physique, l'imagerie médicale et l'analyse des marqueurs biologiques. Dans tous les cas le diagnostic d'une PR doit être évoqué et exploré lorsque le médecin se retrouve face à un patient avec une arthrite touchant au moins deux articulations.

La première étape du diagnostic a pour but de connaître l'historique du patient, ce qui est appelé l'**anamnèse** ou l'antécédent du malade. Il s'agit de relever toutes les douleurs, leur localisation, leur intensité, leur durée et leur moment de survenue dans les derniers mois, semaines ou années. Ce premier questionnement peut déjà orienter le rhumatologue vers le type de maladie articulaire.

La deuxième étape est un **examen physique** pour confirmer la présence de synovites, de gonflements et des douleurs articulaires :

- Palpation des articulations MCP et métatarso-phalangiennes
- Palpation de l'interligne de l'articulation radio-carpienne du poignet
- Observation des gonflements au niveau des coudes et des épaules
- Présence ou non de chaleur au niveau des genoux
- Palpation au niveau des chevilles et de l'interligne articulaire et du pourtour des malléoles

La troisième étape est l'**examen radiologique**, c'est une aide au diagnostic incontournable qui permet d'observer si des érosions, des destructions osseuses ou des pincements articulaires sont présentes au début de la maladie, en particulier chez un patient atteint de PR précoce, ce qui quelquefois n'est pas le cas. Celui-ci est réalisé au niveau des mains, des poignets et des pieds, ainsi que pour toutes les articulations touchées et signalées par le patient. Dans la plupart des cas, l'examen radiologique ne montre pas d'anomalies. Ci-

dessous, un exemple de signes radiographiques : érosion de la MCP2 droite (A) et pincement des MCP2 et MCP3 bilatéral (A et B).



Figure 12 : Radiographie des mains chez un patient atteint de PR⁸

Enfin, l'**examen biologique** est effectué, après la première consultation, il regroupe la recherche et l'analyse de quatre paramètres principaux :

- Le facteur rhumatoïde FR (auto-anticorps)
- Les ACPA (auto-anticorps)
- La vitesse de sédimentation (VS), permet d'évaluer le syndrome inflammatoire de façon non spécifique, une augmentation est retrouvée aussi chez les personnes en anémie et chez les personnes enceinte.
- La protéine C réactive (CRP), synthétisée par le foie, elle intervient dans la phase précoce de l'inflammation, en allant se fixer sur les immunoglobulines et en activant le système du complément (fait partie du système immunitaire innée) ce qui conduit au recrutement des cellules immunitaires.

Outre ces critères, une **analyse du liquide synovial** après ponction dans une grosse articulation touchée peut être réalisée si elle est envisageable. Cette ponction permet

d'orienter vers le diagnostic de la PR ou alors de l'écarter. Un liquide présentant une concentration supérieure à 2 000 globules blancs par ml avec plus de 50% de polynucléaires neutrophiles, une absence d'infection, et de cristaux orientera vers des maladies inflammatoires chroniques donc la PR.

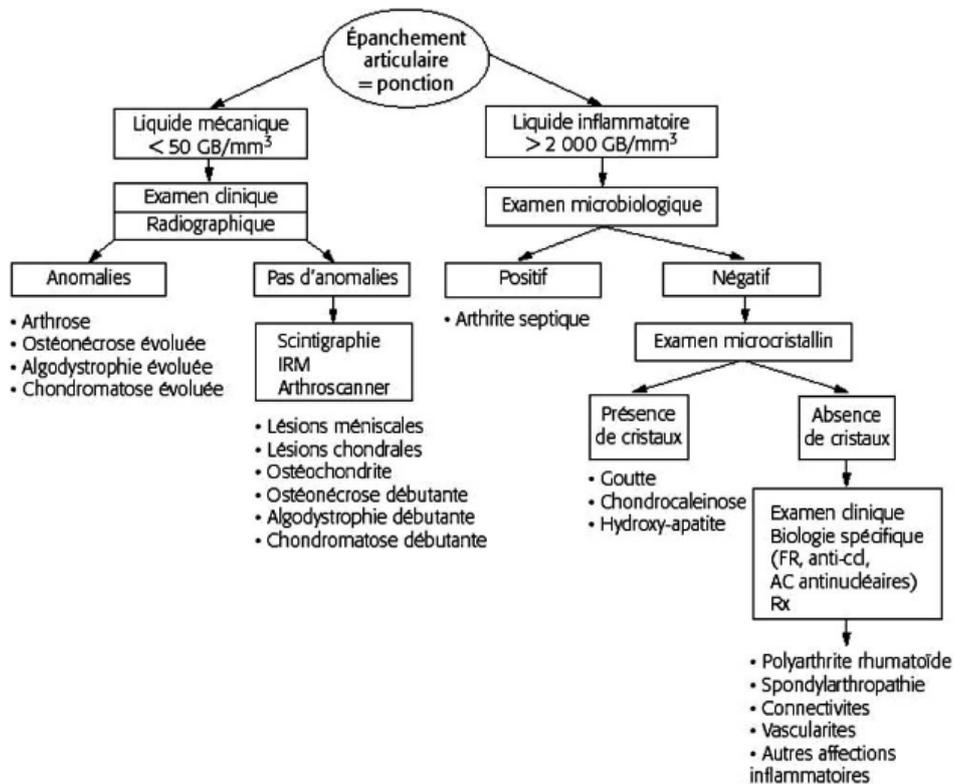


Figure 13 : Arbre d'orientation du diagnostic devant un épanchement articulaire²³

Mentionné un peu plus tôt, le **génotypage** des gènes HLA est peu utilisé dans le diagnostic, car il n'est pas spécifique de la maladie et coûteux. La positivité d'un des paramètres biologiques cités ci-dessus, oriente fortement vers le diagnostic d'une PR. Tandis que la négativité de ces paramètres, n'exclut pas le diagnostic de PR.

Ces examens peuvent être associés à une échographie si un doute persiste, notamment pour confirmer la présence d'une synovite. Suite à ces examens, le rhumatologue est en position d'exclure les diagnostics différentiels et de confirmer le diagnostic de la PR^{8,19,24}.

B. Critères de classification et d'évolution de la maladie

a. Critères de classification ACR/EULAR

En 2010, l'EULAR et l'ACR ont mis au point un score de classification comprenant des critères d'évaluation de la PR. Cette mise à jour de la prise en charge de la PR avait pour but de pouvoir diagnostiquer et traiter cette maladie bien plus précocement. Dans le but d'appliquer ce score au diagnostic, le rhumatologue doit s'assurer que les trois conditions suivantes sont remplies chez le patient atteint :

- La présence d'au moins une synovite.
- L'absence de symptômes pouvant expliquer un autre diagnostic.
- Le bon remplissage des critères sur un score de 0 à 10, regroupés en 4 domaines : le nombre et le type d'articulations atteintes, la sérologie basée sur le FR et les ACPA, les marqueurs de l'inflammation (VS et CRP), la durée des synovites et les réactions lors des phases aiguës.

Un fois complété, ce score permet d'orienter le diagnostic d'une PR débutante : un score supérieur ou égal à 6, orientera le diagnostic vers une PR, des examens complémentaires pourront être menés dans le but de confirmer celui-ci, si des doutes persistent.

TYPE D'ATTEINTE ARTICULAIRE (0-5)	
1 articulation grosse ou moyenne	0
2-10 articulations grosses ou moyennes	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins une petite)	4
SÉROLOGIE (0-3)	
Ni FR, ni anti-ccp positif	0
Au moins un test faiblement positif (<3 fois la normale)	2
Au moins un test fortement positif (>3 fois la normale)	3
DURÉE DE LA SYNOVITE(0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
RÉACTIONS DE LA PHASE AIGÛE (0-1)	
Ni VS, ni CRP élevée	0
VS ou CRP élevée	1

Figure 14 : Critères EULAR/ACR pour le diagnostic de la PR¹⁹

L'examen sérologique repose sur la recherche d'auto-anticorps et fait partie du diagnostic : les deux auto-anticorps recherchés sont le FR et les ACPA. Concernant les ACPA, ils sont spécifiques de la PR à 95% ; le FR est lui spécifique de la PR aux alentours de 65 à 85%. Cependant, dans le cas de l'absence de l'un ou des deux auto-anticorps, le diagnostic de PR n'est pas éliminé. Dans le cadre des critères ACR/EULAR, le dosage des marqueurs de l'inflammation est ensuite effectué : la mesure du CRP, l'élévation de leur taux est souvent rencontrée dans les syndromes inflammatoires, là encore leur absence n'est pas un facteur d'élimination du diagnostic, à l'inverse leur présence ne permet pas à elles seules de diagnostiquer la PR. Le deuxième marqueur de l'inflammation dans les critères est la VS, tout comme la CRP, il n'est pas spécifique de la PR. Les autres facteurs de la PR seront développés plus en détail par la suite mais ne sont pas inclus dans ces critères.

Le diagnostic de la PR doit être évoqué idéalement dans les 6 semaines après l'apparition des premiers symptômes, en réalisant les examens présentés et en éliminant dans le même temps les diagnostics différentiels (arthrose, arthrite, goutte, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante). Le rhumatologue doit prendre le temps nécessaire pour confirmer celui-ci, l'annoncer au patient, ainsi que présenter la prise en charge qui sera mise en place^{8,19}.

b. Critères ACR d'évaluation de l'activité

Les critères ACR ont été mis au point en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales. Ils permettent de quantifier une amélioration de l'activité de la maladie chez patient, les plus utilisés sont l'ACR 20, 50, 70 et 90, par exemple, un ACR 20 signifie qu'une amélioration d'au moins 20% de l'activité de la maladie a eu lieu. Ils prennent en compte ces différents items :

- Le nombre d'articulations douloureuses.
- Le nombre de synovites.
- Au moins 3 items parmi les 5 suivants : EVA douleur patient, EVA globale médecin et patient, questionnaire sur le handicap fonctionnel et les marqueurs biologiques de l'inflammation.

Ces critères sont le plus souvent utilisés lors d'essais cliniques pour comparer l'efficacité des traitements de fond. Ils sont utilisés pour suivre l'évolution de l'activité de la maladie : un ACR 20 signifie une amélioration significative, un ACR 90, une rémission quasi complète. En Europe, le DAS 28 est aujourd'hui le plus utilisé, mais de plus en plus, l'ACR est également considéré. A noter, un ACR 70 maintenu pendant au moins 6 mois permet de considérer le traitement comme une réponse clinique efficace²⁵.

c. Le DAS 28

L'activité de la PR est évaluée dans la majorité des cas avec le Disease Activity Score 28 (DAS 28), il est le score de référence dans la pratique courante en Europe. Ce score prend en compte 28 articulations, mais dans certains cas, notamment lorsque le patient est touché au niveau des hanches, des chevilles, le médecin devra en tenir compte (et encore plus si ce sont ces articulations qui sont touchées de façon exclusive), car ce score n'inclut pas ces articulations. Le DAS 28 est calculé par une formule complexe prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG), l'échelle visuelle analogique (EVA) comprise entre 1 et 10 (elle mesure l'activité de la maladie et est estimée par le malade ou le médecin). Il prend également en compte la VS ou le CRP, suivant si le DAS est calculé en tenant compte de la VS ou du CRP, il est alors noté DAS 28 VS ou DAS 28 CRP. Le calcul de ce score permet d'évaluer l'état de l'activité de la PR, ainsi un score :

- **<2,6 définit une PR en rémission**
- <3,2 définit une PR avec un faible niveau d'activité
- Une PR active est définie par un score > 3,2
- Une PR modérément active par un score <5,1
- Une PR très active par un score > 5,1

Le DAS 28 est également très utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement mis en place précédemment, et permet d'apprécier la rémission de la maladie (DAS 28 <2,6) en fonction des objectifs définis, donc de prendre une décision sur l'adaptation ou non du traitement.

En Europe, le score DAS 28 a été développé par l'EULAR après une étude prospective puis il a été simplifié par la suite. Il permet aujourd'hui de standardiser l'évaluation de l'activité de la maladie à un instant t, d'évaluer la prise en charge des patients, et d'introduire la notion de rémission de la PR²⁴⁻²⁶.

d. Le SDAI

Le Simplified Disease Activity Index (SDAI) est un index récemment développé, à partir d'un calcul incluant 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées), l'évaluation globale du patient et du thérapeute (EVA) et le dosage des CRP. Il se calcule comme ceci :

$$\text{SDAI} = \text{NAD} + \text{NAG} + \text{EVA patient} + \text{EVA médecin} + \text{CRP}.$$

Le SDAI permet une évaluation de l'activité de la PR et de la réponse thérapeutique grâce au calcul de ses variations. Un score SDAI :

- >40 définit une PR très active
- Entre 20 et 40 une PR modérément active
- <20 la PR est peu active
- **La PR est en rémission lorsque le SDAI est inférieur à <5**

Le SDAI est en corrélation avec le DAS 28, le HAQ et le score radiologique, il est facile à calculer dans la pratique clinique et aide à la décision. Il sera amené dans le futur, à être de plus en plus utilisé dans la pratique²⁵.

e. Le CDAI

Le Clinical Disease Activity Index (CDAI) fait partie des scores les plus pertinents actuellement pour évaluer l'activité de la maladie lors d'essais thérapeutiques ou en pratique clinique. Le CDAI est équivalent au SDAI, mais il ne prend pas en compte la CRP, et se calcule de la façon suivante :

$$\text{CDAI} = \text{NAD} + \text{NAG} + \text{EVA patient} + \text{EVA médecin}.$$

Il a également, été mis au point pour calculer rapidement et sans formule complexe l'activité de la PR sans prendre en compte des CRP donc en se basant uniquement sur des données cliniques évaluées. Le CDAI tout comme le SDAI ont été validés et leur sensibilité aux variations de l'activité de la PR est comparable aux autres scores comme le DAS, la rémission est cependant beaucoup plus compliquée à évaluer avec ces scores²⁷.

f. Score de progression radiologique

Aujourd'hui, il existe plusieurs scores de progression radiologique utilisés dans la PR, trois scores sont présentés ici, ce sont les 3 scores radiologiques les plus utilisés : Le score de Larsen, de Sharp, et le SENS.

Le **score de Larsen** est souvent utilisé en Europe, il est réalisé à partir de radiographies de la main, et des pieds, une évaluation de l'érosion et du pincement articulaire de 28 articulations est réalisée selon une échelle de six grades de sévérité croissants. Les scores des articulations sont additionnés : ils vont de 0 à 150 pour les mains et de 0 à 50 pour les pieds, pour donner un score maximum de 200. Ce score final permet de donner une idée de l'activité et de l'atteinte des articulations causées par la maladie.

Le **score de Sharp** évalue d'un côté l'érosion au niveau de 17 articulations et de l'autre le pincement de 18 articulations au niveau des mains. Une note de 0 à 5 est attribuée pour chaque articulation en fonction de l'importance des érosions observées. Tandis qu'une note de 0 à 4 est donnée pour le niveau du pincement articulaire. Le score prend donc en compte séparément les pincements et les érosions, le score maximum est de 448. Il existe également le score de **Sharp modifié par van der Heijde** qui recherche la présence d'érosions sur 16 articulations aux mains et 6 aux pieds (ce qui est la différence majeure par rapport au score de Sharp non modifié). Un score de 0 à 5 est donné aux articulations des mains, 0 à 10 pour les pieds. Le pincement articulaire est lui aussi recherché sur 15 sites aux mains et 6 sites aux pieds avec une note allant de 0 à 4. Ces deux scores ont le même point négatif, ils ne peuvent être utilisés dans la pratique car ils demandent plus de 30 min pour être calculés et analysés, ils seront cependant plus utilisés dans les études cliniques. Ils ont été largement utilisés dans les études randomisées des traitements anti-TNF.

Le **SENS** (Simple Erosion Narrowing Score) est une méthode d'analyse radiologique inspirée par le score de Sharp modifié par van der Heijde, fiable, pratique et plus rapide pour être utilisée dans la pratique. Il permet d'analyser l'articulation au cours des premières années de l'évolution de la maladie. Les articulations sont les mêmes que pour le score de Sharp modifié par van der Heijde, mais dans le score de SENS une note de 1 est attribuée par articulation si une érosion est observée, de même pour le pincement articulaire, le score maximum allant de 0 à 86. Ce score d'évaluation structurale de la PR est rapide et reproductible, il est l'un des plus utilisé^{25,28,29}.

D'autres scores existent, ils sont moins utilisés dans la pratique courante, tandis que d'autres encore sont aujourd'hui à l'étude. Avec ces trois scores présentés ci-dessus, les examens d'imagerie tels que l'échographie qui commence à prendre de l'ampleur pour la détection des synovites et les érosions, ou encore l'IRM mais qui est souvent compliquée à utiliser et à un coût élevé, tendent à être de plus en plus utilisés. L'appréciation globale par simple lecture des clichés radiologique fait elle aussi partie de l'évaluation de la maladie, et de son évolution.

C. Critères de qualité de vie et d'évaluation de la douleur

a. Echelle Visuelle Analogique

L'EVA décrite précédemment est une **échelle d'évaluation globale** qui existe sous plusieurs versions :

- Elle peut être utilisée pour évaluer la **douleur** : EVA douleur patient.
- Ou l'**activité de la maladie** chez le patient : EVA activité patient.

Cette échelle peut être remplie soit par le soignant, soit par le patient lui-même : elle comprend une face médecin graduée et une face pour les patients, non graduée. Elle se présente comme une ligne graduée de 10 centimètres, avec à gauche la mention maladie inactive ou absence de douleur et à droite maladie très active ou pire douleur imaginable. Pour l'évaluer, le patient répond aux questions suivantes selon le type d'EVA :

- Sur la douleur ressentie : « comment évalueriez-vous la douleur ressentie, liée à votre PR sur une échelle de 1 à 10 ».
- Sur l'activité : « comment évalueriez-vous l'activité de votre PR durant la semaine précédente sur une échelle de 1 à 10, en tenant compte des aspects de votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale ».

Ces EVA réalisées par le patient et par le médecin permettent d'apprécier l'impact de la PR sur le bien-être et la qualité de vie. Elle reste très simple et facile à utiliser, cependant elle ne prend en compte que l'intensité de la douleur physique, et non les autres dimensions de la douleur. Cette échelle entre en compte dans certains critères comme les critères ACR pour l'évaluation d'un traitement et ou de l'activité à un temps t de la maladie²⁴.

b. Health Assessment Questionnaire

Le **score HAQ** est un outil qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle des patients atteints de PR, il est spécifique de cette maladie. Il retranscrit la répercussion de la maladie sur la qualité de vie du patient et joue un rôle sur la prise de conscience par le médecin de l'impact de la PR au quotidien chez son patient. Il est mesuré sur les dernières semaines écoulées et porte sur huit domaines de la vie quotidienne du patient : se lever, s'alimenter, marcher, l'hygiène, la préhension, tenir un objet, les autres activités, celles-ci regroupent au total 20 items. Il s'agit d'un document sous la forme d'un questionnaire rempli par le patient. Le HAQ est compris entre 0 et 3 :

- 3 correspond à un handicap très sévère
- 2 handicap sévère
- 0 pas d'handicap fonctionnel

Les populations atteintes de PR ont un score moyen qui se situe autour de 1,2 tandis que le score moyen de la population générale se situe autour de 0,49.

Ce score est utilisé dans l'évaluation de la PR, dans l'efficacité et l'impact du traitement mis en place (calcul de la variation), de la qualité de vie du patient et également dans l'évaluation du handicap lors d'essais cliniques. Cet indice ne prend pas en compte les

éléments psychologiques qui le sont dans d'autres indices de qualité de vie tels que le AIMS et l'EMIR^{30,31}.

D. Facteurs de pronostic

En plus des examens de diagnostic, et des différents scores d'évaluation de la PR, le pronostic d'évolution et de sévérité de la maladie sont eux aussi évalués par le rhumatologue. Certains facteurs relevés dans les examens précédemment exposés, jouent en faveur d'une PR très active et de mauvais pronostic. Les facteurs jouant dans ce sens peuvent être : biologiques avec une présence à des taux élevés du FR et/ou ACPA, notamment lorsqu'ils sont trois fois supérieurs à la normale, l'augmentation du VS ou encore des CRP (syndrome inflammatoire élevé) ; radiologiques : érosions ; clinique : atteinte polyarticulaire ; sociaux professionnels : revenus, éducation. La SFR a détaillé en 2019, une liste de facteurs de mauvais pronostic dans la PR :

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS L'ARTHRITE RHUMATOÏDE
Atteinte polyarticulaire
Handicap fonctionnel initial
Atteintes extra-articulaires
Présence du facteur rhumatoïde (surtout à titre élevé) et/ou anti-ccp positif
Vitesse de sédimentation et protéine C réactive élevées
Apparition précoce d'érosions (moins de 2 ans)
Facteur socio-démographiques (faible niveau d'éducation, faibles revenus)
Présence du marqueur génétique HLA-DR4 (surtout pour études de cohortes)

Figure 15 : Liste des facteurs de mauvais pronostic dans la PR¹⁹

A côté de ces facteurs de mauvais pronostic, d'autres éléments souvent compris dans les scores calculés, sont le signe d'une PR sévère : un DAS28 > 3,2 persistant, un score HAQ au stade de handicap fonctionnel, la présence de comorbidités, le nombre d'articulations gonflées et l'érosion lors du stade précoce de la maladie. Une maladie toujours active alors

que le patient est traité par csDMARDs, mais aussi l'échec et le nombre d'échecs de traitement de la maladie par au moins deux csDMARDs sont significatifs de mauvais pronostic¹⁹.

6. Evolution et rémission

Aujourd'hui, l'objectif fixé par les sociétés savantes au rhumatologue et au patient, est d'entrer en phase de rémission dans les 6 mois après le diagnostic. Cette rémission est définie par un état contrôlé de la maladie et de son activité, sans inflammation active ou sans progression des érosions au niveau des articulations. Elle peut être identifiée par plusieurs critères :

- Un score DAS 28 inférieur à 2,6
- Un score DAS inférieur à 1,6
- Un score SDAI inférieur à 3,3
- Un score CDAI inférieur à 2,8
- Des critères booléens de rémission (récents et performants, mais difficiles à effectuer en pratique). $NAG \leq 1 + NAD \leq 1 + EVA \text{ patient} \leq 1 + CRP \leq 1 \text{ mg/dl}$

La rémission selon les critères ACR/EULAR correspond à la rémission SDAI, à la rémission des critères booléens ou à celle du DAS 28. Lorsque la rémission dure au moins 6 mois, la rémission permanente est décrétée, à ce moment-là, l'équipe soignante peut envisager une diminution progressive des traitements. En accord avec le rhumatologue et le patient, la réduction des traitements symptomatiques dans un premier temps (AINS, Corticoïdes, etc) va être recherchée (vers une dose minimale). La décroissance ou l'espacement des doses des traitements de fond seront ensuite envisagés. La rémission est bien l'objectif clé mais le maintien de celle-ci est tout aussi important. Celui-ci passe par une poursuite ou une diminution progressive du traitement. L'arrêt brutal est fortement déconseillé, car il expose à un risque de réactivation de la PR avec apparition d'érosions osseuses rapides : une étude a récemment montré que 15% des patients en rémission développaient tout de même des érosions au niveau d'articulations non touchées auparavant. Si la rémission n'est pas atteinte au long terme, la diminution de l'activité et du syndrome inflammatoire de la PR, à un niveau faible minimum est recherchée⁸.

	Rémission	Faible activité de la maladie
Critères ACR modifiés	4/5 (douleur, AD, AG, RM, VS)	
DAS	< 1,6	≤ 2,4
DAS28	< 2,6	≤ 3,2
CDAI (AG + AD + EGP)	≤ 2,8	≤ 10
SDAI (AG + AD + EGP + EGM + CRP*)	≤ 3,3	≤ 11
Rémission ACR/EULAR : NAG ≤ 1 + NAD ≤ 1 + EGP ≤ 1 + CRP* ≤ 1 mg/dl		
* ≤ 1 mg/dl		
AD : articulations douloureuses ; AG : articulations gonflées ; CRP : protéine C réactive ; EGM : évaluation globale du médecin ; EGP : évaluation globale du patient ; NAD/NAG : nombre d'articulations douloureuses/gonflées ; RM : raideur matinale ; VS : vitesse de sédimentation.		

Figure 16 : Critères de rémission et de faible activité de la maladie⁶

La Société Française de Rhumatologie (SFR) dans ses dernières recommandations publiées en 2018 sur la prise en charge de la PR, préconise un suivi et une évaluation très régulière (« Tight Control » défini précédemment). L'efficacité d'un suivi régulier a été démontrée dans des études utilisant le DAS 28. Les résultats montraient effectivement que ce suivi rapproché améliorerait plus rapidement et de manière plus fréquente la rémission chez les patients. Après le diagnostic et la mise en place du traitement, la SFR recommande donc un rendez-vous tous les 1 à 3 mois avec le patient. Ce suivi est effectué tant que la rémission persiste ou que la faible activité de la maladie n'est pas maintenue pendant plus de 6 mois. Si la réponse thérapeutique n'est pas adéquate et/ou ne permet pas d'atteindre l'objectif fixé dans les 6 mois, ou s'il n'y a pas d'amélioration de l'activité de la maladie (variation du critère d'évaluation, le DAS 28 en France) à 3 mois, la SFR recommande une modification du traitement. Une fois l'objectif atteint et maintenu, un suivi est à réaliser tous les 6 mois avec le rhumatologue, ensuite ces rendez-vous s'espacent au fil du temps. D'autres évaluations sont également à réaliser : une évaluation du retentissement fonctionnel par le HAQ est réalisée tous les ans, une radiographie des articulations des pieds et des mains, dans un

premier temps tous les 6 à 12 mois puis tous les ans pendant 3 à 5 ans pour suivre l'évolution de la progression structurale des atteintes⁷.

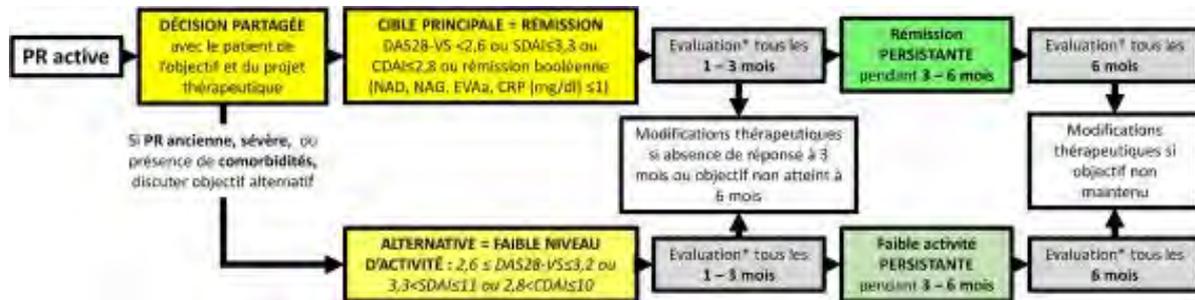


Figure 17 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge et les objectifs de traitement⁷

II. LA PRISE EN CHARGE

Une fois le diagnostic établi, les examens médicaux réalisés et le pronostic établi, le rhumatologue doit sans tarder mettre en place une prise en charge thérapeutique, en suivant les recommandations de la SFR.

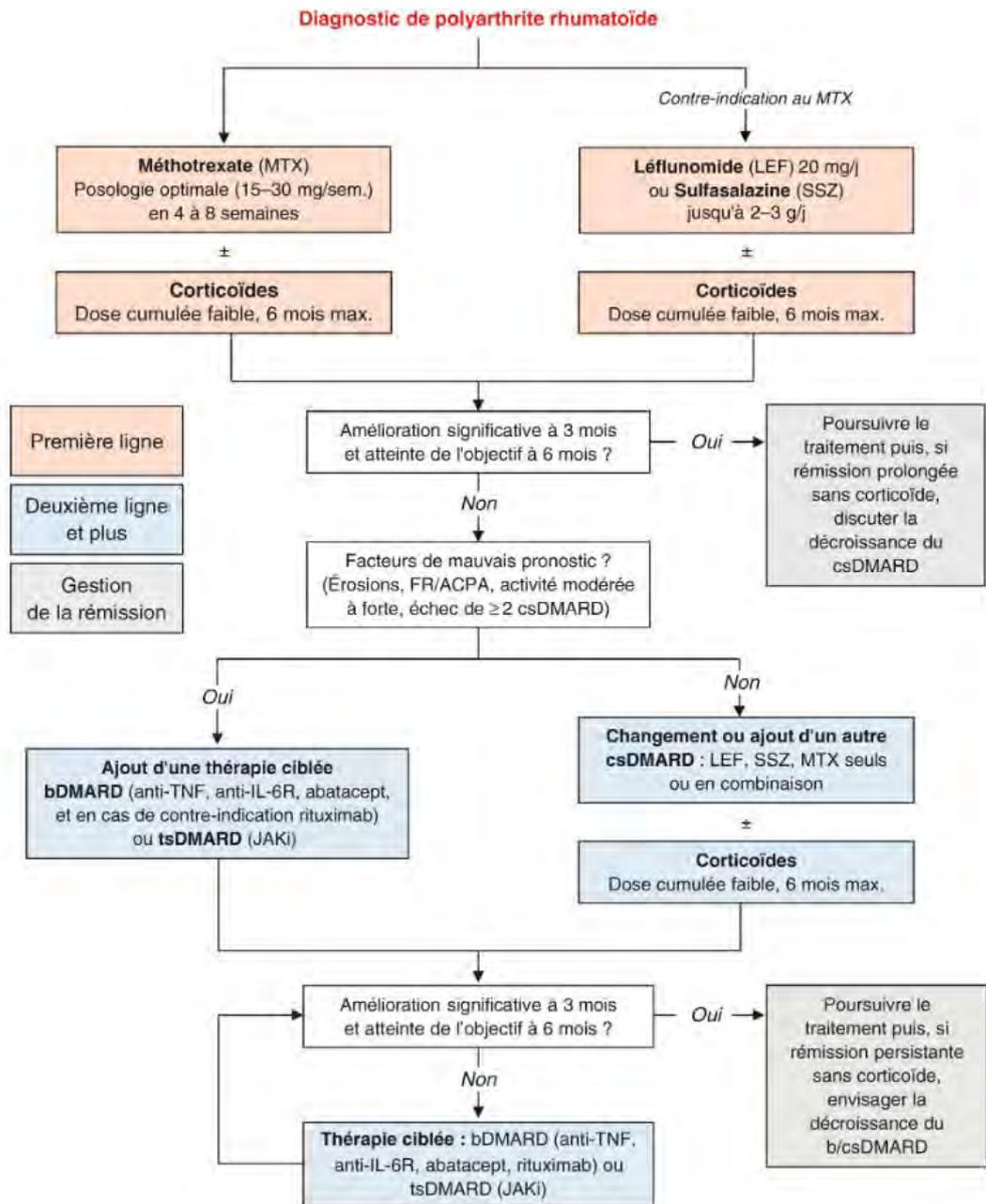


Figure 18 : Prise en charge médicamenteuse de la PR selon les recommandations de la SFR⁷

1. Les traitements symptomatiques

A. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont des molécules qui bloquent la formation des prostaglandines et de thromboxanes en inhibant les enzymes cyclooxygénases. Ce sont des médiateurs centraux de la douleur et de l'inflammation, la diminution de leur taux conduit à une diminution de l'inflammation et de la douleur. A faible dose, les AINS possèdent des propriétés antalgiques et antipyrétiques tandis qu'à des doses plus élevées, ils ont des facultés anti-inflammatoires. Ils sont utilisés en première ligne dans les traitements symptomatiques ou le traitement de crises, avec action immédiate dans la PR, dans le but de diminuer les douleurs, les inflammations, les gonflements et la raideur des articulations. Les patients atteints de PR sont souvent atteints de multiples comorbidités et ont un risque cardiovasculaire élevé, il est alors important d'en tenir compte lors de la prescription des AINS chez ces patients. Ils sont par exemple contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque, et pour certains AINS, ils augmentent la fréquence de survenue d'AVC ou d'infarctus du myocarde. L'AINS dans la PR doit donc être choisi en fonction des règles de prescription des AINS bien définies : risques digestifs, cardiovasculaires, rénaux, âge du patient et leur posologie doit être la plus faible et la plus courte possible. Il est important de noter que les AINS seuls, n'ont pas d'impact sur les paramètres biologiques tels que le CRP ou la VS, ni sur l'érosion osseuse^{8,24,32}.

B. Les corticoïdes

Les corticoïdes par voie orale ou injectable à faible dose peuvent également être envisagés et proposés par le rhumatologue, en association et dans l'attente de l'effet attendu du traitement de fond des csDMARDs, et seulement après la confirmation du diagnostic de PR. Ils ont une efficacité rapide sur les symptômes et sur l'activité de la maladie, notamment sur l'évolution structurale de celle-ci (réduction de l'érosion et des pincements articulaires) lors d'une PR débutante. La posologie habituellement recommandée est de 0,15mg/kg/j sans dépasser 10mg/jour. Les injections intra-articulaires de corticoïdes sont recommandées lors d'inflammations locales persistantes et doivent être justifiées à chaque prescription, comme pour des synovites réfractaires localisées dans quelques articulations lorsque le traitement de

fond permet une faible activité de la maladie. Du fait de leur toxicité (diabète, ostéoporose, immunosuppression, etc), la corticothérapie ne devrait pas être prolongée plus de 6 mois. C'est pourquoi dès que possible, et avant 6 mois de traitement, celle-ci doit être diminuée puis arrêtée, dans le but de rechercher la meilleure efficacité tout en diminuant les effets indésirables au long court. Avec les traitements ciblés tsDMARDs, la recommandation pour la corticothérapie doit être plus optionnelle et ne doit pas être proposée systématiquement. Les corticoïdes restent des traitements qui ne sont administrés qu'en co-administration avec les traitements de fond^{8,24}.

2. Les traitements de fond

Les traitements de fond ont pour but de permettre la rémission et l'arrêt de progression de la maladie. Pour la plupart, leur efficacité n'est souvent visible que le mois suivant la première administration, ils ont un délai d'action qui peut être compris entre 1 et 3 mois. Une fois l'instauration d'un traitement efficace et toléré chez le patient, celui-ci est utilisé sur le long terme. Ils sont utilisés en association avec les traitements symptomatiques présentés précédemment et pour certains, en association avec d'autres traitements de fond. Le choix du traitement de fond par le rhumatologue doit suivre les recommandations de la SFR, en tenant compte du diagnostic, des examens, de la sévérité et du pronostic de la maladie. Ce sont des médicaments qui apportent un réel bénéfice mais qui ont aussi de nombreux effets indésirables¹⁹.

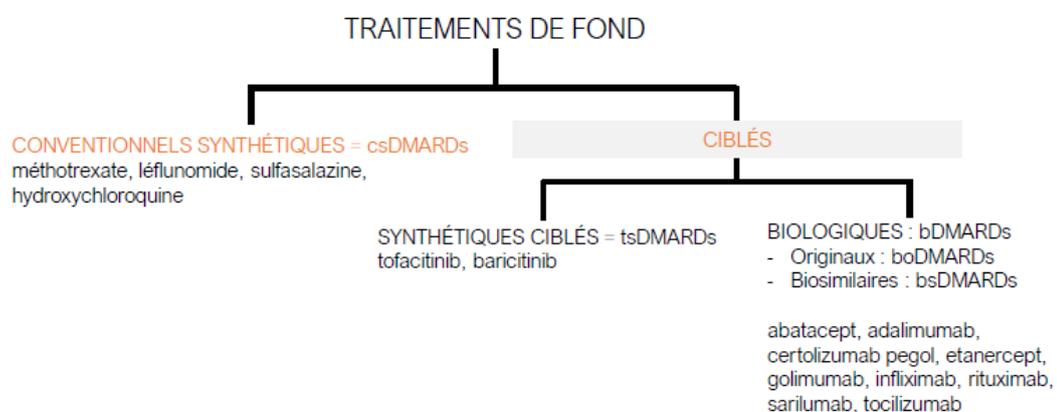


Figure 19 : Les traitements de fond de la PR⁷

A. Les traitements conventionnels synthétiques : csDMARDs

En première intention lors du diagnostic de la PR chez un patient sans contre-indication, la première recommandation est d'initier un traitement par **Méthotrexate (MTX)** en monothérapie, c'est aujourd'hui encore et depuis 1980 la molécule la plus utilisée dans la PR. Le MTX est le traitement de fond de référence dans la PR, à un dosage débutant à 10mg par semaine, en sous-cutanée ou intramusculaire pour une optimisation de la dose dans les 4 à 8 semaines suivantes. Il pourra être augmenté à la posologie maximale de 30mg par semaine, à noter que la posologie optimale du MTX dépend du profil de chaque patient et de sa tolérance qui lui est propre. Les patients traités par du MTX se voient également administrer de la vitamine B9 (acide folique) pour éviter certains de ses effets indésirables, les plus fréquents sont les effets digestifs (stomatite ulcéreuse, les nausées, douleurs abdominales). Chez la femme l'administration de MTX nécessite obligatoirement la prise d'une contraception efficace à cause de l'effet tératogène de ce dernier. Le MTX fait l'objet de plusieurs hypothèses quant à ses mécanismes d'action dans la PR, les 3 principaux sont :

- L'antagonisme du folate : inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) ce qui rend impossible la synthèse de thymidines, provoque l'arrêt des cycles cellulaires et implique une réduction de prolifération des lymphocytes.
- L'inhibition de l'adénosine désaminase, ce qui diminue l'activité de la voie de signalisation à l'adénosine impliquée dans l'inflammation.
- La génération d'espèces réactives (ROS) qui conduit à l'apoptose des cellules causant l'inflammation.

Le mécanisme d'action du MTX dans la PR repose sur de multiples cibles, ce qui fait de lui une thérapie efficace mais non ciblée, sa balance bénéfique/risque est aujourd'hui maîtrisée, c'est pourquoi il est prescrit depuis des décennies en première intention dans la PR³³.

Dans le cas d'une contre-indication ou d'intolérance au MTX, d'autres molécules sont disponibles pour le rhumatologue et son patient, elles ont également démontré leur efficacité dans le ralentissement de la progression de la PR que ce soit au niveau des symptômes ou des lésions structurales :

- **Le Léflunomide** en monothérapie ou en complément au MTX, à 20mg par jour, il est aussi contre-indiqué lors d'une grossesse.
- **La Sulfasalazine** en monothérapie ou en complément au MTX, à 2 à 3g par jour, elle peut être administrée lors d'une grossesse.
- **L'Hydroxychloroquine** seulement simultanément en bithérapie avec un autre traitement de fond DMARDs, elle est souvent prescrite pour des formes débutantes et sans facteur de mauvais pronostic.

À la suite de l'instauration de ce traitement de fond de première intention, des évaluations à 1 mois, 3 et 6 mois sont réalisées. Le rhumatologue doit répondre à la question menant à l'objectif de la prise en charge : une amélioration à trois mois ou une atteinte de l'objectif à 6 mois est-elle observée ? Dans le cas où la réponse est négative, les recommandations orientent vers l'ajout d'un traitement de 2^{ème} intention et/ou au remplacement du MTX. Sans facteur de mauvais pronostic, le changement ou l'ajout d'un traitement de fond conventionnel présenté précédemment peut être effectué^{7,34}.

B. Les traitements biologiques : bDMARDs

Les bDMARDs sont des nouveaux traitements de **biothérapies** (produits à partir de cellules ou de micro-organismes), mis sur le marché au début des années 2000. Ils sont dits « ciblés » et ont pu voir le jour grâce à l'avancée des connaissances sur la physiopathologie de la PR, chacune de ces molécules présentées cible spécifiquement des mécanismes de physiopathologie de la PR. Ce sont des traitements de fond, qui ont une place en 2^{ème} intention dans la stratégie thérapeutique après un échec par un traitement de première intention, lors d'une PR avec des facteurs de mauvais pronostics (atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevés de FR et ACPA) ou lors d'un échec de traitement en 2^{ème} intention (switch vers un traitement différent). Suivant la molécule, ils peuvent être utilisés soit en monothérapie, soit en association avec un traitement de fond csDMARDs. Les bDMARDs sont divisés en deux catégories : les originaux boDMARDs, premiers sur le marché et les biosimilaires bsDMARDs apparus à la suite de la perte des brevets des originaux⁸.

a. Les originaux

Depuis les années 2000, et l'éclaircissement de la physiopathologie de la PR, plusieurs biothérapies ont obtenu des autorisations de mise sur le marché dans l'indication du traitement de la polyarthrite rhumatoïde en monothérapie ou en bithérapie après échec ou intolérance au MTX. Ci-dessous les différentes molécules biologiques et leur cible au niveau du processus immunitaire et inflammatoire sont exposées.

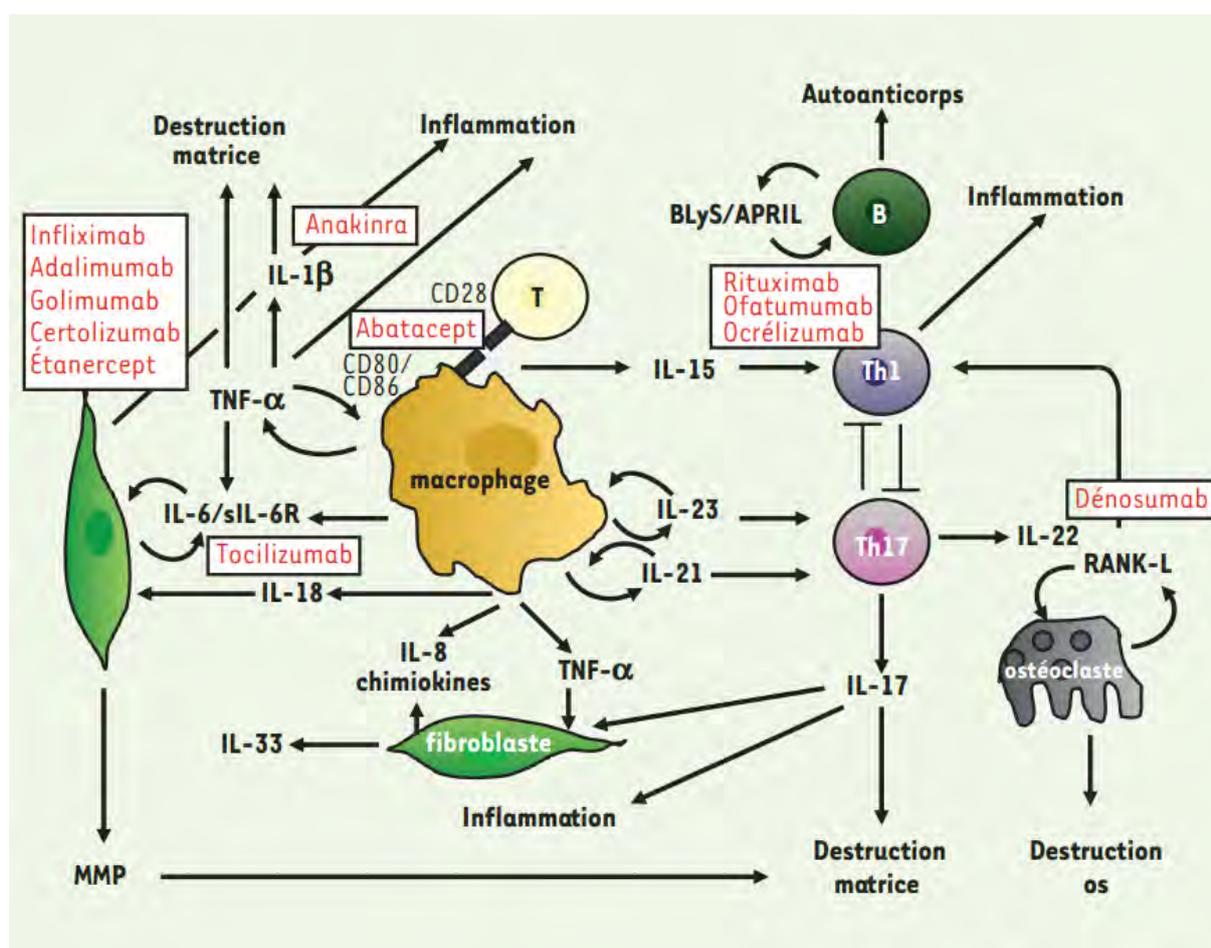


Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques de la PR et cibles des traitements biologiques³⁵

i. Les anti-TNF alpha :

Les anti-TNF alpha dans la PR, sont la première application d'anticorps monoclonaux contre la cible TNF en dehors du traitement de cancers. La cible, le TNF alpha (ou Tumor

Necrosis Factor alpha) est une cytokine pro-inflammatoire, jouant un rôle important lors de l'inflammation dans la phase aigüe et systémique, il provoque :

- Le recrutement de cellules de l'inflammation (synoviocytes fibroblastiques)
- L'inhibition la fonction des lymphocytes T régulateurs
- L'adhésion des leucocytes sur le site de l'inflammation
- Cause indirectement une vasodilatation et l'apparition d'un œdème
- Participe à la mise en place d'un état févreux par son entrée dans l'hypothalamus
- Stimule l'angiogénèse
- Favorise la coagulation au site et atténue la fibrinolyse
- Pourrait, d'après les études être à l'origine de nombreuses tumeurs (à faible dose et de façon chronique)

Néanmoins, lors du fonctionnement normal et physiologique de l'inflammation, le TNF alpha produit par les macrophages, et les LT, a un effet bénéfique : protège contre une infection, empêche les lésions des tissus causées par les organismes étrangers, et permet la régénération de l'organisme. Lors de la dysrégulation du processus inflammatoire dans la PR, tous les effets causés par le TNF alpha s'intensifient, deviennent chroniques, ce qui a pour conséquence des lésions de tissus sans qu'il y ait de dangers extérieurs. Les effets cités ci-dessus, sont plus ou moins retrouvés dans la physiopathologie de la PR, cibler le TNF alpha, acteur majoritaire de la réponse inflammatoire, est donc apparu comme une évidence dans le but de réduire l'activité de la maladie.

Les traitements anti-TNF alpha sont des anticorps humanisés recombinants, ciblant spécifiquement le TNF alpha, et le neutralisant. Cette classe regroupe plusieurs molécules dans la PR :

- **L'Infliximab** : le préfixe « ximab » reflète un anticorps monoclonal avec un fragment Fab murin.
- **Le Certolizumab pegylé** : est couplé à une chaîne PEG qui le protège et augmente sa durée de vie, une partie de son fragment Fab est murin.
- **L'Adalimumab et le Golimumab** : plus récents, ils sont totalement humains.

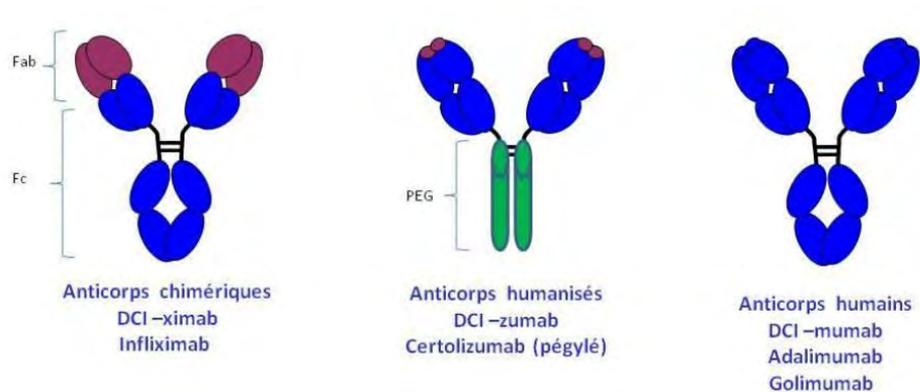


Figure 21 : Représentation des anticorps monoclonaux dans la PR³⁶

- **L'Etanercept** : est un récepteur soluble du TNF alpha, c'est une protéine de fusion et non un anticorps monoclonal.

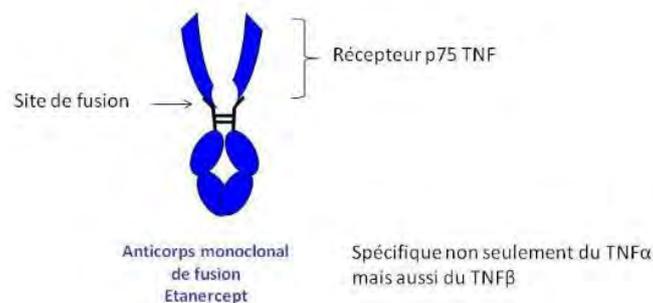


Figure 22 : Représentation de l'Etanercept³⁶

Les anti-TNF alpha ont une action beaucoup plus rapide et efficace que le MTX que ce soit sur les symptômes ou sur la progression de la maladie. Ils sont prescrits en association avec le MTX après réponse inadéquate à celui-ci ou avec un autre traitement de fond dans le cas d'une PR sévère. Certains peuvent être prescrits en monothérapie par exemple : l'Adalimumab (Humira) lors de PR active et évolutive en première intention, ou après échec au MTX. Les effets indésirables majeurs et très fréquents de ces molécules retrouvées sont les infections, les personnes doivent donc être vigilantes quant à l'apparition de fièvre et doivent se soumettre à un bilan infectieux, une détection de la tuberculose, et un bilan dentaire dans le but d'éviter de futures infections cardiaques. De ce fait, ils sont contre-indiqués en cas de septicémie ou de risque de septicémie. Certaines études ont également montré l'apparition

de certains cancers chez les patients traités tels que des lymphomes, néanmoins ce risque reste très faible. Un suivi régulier est à mettre en place, et la déclaration à son médecin ou à son rhumatologue, d'infections ou de perte de poids doit être immédiatement effectuée^{34,35,37,38}.

ii. Les anti IL-6 :

L'interleukine 6 (IL-6) joue un rôle tout aussi important que le TNF alpha dans l'inflammation, c'est elle aussi une cytokine pro-inflammatoire. Elle est libérée lors de la phase aigüe de l'inflammation par les LT, les LB et les macrophages en particulier. Une fois liée au récepteur IL6-R, elle active la cascade de signalisation de la voie des Janus Kinases (JAK) et la voie RAS-MAP Kinases, qui activent à leur tour des gènes conduisant à la production de produits de l'inflammation tels que les immunoglobulines, le CRP et à l'activation/différenciation des LT, des LB, et des macrophages. Elle a également un effet sur l'activation des ostéoclastes qui sont en grande partie responsables de la destruction de la matrice osseuse. Aujourd'hui plusieurs molécules ciblent le récepteur IL-6 :

- **Le Tocilizumab** : est le premier anticorps monoclonal anti IL6-R solubles et membranaires dans la PR.
- **Le Sarilumab, le Sirukumab et l'Olokizumab** : trois nouveaux inhibiteurs de l'IL-6. Le Sarilumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6R, le Sirukumab est le premier anticorps monoclonal ciblant l'IL-6 et non son récepteur, tout comme l'Olokizumab, qui est également un anticorps monoclonal ciblant l'IL-6. Ces deux dernières molécules sont en phase d'étude, et ne sont pas encore sur le marché à l'heure actuelle.

Les anti IL-6 sont utilisés dans la PR pour leur effet sur l'inflammation articulaire, ils s'avèrent plus efficace en association avec le MTX que le MTX seul dans le cadre d'une réponse inadéquate ou d'une intolérance à un précédent traitement de fond, sur le plan de la progression structurale et sur le plan symptomatologique de la maladie. Ils peuvent être administrés en monothérapie lors d'une intolérance au MTX (ou lors d'une réponse inadaptée). Ils apportent une réponse semblable aux traitements par anti TNF alpha en

association avec le MTX. Concernant les effets indésirables, ceux-ci sont similaires aux anti-TNF alpha : risques infectieux, neutropénie, thrombopénie, élévation des paramètres lipidiques. Ils représentent aujourd'hui, une alternative intéressante en monothérapie chez les patients non traités précédemment par MTX^{35,38,39}.

iii. Anti IL-1 : Anakinra

L'interleukine 1 (IL-1) fait elle aussi partie des cytokines pro-inflammatoires. Avec le TNF alpha et l'IL-6 elles sont les trois cytokines pro-inflammatoires fortement impliquées dans la PR. L'IL-1 est une famille d'interleukine : les deux principales sont l'IL-1 alpha et l'IL-1 beta libérées par les macrophages et les LB. Elles permettent l'activation des leucocytes, synoviocytes. Ces interleukines conduisent également à la production d'IL-6 et de TNF alpha et induisent une fièvre. Pour avoir une idée de leur rôle dans l'inflammation des articulations dans la PR, une étude a été menée chez un murin : l'administration d'IL-1 alpha et beta dans l'articulation induisait une augmentation de leucocytes et une dégradation de l'articulation.

L'Anakinra est une protéine de synthèse reproduisant l'IL1-Ra (récepteur antagoniste) et ciblant l'IL-1 par inhibition compétitive avec son récepteur. Cette molécule a une efficacité nette dans la diminution de la progression structurale au niveau des articulations, mais moins dans la symptomatologie de la PR. C'est un traitement en association avec le MTX, en dernier recours dans la PR lorsque le MTX aux doses maximales et d'autres traitements de fond sont en échec^{34,38}.

iv. Anti CD20 : Rituximab

Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B, tout au long de leur vie qu'ils soient prématures ou matures. Dans les molécules ciblant le CD20, il n'y a qu'une molécule indiquée dans la PR : **le Rituximab**. Le Rituximab se lie à l'antigène transmembranaire CD20 du LB, et actionne trois mécanismes d'action : l'induction de l'apoptose, la lyse par le complément et la cytotoxicité cellulaire. Ces trois actions conduisent à la lyse du lymphocyte B, ce qui engendre une réduction de leur nombre et par conséquent des dommages structuraux, et mène à une amélioration de l'état fonctionnel du patient. Il est administré à

l'hôpital en perfusion, en association au MTX après une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Des réponses supérieures ont été observées lors de l'administration de Rituximab en association au MTX versus le MTX en monothérapie comme pour la plupart des traitements dans la PR. Comme démontré dans cette étude comparative de différentes associations médicamenteuses, par l'évaluation des ACR :

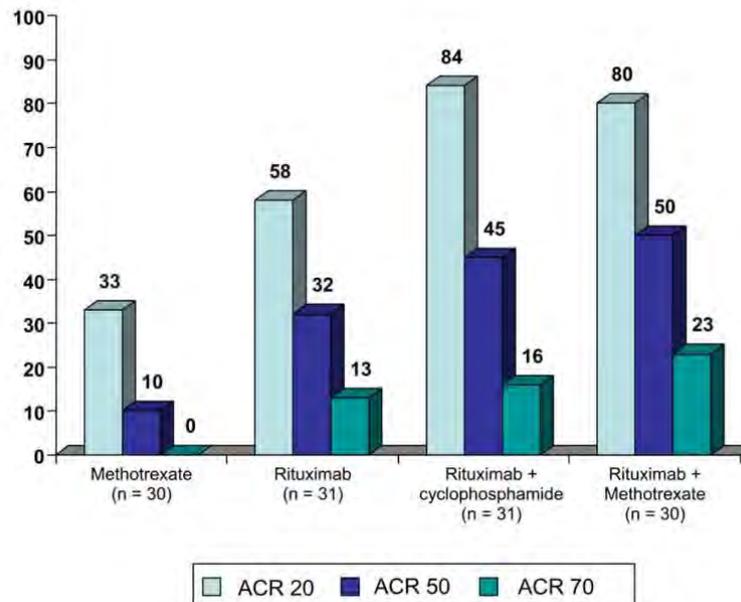


Figure 23 : Réponses thérapeutiques ACR au Rituximab par rapport au MTX⁴⁰

Les patients atteints d'infections sévères, de déficits immunitaires et d'insuffisance cardiaque sévère ont une contre-indication à son utilisation. A noter qu'une prémédication antipyrétique et antihistaminique doit être délivrée avant son administration, dans le but de réduire les effets indésirables liés à la perfusion. En effet, des cas graves de réactions cutanées ont été rapportés après administration tandis que tout comme avec les anti-TNF alpha, les infections font partie de ses effets indésirables. Le Rituximab a aussi d'autres indications en oncologie : dans les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes non Hodgkieniens^{34,41}.

v. Anti CD80/86 : Abatacept

Les lymphocytes T, via leur rôle dans l'immunité à médiation cellulaire, sont au cœur de la physiopathologie de la PR : destruction des agents pathogènes, stimulation des cellules de l'immunité, sécrétion de cytokines, ce qui favorise l'inflammation. Pour la reconnaissance des antigènes, leur destruction et leur différenciation en LT CD4 helpers ou LT CD8 cytotoxiques, les LT nécessitent que les antigènes soient présentés par une CPA (Macrophage, cellule dendritique, LB). L'activation des LT nécessite un premier signal : interaction entre le TCR (T Cell Receptor) et le CMH (I si LT CD8, II si LT CD4) présent à la surface des CPA et présentant l'antigène ; et un deuxième signal nécessaire, appelé signal de costimulation entre les molécules **CD80/86** exprimées par les CPA et le **CD28** présent sur le LT. Cette double stimulation, crée ce qui est appelé la synapse immunologique qui induit l'activation du LT et lui permet de réaliser ses missions : différenciation menant à une cytotoxicité ou à la sécrétion d'interleukines. D'autres éléments entrent en jeu : cette interaction entre le LT et la CPA est stabilisée par des molécules d'adhésion (LFA-3/CD2 et ICAM-1/LFA-1), l'IL-2 est quant à elle, une interleukine sécrétée en réponse à une infection ou inflammation dans le but de stimuler la prolifération des LT, elle joue un rôle dans la régulation de l'immunité en promouvant les LT reg. La régulation de l'activation de LT se fait également grâce à d'autres molécules exprimées par le LT tel que le CTLA-4 qui est une molécule de surface se liant au CD80/86 avec une affinité nettement supérieure, ce qui résulte en l'inhibition de la costimulation. Le ligand PD-1, présent sur le LT, est lui aussi un ligand inhibiteur de l'activation du LT⁴².

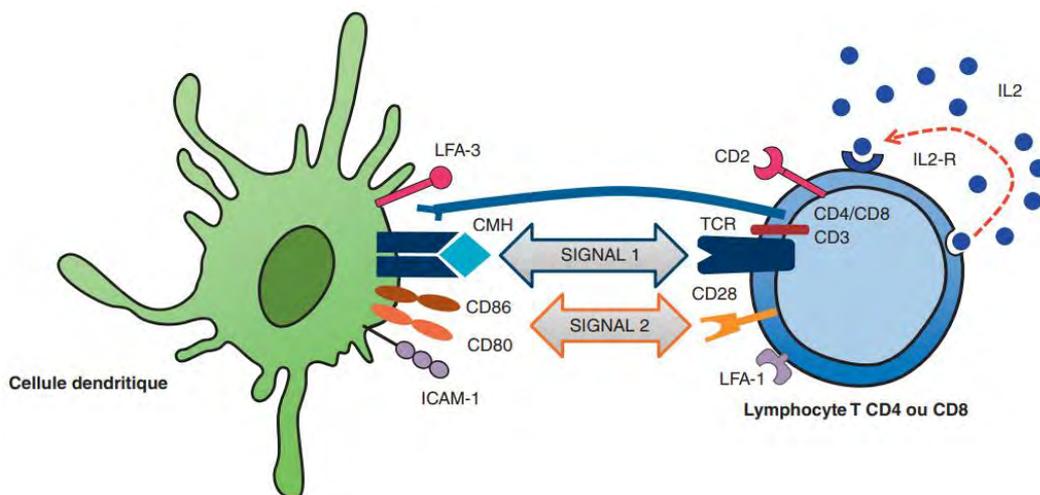


Figure 24 : Activation du lymphocyte T par costimulation par une cellule dendritique⁴²

L'Abatacept est une protéine de fusion, immunosuppressive développée à partir du CTLA-4, qui a une action ciblée sur l'activation des LT. Grâce à sa liaison à la protéine membranaire **CD80/86**, il inhibe la costimulation et ainsi la différenciation des LT en LT CD4 helpers sécréteurs de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement des macrophages mais également l'activation des LB. Cette action diminue la réaction inflammatoire, ce qui a pour conséquence une réduction des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles du patient. Agissant en amont de la voie inflammatoire et immunitaire (au niveau de l'activation du LT), son efficacité est souvent retardée par rapport aux autres traitements. Cependant elle se révèle très efficace chez les patients atteints de PR très sévère et lorsque les taux d'ACPA sont élevés. L'Abatacept est indiqué dans la PR modérée à sévère chez l'adulte en association au MTX, après une réponse inadéquate ou une intolérance au MTX ou à un autre traitement de fond, et chez les patients avec une PR très active et sévère, non traités précédemment par le MTX. Il est administré à une fréquence hebdomadaire en SC ou mensuelle en IV, après des injections à J0, S2 et S4. Les infections sévères et non contrôlées telles que les sepsis ou les infections opportunistes font partie des contre-indications à son utilisation (en plus de l'hypersensibilité à la substance active ou à ses excipients). De plus, au vu du risque accru d'infections, son association avec un anti-TNF alpha n'est pas recommandée. Les infections des voies aériennes supérieures font partie des effets indésirables très fréquents rencontrés^{34,42,43}.

b. Les biosimilaires

Depuis la perte des brevets, et l'ouverture au domaine public de certaines molécules, des biosimilaires sont apparus. Ils font partie des molécules biologiques dans le traitement de fond de la PR et sont appelés les bsDMARDs. Ce sont des médicaments similaires aux médicaments de référence qui ont été autorisés il y a plus de 10 ans. Le prescripteur a désormais le choix « d'interchangeabilité », ce qui signifie qu'il peut prescrire un biosimilaire à la place d'un médicament de référence tout en informant le patient. Aujourd'hui, des biosimilaires existent pour : l'Adalimumab, l'Etanercept, l'Infliximab, le Rituximab. A noter, lors de la demande d'AMM de biosimilaire, il suffit de prouver le bénéfice risque sur une indication pour obtenir l'AMM pour toutes les autres les indications⁴⁴.

C. Les traitements synthétiques ciblés : tsDMARDs

La dernière innovation dans le traitement de la PR est représentée par la classe des **inhibiteurs de la Janus Kinase (JAK)**. Les **tsDMARDs** sont des molécules de synthèse utilisées en traitement de fond dans la PR ciblant spécifiquement la JAK, et sa voie de signalisation correspondante. Présentes à l'intérieur des cellules, elles sont liées à un récepteur transmembranaire, qui, une fois la reconnaissance de cytokines effectuée, sont activées. Ce sont des enzymes qui ont pour rôle de catalyser une réaction, elles phosphorylent un facteur de transcription : le STAT, qui, une fois phosphorylé et dimérisé, devient actif, et va par la suite migrer dans le noyau. Une fois dans le noyau, il va conduire à l'amplification de la transcription de gènes associés à la production ou au rôle de cytokines pro-inflammatoires.

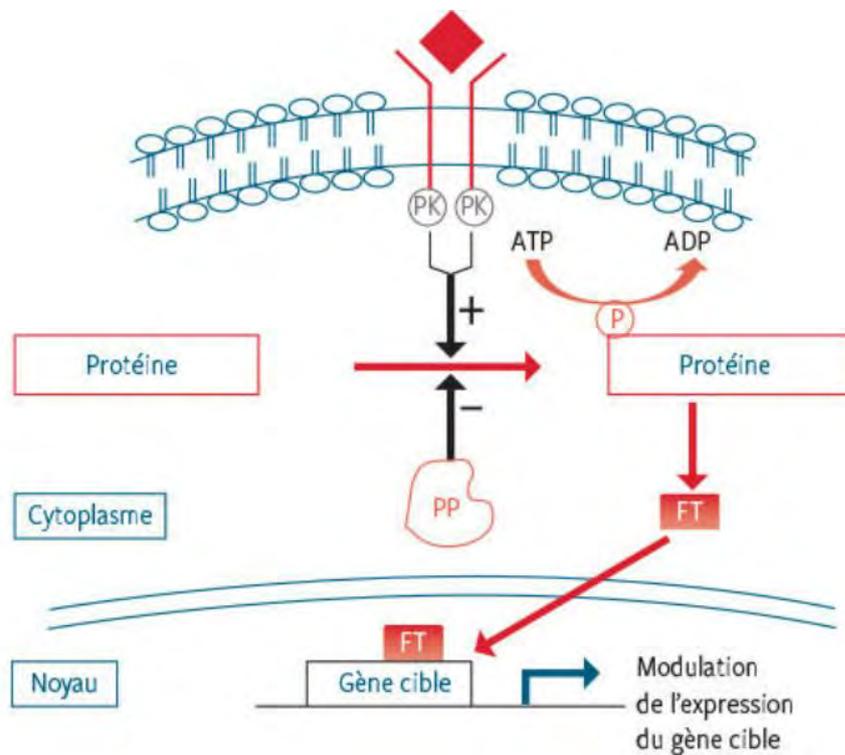


Figure 25 : Schéma de régulation des voies de signalisation par les kinases⁴⁵

Les inhibiteurs de JAK bloquent donc cette signalisation de façon transitoire (ce qui les distingue des biothérapies), et indirectement la production de nombreux facteurs pro inflammatoires tels que l'IL-6, IL-12, les interféron gamma, le GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), impliqués dans la pathogénèse de la PR. Cette action conduit à la réduction de l'inflammation, des symptômes et de la progression des

lésions osseuses. Il existe aujourd’hui plusieurs inhibiteurs, les quatre présentés ci-dessous ont une autorisation de mise sur le marché, en France :

- **Baricitinib** : inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et 2.
- **Upadacitinib** : inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et 3.
- **Tofacitinib** : inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et 3.
- **Filgotinib** : inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1.

Les JAK font partie, tout comme les bDMARDs, de la deuxième ligne de traitement chez les patients atteints de PR modérée à active, en cas d’intolérance ou de réponse insuffisante au MTX. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association. Ils ont montré une efficacité supérieure au MTX et au moins égale aux biothérapies dans le traitement de la PR. Leur efficacité a été confirmée par des études observationnelles en vie réelle. Cependant au vu des données et de l’expérience clinique au long terme de ces thérapies, l’EULAR recommande leur utilisation après les bDMARDs, ce qui n’est pas toujours le cas en pratique, du fait de leur efficacité très rapidement observable. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse, d’une insuffisance hépatique sévère, de tuberculose active ou d’infections graves. Les effets indésirables les plus fréquents retrouvés lors d’un traitement par un inhibiteur de JAK sont les infections, les neutropénies, les anémies et les hyperlipidémies. Les effets indésirables dus à des infections sont plus fréquemment retrouvés qu’avec les autres traitements de fond.

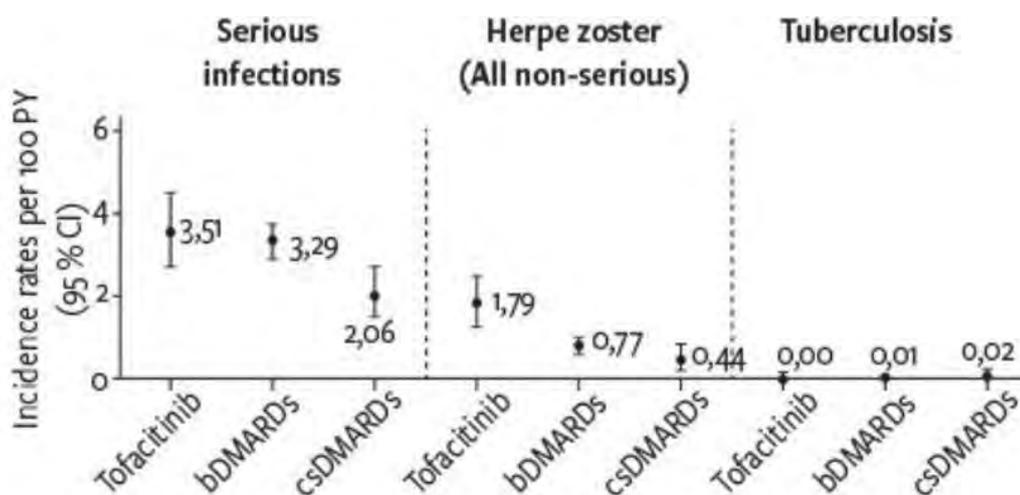


Figure 26 : Taux d'incidence standardisés des EI du Tofacitinib, b et cs DMARDs⁴⁵

Malgré ces points, ils restent aujourd'hui très utilisés grâce à leur facilité d'administration (voie orale), de stockage, et leur faible coût. En conclusion, les inhibiteurs de JAK représentent une alternative efficace aux traitements IV et SC, ce qui peut augmenter l'observance thérapeutique. Cependant il existe un risque augmenté de certains effets indésirables et une réévaluation récente a été demandée par le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) concernant la découverte récente d'évènements cardiovasculaires graves lors de récentes études.

3. Les traitements chirurgicaux

Les **traitements chirurgicaux** dans la PR sont une option de prise en charge de la maladie, quasi exclusivement dans les formes actives et sévères. La chirurgie est discutée entre le patient, le chirurgien et le rhumatologue, celle-ci a pour but de rétablir la mobilité des articulations, soulager la douleur, réparer ou stabiliser une articulation endommagée par la maladie. Pour ce faire, le chirurgien peut :

- Procéder au nettoyage de l'articulation, en retirant les parties endommagées, enflammées telles que les tissus entourant les tendons (ténosynovectomie) ou la membrane synoviale (synovectomie).
- Remplacer l'articulation par une prothèse : hanche, genoux, cheville, coude, épaule.
- Bloquer l'articulation, lorsque celle-ci est très endommagée et très douloureuse (arthrodèse), le blocage de l'articulation n'est quasiment plus effectué aujourd'hui, car il amplifie la dépendance du patient et ses comorbidités, en réduisant sa mobilité.

L'opération est d'abord envisagée pour les membres les plus touchés, et particulièrement pour les membres inférieurs dans le but d'améliorer la capacité fonctionnelle du patient. La plupart du temps, plusieurs opérations sont réalisées lors d'une seule intervention, pour diminuer les risques encourus lors de multiples anesthésies. Aujourd'hui, les nouveaux traitements dont les biothérapies ont permis une réduction considérable des interventions chirurgicales chez les patients atteints de PR et seulement les patients qui ne

sont pas traités, ou ont des contre-indications ou des intolérances aux traitements ont recours à ces interventions^{46,47}.

4. Education thérapeutique et réadaptation physique

La HAS préconise de proposer une **éducation thérapeutique** au patient, après l'annonce du diagnostic de la PR, l'éducation thérapeutique doit être reproposée ultérieurement si celle-ci a été refusée dans un premier temps par le patient. L'EULAR a émis des recommandations identiques, et a ajouté que l'éducation thérapeutique devrait être recommencée à chaque nouveau traitement ou lorsque l'état physique et/ou psychologique se détériorent et le nécessitent. La HAS, propose un process d'éducation thérapeutique en quatre étapes :

1. Le diagnostic éducatif.
2. La mise au point d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique avec des objectifs fixés à court et long terme.
3. La réalisation de séances individuelles ou collectives.
4. L'évaluation des compétences acquises.

Ce programme doit prendre en compte les capacités locales de la structure, et les capacités de chaque patient. Il comprend dans la plupart des cas les principaux thèmes suivants : information sur la maladie, sa nature, son origine, ses conséquences, les traitements, les mises en garde et les effets indésirables, l'adaptation dans la vie sociale, les loisirs, la vie professionnelle et la possibilité d'adapter ses conditions de travail avec l'aide du médecin du travail, ainsi que la présentation d'associations de patients⁷.

Après le diagnostic, en dehors des poussées inflammatoires et après la participation à un programme d'éducation thérapeutique, une rééducation doit être prescrite par un médecin spécialisé dans la réadaptation. Celui-ci va alors coordonner toutes les activités de réadaptions et les acteurs qui ont un rôle lors de cette étape. Des séances chez un ergothérapeute et un kinésithérapeute sont alors effectuées par le patient. Ils vont prescrire un programme de renforcement musculaire des membres touchés et non touchés dans le but de prévenir un handicap fonctionnel et de diminuer l'impact de l'activité de la maladie. Ces

exercices sont effectués sous la surveillance des professionnels de santé dans un premier temps puis peuvent être réalisés seul.

Des **mesures d'hygiène de vie** et des mesures alimentaires sont également à conserver ou à mettre en place. Le patient après le diagnostic est encouragé à arrêter le tabac : les études ont confirmé que l'activité de la PR était moins diminuée chez les patients traités et fumeurs. Le patient doit aussi prendre conscience que l'alimentation et les recommandations données, en termes d'hygiène de vie sont importantes pour son bien-être global et pour une meilleure réussite de sa prise en charge. De plus, l'alimentation peut avoir un impact sur les traitements (corticoïdes par exemple). Le poids du patient est à surveiller ou à corriger, la surcharge pondérale est un facteur dégradant les capacités fonctionnelles dans la vie de tous les jours, ce qui est amplifié dans la PR, une surcharge est néfaste pour les articulations qui supportent le poids^{48,49}.

En résumé, la prise en charge de la PR doit donc être globale, elle doit inclure une équipe pluridisciplinaire coordonnée (rhumatologue, médecin traitant, médecins de réadaptation, diététicien, kinésithérapeutes, infirmière, psychologue, association patient, médecin du travail). Elle commence par l'éducation thérapeutique après le diagnostic, dans le but de faire prendre conscience au patient de sa maladie, d'inclure rapidement un traitement de fond et de le faire accepter, ainsi que d'y associer des traitements symptomatiques. Un soutien psychologique, une réadaptation fonctionnelle avec des activités physiques, et des mesures d'adaptation de la vie professionnelle et sociale sont à proposer pour ne pas enfermer le patient dans sa maladie. Toutes ces mesures sont en parallèle du suivi étroit avec le patient, de sa maladie, de son évolution et de ses traitements, avec une réévaluation tous les 1 à 3 mois par l'équipe soignante.

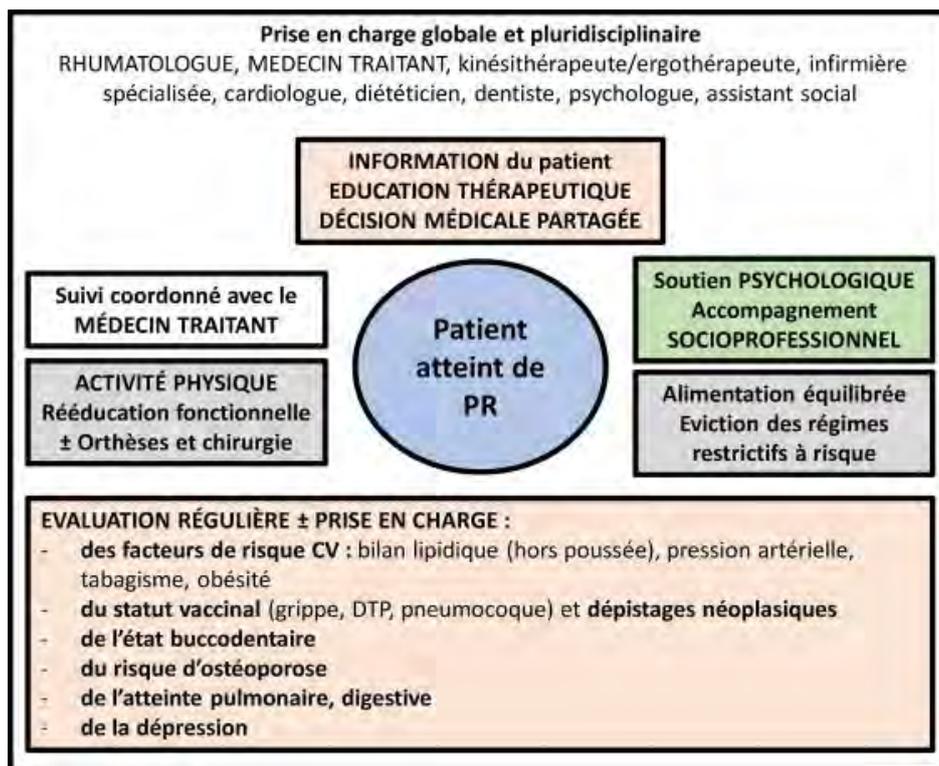


Figure 27 : Prise en charge pluridisciplinaire de la PR⁷

5. Choix de la thérapie

La compréhension du mécanisme physiopathologique de la PR a permis l'apparition sur le marché de diverses molécules et biothérapies, avec une activité au moins égale à celles déjà disponibles. Plusieurs paramètres entrent en compte lors du choix du traitement par le prescripteur :

- **Le rapport efficacité/risque** : comme évoqué précédemment, ces traitements procurent des bénéfices importants que ce soit sur la capacité fonctionnelle, les symptômes ou les lésions articulaires. Cependant ils sont accompagnés de nombreux effets indésirables plus moins fréquents et plus ou moins graves.
- **Les paramètres patients** : chaque patient est différent par sa maladie, ses comorbidités, ses constantes biologiques, ses antécédents, sa capacité intellectuelle et physique etc. L'objectif reste cependant le même : une rémission prolongée, ou dans le cas où ce n'est pas possible, une diminution maximale de l'activité de la maladie.

- **Les échecs aux traitements préalables** : au MTX ou à un autre traitement de fond.
- **Les caractéristiques du traitement** : voie d'administration, rythme d'administration, contre-indications etc. Pour certaines molécules des études comparatives de phase III ont été conduites, dans le but de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance de la forme intraveineuse (réservée à l'hôpital) versus la forme sous-cutanée (qui offre une plus grande autonomie au patient), comme dans le cas de l'Abatacept⁵⁰ :

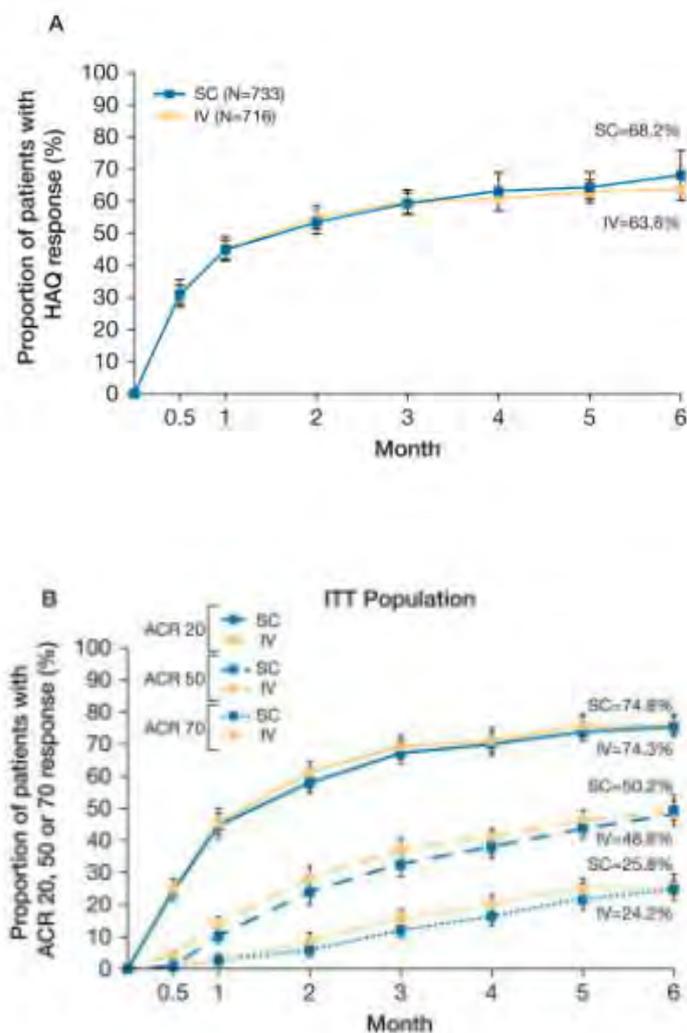


Figure 28 : Graphique comparant les formes IV et SC sur l'évolution des critères d'efficacité ACR et HAQ⁵⁰

- **Les paramètres économiques** : le coût du traitement peut aller jusqu'à plusieurs dizaines de milliers d'euros par patient et par an. Le médecin a aussi un regard sur le coût des molécules qu'il prescrit.

En tenant compte de ces paramètres le prescripteur fait le choix d'une molécule tout en respectant l'algorithme de la prise en charge. Cependant au sein même d'une classe, bDMARDs, tsDMARDs, la hiérarchie du traitement n'est pas clairement établie. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été essayées : monothérapie, bithérapie, step-up etc. sans que l'une d'entre elles ne se détache clairement, tant la PR est difficilement prévisible et n'a jamais le même potentiel d'évolution, ni la même sévérité. Le choix d'une thérapie doit donc être individualisée, au cas par cas, avec une démarche fondée sur des observations et des examens et, introduite au moment de la fenêtre d'opportunité thérapeutique, au début de la maladie pour augmenter la probabilité de rémission. Aujourd'hui et plus encore à l'avenir, le choix d'un traitement vis-à-vis d'un autre est et sera impacté par l'aspect économique. Cependant toutes les molécules dans le traitement de fond de la PR sont aujourd'hui quasiment alignées sur le prix. Le praticien initie donc un traitement en ayant en tête tous ces paramètres, qu'il associe aux recommandations (HAS, EULAR...), et en les croisant avec sa propre expérience.

Dans la PR la compréhension et l'analyse méticuleuse de chacun des patients atteints doivent être réalisées dans le but de tendre de plus en plus vers une médecine et une prise en charge personnalisée de la plus grande des précisions possibles toujours dans le but de maximiser l'efficacité et de diminuer les risques. Pour ce faire, la mesure et l'analyse de marqueurs sont au cœur de la prise en charge et de la recherche, en vue d'anticiper l'évolution de la PR d'un côté mais aussi de mettre en place la meilleure stratégie thérapeutique possible^{35,48}.

III. LES MARQUEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les marqueurs sont des protéines, des hormones, des gènes ou encore des signes cliniques présents ou non dans l'organisme à l'état normal, permettant, par leur observation (qualitatif) ou par leur dosage (quantitatif), de réaliser le diagnostic d'une maladie, d'adapter sa prise en charge, d'anticiper son évolution et d'émettre un pronostic. Les marqueurs dans la PR, sont importants à toutes les phases de la maladie, pour guider le rhumatologue et l'équipe soignante dans le diagnostic, dans la prédiction de l'évolution de la maladie, pour déterminer un pronostic, dans la prise en charge dans le choix de la stratégie thérapeutique et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements par la suite. A côté de ces marqueurs, il existe des marqueurs pré-cliniques, de prédiction d'apparition de la maladie avant même l'apparition des symptômes, ils restent encore peu utilisés.

Aujourd'hui la stratégie thérapeutique consiste en la prescription d'un traitement de fond ciblé biologique ou synthétique, après l'échec initiale d'un traitement conventionnel, ou après un autre traitement de fond lorsque l'efficacité devient insuffisante, une nouvelle évaluation de la maladie est à renouveler à chaque modification de traitement. Cependant cette stratégie thérapeutique peut se révéler inefficace, car elle se révèle couteuse en termes de temps (élément déterminant pour éviter les érosions osseuses non réversibles, et la probabilité de non-rémission de la maladie), et de moyens financiers. C'est pourquoi les marqueurs ont un réel rôle, ils modifient, au fil des nouvelles découvertes, la prise en charge de la PR vers une médecine personnalisée et de précision tout en réduisant les coûts, ils seront développés dans la partie suivante⁵¹.

1. Les marqueurs de prédisposition

A. HLA

Comme ils ont été développés dans les parties précédentes, certains gènes codant pour les HLA et les épitopes partagés (SE), sont des facteurs de prédisposition de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'avère que le génotypage de certains de ces gènes peut amener à orienter le diagnostic vers une PR. C'est le cas lors du génotypage des HLA DRB1 qui permet

porteur ne sera pas forcément atteint de la maladie ; la réciproque est également fausse), le moment du dépistage (il doit être réalisé très en amont pour avoir une quelconque utilité par rapport aux autres tests). Il reste néanmoins utilisé lors du diagnostic précoce de la maladie dans la prévision de la sévérité de la maladie. En effet ces marqueurs ont un rôle dans la prévision des manifestations de la PR, des études ont montré que l'évolution de la fréquence des HLA DRB : le 04:01 notamment, serait plus exprimé dans une PR avec une évolution sur le long terme et des manifestations extra-articulaires que le 04:04 qui est plus retrouvé dans une PR précoce. Des débats et des études sont toujours en cours pour associer ou non la présence d'allèles notamment avec certains types de manifestations (systémiques ou articulaires)⁵²⁻⁵⁴.

B. Autres facteurs de prédisposition

En plus de la génétique, d'autres éléments déjà évoqués, peuvent être le signe du futur risque de développement d'une PR, ces patients devront alors être suivis de façon rigoureuse. Ces facteurs qui ne sont pas des marqueurs, sont beaucoup plus simples à identifier et à mesurer : tabac, environnement, antécédents du patient et familiaux etc. Certains d'entre eux comme évoqués précédemment, tel le tabac a un lien clairement établi avec le développement de la PR, ils ne sont néanmoins pas spécifiques de la maladie. Ils permettent néanmoins d'adapter le suivi du patient, en émettant des signaux d'alerte sur certains contrôles et examens à effectuer par le médecin, qui ne seraient pas réalisés chez un patient dépourvu de ces facteurs, un diagnostic plus précoce de la maladie et donc une prise en charge beaucoup plus efficace sont normalement réalisés si celle-ci apparaît⁵⁵.

2. Les biomarqueurs

A. Le facteur rhumatoïde

Les FR sont des anticorps dirigés contre le fragment Fc de l'immunoglobuline G, ce sont des immunoglobulines, de différents isotypes (les IgM sont les plus fréquents, les IgG, IgA, IgE peuvent également être observés) ayant une forte affinité. Ils peuvent aussi bien être retrouvés chez les patients atteints de PR que chez les patients sains. Ils sont également

fréquents chez les patients avec d'autres maladies auto-immunes, comme le lupus, le syndrome de Sjögren, la polymyosite et la dermatomyosite.

Disease	Frequency, %
Arthritis	
Rheumatoid arthritis	70–90
Juvenile idiopathic arthritis	5
Psoriatic arthritis	<15
Reactive arthritis	<5

Figure 30 : Fréquence du FR dans les maladies rhumatismales⁵⁶

Plusieurs hypothèses ont été étudiées concernant leur rôle dans la PR, ils seraient à l'origine :

- De l'augmentation de l'élimination des complexes immuns par les macrophages.
- De la potentialisation de la présentation des antigènes aux cellules T.
- De l'augmentation de la cytotoxicité des anticorps antiviraux et de l'élimination accrue des parasites.
- De l'activation des neutrophiles.

Toutes ces hypothèses d'action étudiées des FR dans la PR, mènent à une augmentation de l'inflammation et du processus inflammatoire.

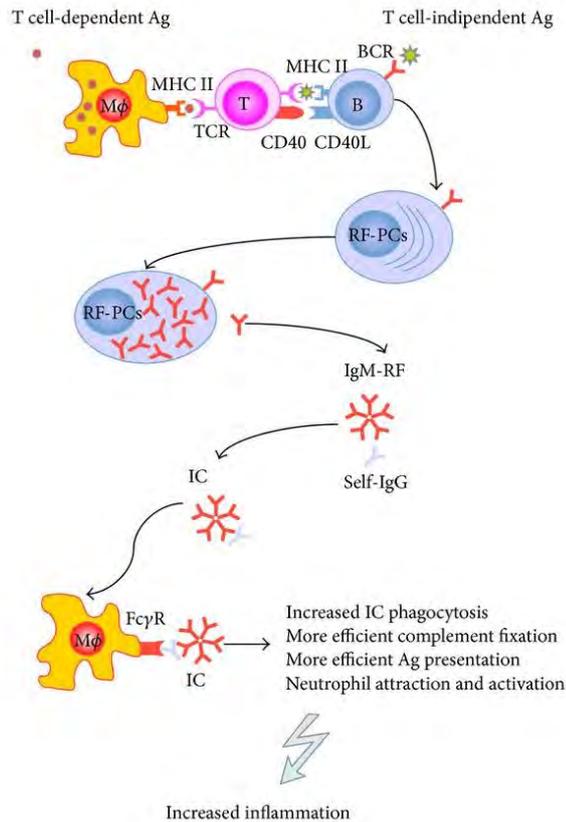


Figure 31 : Rôles immunologiques des FR⁵⁶

Dans la PR, leur mesure associée à celle des ACPA (abordés dans la prochaine partie) permet d'écarter des diagnostics différentiels et d'améliorer la précision du diagnostic de la PR. Ils ont une sensibilité (capacité du test de donner le résultat positif pour un malade, une forte sensibilité réduit les faux négatifs) de test d'environ 60 à 90% et une spécificité (capacité du test de donner un résultat négatif à un patient sain, une forte spécificité reflète un faible taux de faux positifs) d'environ 85%. Les FR sont facilement dosables aujourd'hui et sont donc très utilisés dans le diagnostic de la PR.

Les différents isotypes sont plus ou moins retrouvés chez les patients atteints, par exemple chez 52% des patients atteints, il a été détecté les isotypes IgM, IgG et IgA FR, mais surtout une augmentation des deux IgA et IgM FR, ce qui est quasi exclusif de la PR, tandis que la présence des seules IgG et IgA du FR oriente le diagnostic vers une maladie du tissu conjonctif. La mesure des isotypes des FR joue donc un rôle dans :

- **La prédiction** de l'apparition de la PR, car leur détection peut précéder l'apparition de celle-ci (l'apparition des ACPA se détecte avant celle des FR).
- **Le diagnostic** de la PR, ils sont inclus dans les critères ACR/EULAR :
 - o Faiblement positif, 1 à 3 fois la normale : score de 2.
 - o Fortement positif > 3 fois la normale : score de 3.
- **Le pronostic** : chez un patient atteint d'une PR avec une positivité forte au FR, celle-ci sera dite de « mauvais pronostic ».
- Dans **la stratégie thérapeutique** : Dans certaines études, les traitements mis en place réduisent les taux sériques de FR ce qui est en lien avec la diminution de l'activité de la maladie et la réduction de l'inflammation : comme les traitements biologiques : Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, et Abatacept ou Tocilizumab ou les traitements conventionnels tel le MTX.
- La **confirmation du stade** de la maladie : l'apparition dans l'ordre chronologique des isotypes, chez le patient atteint, est normalement la suivante : IgM puis IgA et enfin IgG. La détection des Ig peut donc donner une indication sur le stade de la maladie.

Le facteur rhumatoïde est aujourd'hui au cœur de la prise en charge de la PR, comme évoqué dans les parties précédentes, il est également inclus dans les critères ACR/EULAR. Il reste cependant de nombreuses précisions à apporter concernant ses mécanismes d'action, son implication dans la PR. Des études pour chacune des molécules disponibles en fonction ou non de sa présence et pour chacun de ses isotypes restent à mener dans le but d'améliorer l'efficacité des traitements^{48,56-59}.

B. Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)

Les ACPA sont des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées. Ces protéines sont citrullinées après leur traduction par une modification post-traductionnelle qui correspond à une transformation d'un acide aminé arginine en citrulline par l'enzyme peptidyl arginine déiminase. Les protéines citrullinées sont normalement retrouvées dans le corps à l'état physiologique normal, lorsqu'elles sont présentes chez le patient atteint de PR, elles sont attaquées par les ACPA notamment à l'intérieur des articulations.

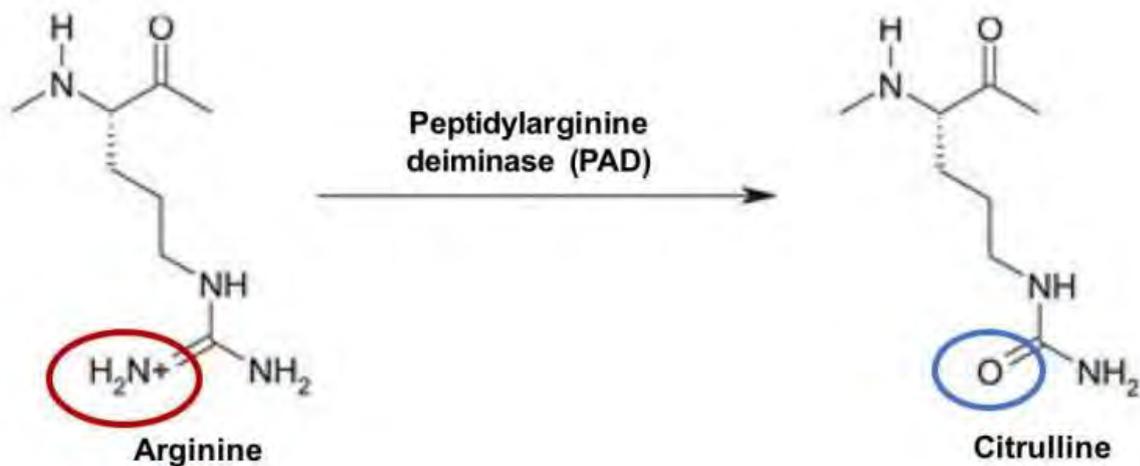


Figure 32 : Mécanisme de citrullination d'une protéine⁶¹

Le mécanisme de destruction osseuse d'origine auto-immun est notamment dû aux ACPA : Harre et al. ont démontré qu'après l'injection d'ACPA en IV chez des souris, l'équilibre ostéoclaste/ostéoblaste n'était plus présent, mais celui-ci était en faveur d'une activité et d'un nombre plus élevé d'ostéoclastes, conduisant à une destruction osseuse. Ce qui permet de conclure au rôle des ACPA dans la destruction osseuse chez un malade atteint de PR. Les ACPA font également partie des marqueurs importants de la PR qui jouent un rôle dans les lésions structurales de la maladie⁶⁰.

Les tests ACPA de dernière génération (anti CCP3, 3^{ème} génération) ont une sensibilité allant de 67 à 82% et une haute spécificité comprise entre 90 et 98%. Les tests de deuxième et de troisième génération sont les deux tests utilisés en pratique clinique à l'heure actuelle. Il est également important de noter que ces autoanticorps sont retrouvés chez 70% des cas de PR, ils sont plus performants que ne sont les FR.

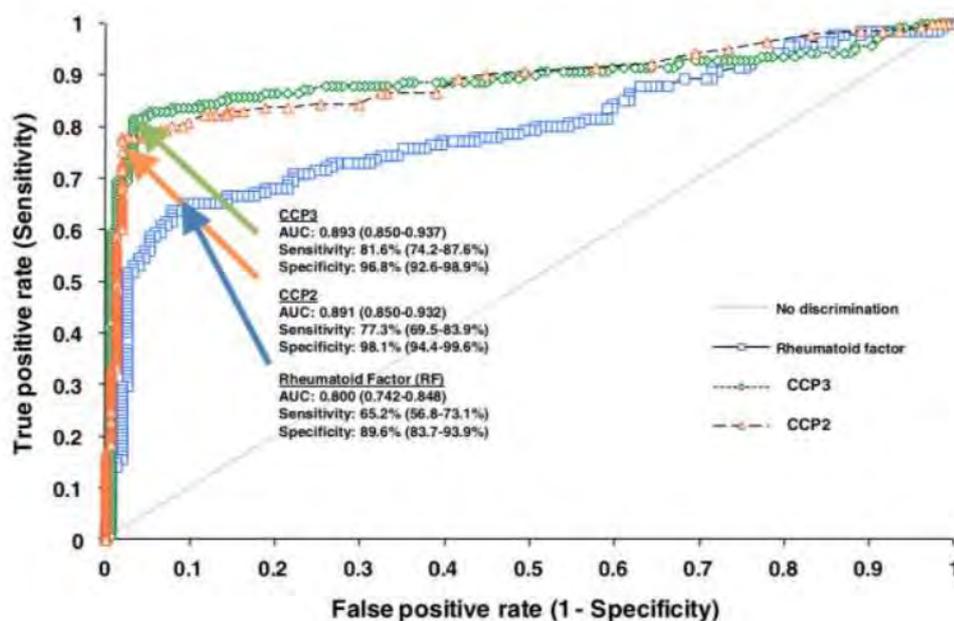


Figure 33 : Performances des tests anti-CCP2, anti-CCP3 et FR⁶²

Tout comme pour le FR, les ACPA sont inclus dans le calcul du critère ACR/EULAR, et orientent dans :

- **La prédiction** : Les ACPA peuvent être retrouvés bien avant l'apparition des symptômes cliniques, et permettent une prédiction d'apparition de la maladie au moment de la phase préclinique.
- **Le diagnostic** de la PR, ils sont inclus dans les critères ACR/EULAR tout comme le FR :
 - o Faiblement positif, 1 à 3 fois la normale : score de 2.
 - o Fortement positif > 3 fois la normale : score de 3.
- **Le pronostic** : Ils font partie des facteurs pronostiques, une séropositivité aux ACPA, est un facteur de mauvais pronostic et de forte sévérité de la maladie. Ils sont également prédictifs de l'activité et de l'agressivité des érosions osseuses. Une méta-analyse menée par Jilani et al., de plusieurs études a montré une érosion plus importante chez les patients positifs aux ACPA que chez les patients négatifs.

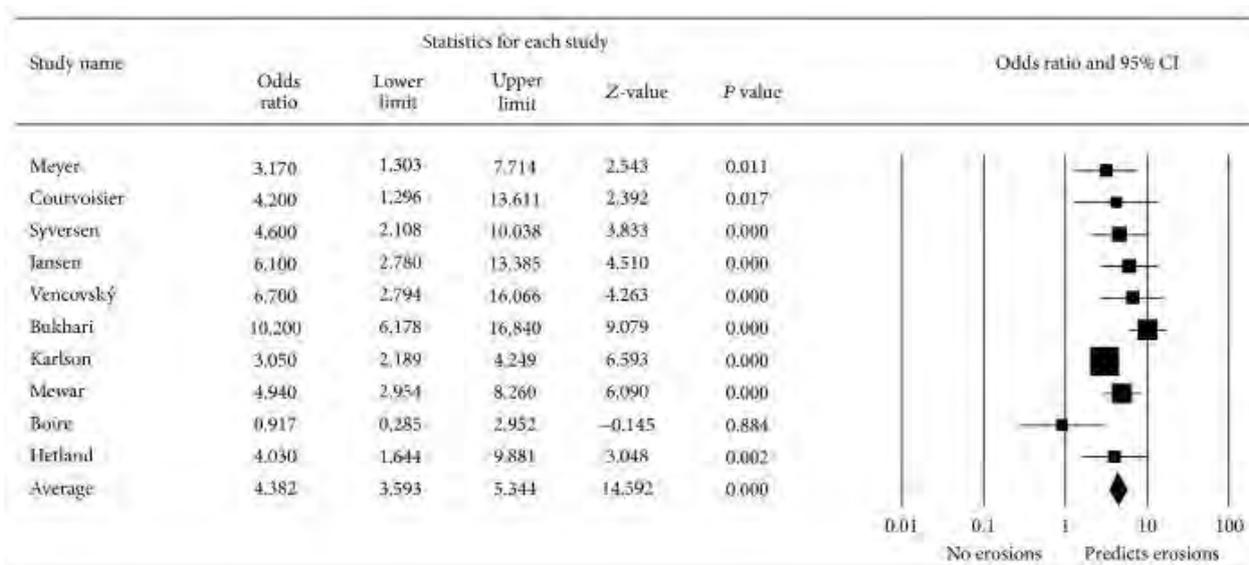


Figure 34 : Meta-analyse de la prédiction de l'érosion osseuse chez les patients ACPA positif⁶³

La matrice ESPOIR a été mise au point par Fautrel B et al. Dans le but pronostiquer la progression radiographique chez les patients ACPA positif, en fonction des clichés radiographiques et des taux de CRP :

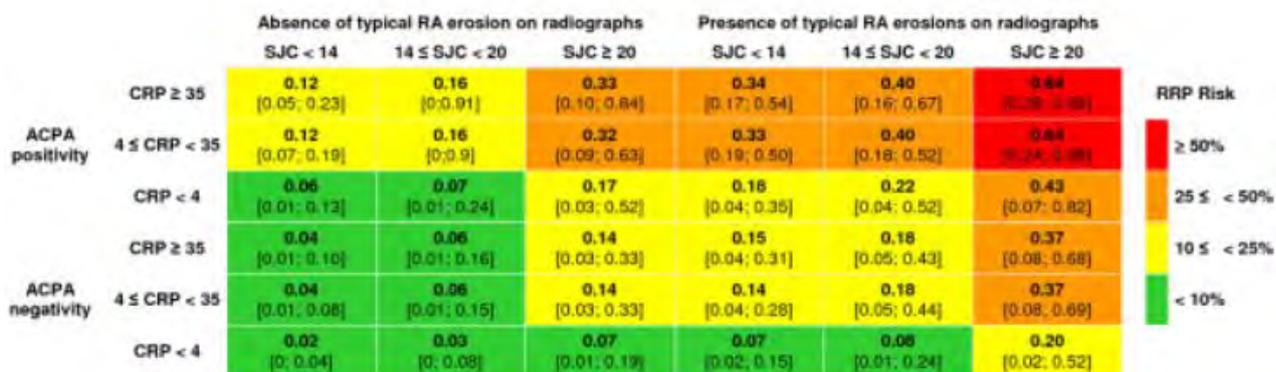


Figure 35 : Matrice ESPOIR, risque de progression radiographique en fonction des ACPA⁶⁴

- **La stratégie thérapeutique** : Tout comme le FR, les ACPA jouent un rôle dans la stratégie thérapeutique, des études ont été menées avec différentes molécules disponibles :

- Pour le **Rituximab**, des meilleures réponses ont été observées chez les patients ACPA positifs, tout comme pour l'**Abatacept**. Lors de l'étude menée par Jansen et al., l'Abatacept a permis chez 10% des patients de diminuer les taux d'ACPA sous le seuil de détection, ce qui se traduit par une réduction de l'activité de la maladie.

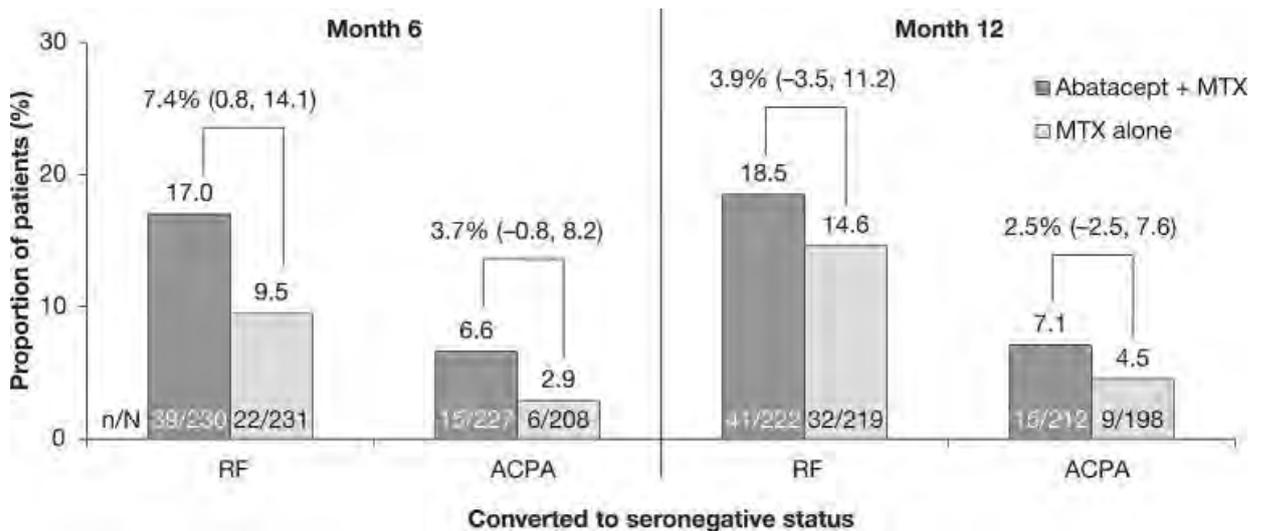


Figure 36 : Conversion négative des patients ACPA et FR avec Abatacept plus ou moins MTX à 6 et 12 mois⁶⁵

Aussi, dans l'étude post-hoc menée par Roy Fleischmann, et al., comparant l'Abatacept à l'Adalimumab, il a été observé une meilleure efficacité de l'Abatacept lorsque les taux d'ACPA étaient les plus élevés⁶⁶.

- Au contraire d'autres molécules telles que les traitements conventionnels, les anti-TNF alpha, le Tocilizumab et les anti-JAK qui n'ont pas démontrés d'efficacité supplémentaire chez les patients ACPA positifs.

Le dosage des ACPA permet un diagnostic précoce de la maladie, en effet, une prescription de leur dosage par le généraliste ou un rhumatologue lorsqu'il fait face à un patient avec des signes cliniques caractéristiques permettrait une meilleure prise en charge. Lors d'une étude prospective, menée chez 2028 patients consultants leur médecin généraliste

pour des douleurs ostéoarticulaires et testés pour les ACPA : 57 étaient positifs, parmi eux, 27 ont par la suite développé une PR, chez les 1559 négatifs et qui ont répondu au questionnaire, 20 ont développé une PR. Cette étude a montré que 50% des patients positifs ont développé une PR, et que le dosage des ACPA a un réel intérêt dans le diagnostic précoce de la maladie. Cette démarche reste encore à évaluer sur le plan économique mais semble intéressante pour un dépistage et une prise en charge précoce. La combinaison des dosages des facteurs rhumatoïdes avec celui des ACPA permet le dépistage de 70 % des PR ce qui reste très intéressant mais pas infaillible^{7,59,60,62,65,67}.

C. Les nouveaux biomarqueurs de la PR

a. Les anticorps anti périnucléaires (APN)

Les anticorps anti-périnucléaires (APN), sont des anticorps de type IgG dans la majorité des cas, ciblant les granules sphériques de kératohyaline présents dans le cytoplasme des cellules de la muqueuse buccale. Chez un patient atteint de PR la sensibilité des APN varie entre 20 et 91% et sa spécificité varie de 73 à 99 %, ce qui en fait un marqueur spécifique. Tout comme les FR ou les ACPA, les anticorps anti-périnucléaires peuvent être détectés en phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde chez 20 % des futurs malades. De plus ce marqueur pourrait jouer un rôle dans le pronostic de la maladie. Dans son étude Meyer et al. a démontré que le score d'érosion et les pincements articulaires étaient plus élevés chez les patients positifs aux APN au moment du diagnostic mais aussi 3 à 5 ans après, en comparaison aux patients négatifs. Les méthodes de détection des APN sont peu standardisées, et une grande variabilité peut apparaître, ce qui malgré la grande spécificité des APN pose problème. Leur dosage est donc réservé aux laboratoires spécialisés. Les APN sont également retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (20 %) et accessoirement le lupus (15 %), l'arthrite psoriasique (13 %)^{68,69}.

b. Les Anti-MCV (Mutated citrullinated vimentin)

La vimentine est un filament qui est exprimé dans les cellules du mésenchyme et dans les macrophages. Lors de l'apoptose des macrophages, sa citrullination a lieu, la vimentine

citrullinée apparaît et peut être présente en forte concentration lors d'une apoptose importante de macrophages ou de cellules, notamment lorsqu'elle est associée à une mauvaise clairance. Cette vimentine citrullinée est retrouvée à l'intérieur des articulations, dans le liquide synovial et dans le pannus chez les patients atteints de PR. L'apparition des auto-anticorps anti-vimentine citrullinée (anti-MCV) est précoce, c'est l'un des premiers auto-anticorps à être observé. Néanmoins la sensibilité des tests anti-MCV pour la détection de la PR s'est avérée limitée dans les PR établies. Une récente méta-analyse a démontré qu'il n'y avait pas de différences dans le diagnostic de la PR, entre les test anti-MCV et ACPA. Également dans une autre étude menée par Liu X et al. chez 170 patients atteints de PR, il a été démontré que la spécificité lors de la combinaison des tests Anti-MCV et Anti-CCP2 était de 98%. Il a été conclu que les tests Anti-MCV pouvaient être utilisés lors d'une suspicion de PR, lorsque le taux d'ACPA ou le taux des FR étaient indétectables mais que l'intérêt de l'associer à un test ACPA était plus important notamment lors de PR établies^{70,71}.

c. La Protéine 14-3-3η

La protéine 14-3-3η appartient à une famille de protéines isoformes intracellulaires, possédant des structures très semblables, mais avec des fonctions différentes. Son expression est retrouvée chez les patients diagnostiqués de PR, au niveau extracellulaire, dans les articulations mais elles sont également retrouvées dans les cellules cancéreuses. Elles interviennent dans la régulation des processus cellulaires : prolifération, division, métabolisme, synthèse etc. Son expression est à la fois dans le sérum et le liquide synovial, et est corrélée à la présence et à l'expression d'enzymes (métalloprotéinases) qui participent à la catalyse des liaisons peptidiques de ces protéines. Ces métalloprotéinases jouent un rôle important dans l'activation des cascades de signalisation pro-inflammatoires, ce qui laisse penser que la protéine 14-3-3η jouerait un rôle dans l'inflammation, en stimulant ces métalloprotéinases. Le dosage de la protéine 14-3-3η pour le diagnostic des patients atteints de PR, a une sensibilité de 64% et une spécificité de 93%. Ce dosage peut être associé à la mesure des ACPA ou des FR mais également à la progression radiographique, qui permis le diagnostic précoce de la PR chez 95% des patients. La protéine 14-3-3η provoque aussi une sécrétion d'auto-anticorps dirigés contre celle-ci, qui pourraient avoir une utilité dans le

diagnostic mais surtout dans le pronostic de la maladie : la présence de ces anticorps ou des protéines est observée chez 90% des patients en phase précoce. Lors de son étude Zeng et al. a observé que la protéine 14-3-3 η était détectable dans les PR précoces mais aussi établies. Dans cette étude, son dosage en combinaison avec le dosage d'autres facteurs, a permis d'augmenter la précision de diagnostic des PR, mais aussi de prédire les formes sévères. De plus, un autre fait intéressant est que la diminution de cette protéine est corrélée avec la réponse au traitement (notamment le Tocilizumab) mesurée par le DAS 28. Ce biomarqueur sérologique très prometteur pourrait, grâce à sa sensibilité et sa spécificité supérieures (au FR notamment) avoir une place dans le diagnostic, le pronostic et lors de l'évaluation des traitements dans les années à venir^{70,72,73}

d. Les Anticarbamylated protein (anti-CarP)

Les anti-CarP ont été étudiés chez les patients atteints de PR et ceux à risques de développer une PR. La carbamylation est une modification post-traductionnelle des protéines, ou les résidus de lysine sont convertis de façon non enzymatique en homocitrulline. La présence de ces protéines a bien été démontrée au niveau des articulations. Des protéines carbamylées peuvent être également retrouvées chez les sujets sains, cependant, un excès de carbamylation est observé dans trois cas : une inflammation, un tabagisme, une urémie. Elle se retrouve dans les articulations chez les patients atteints, lors d'inflammation. La recherche d'anticorps anti-CarP a été réalisée lors d'une étude chez 2086 patients atteints de PR précoce. Il a été démontré que la sensibilité était de 44% et la spécificité de 89%, comme ces résultats l'attestent dans les différents types d'arthrites débutantes.

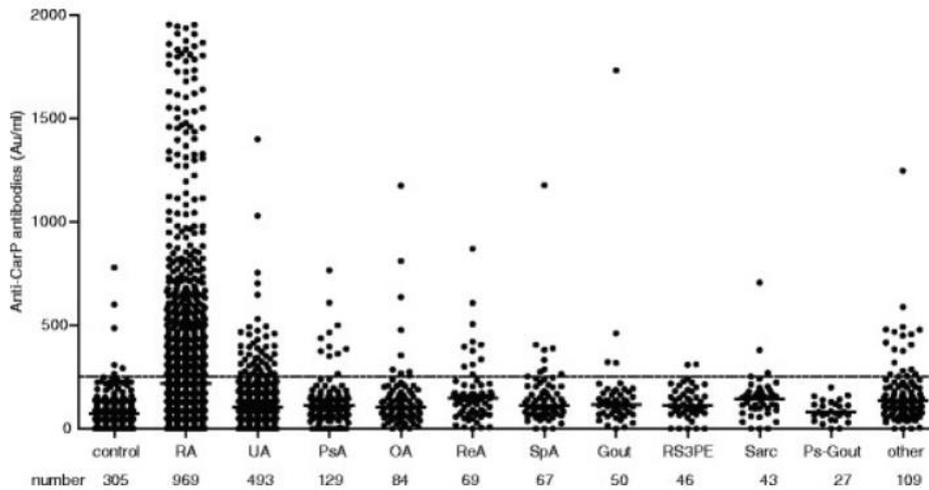


Figure 37 : Distribution des anti CarP chez des patients atteints d'arthrite débutant⁷⁴

Dans une autre analyse rétrospective chez des patients avec une PR, il a été rapporté que les anti-CarP apparaissent 4 ans avant le diagnostic. Tandis que, comme pour beaucoup d'autres marqueurs, les patients positifs aux anticorps anti-CarP étaient plus handicapés que les négatifs (score HAQ)⁷⁵.

Variables	HAQ		P-value	DAS28		P-value
	Mild	Moderate		Low	Moderate	
n (%)						
CRP						
Negative	34 (77.3)	10 (22.7)	0.825	27 (61.4)	17 (38.6)	0.039
Positive	46 (75.4)	15 (24.6)		25 (41.0)	35 (59.0)	
RF						
Negative	41 (71.9)	16 (28.1)	0.264	29 (51.0)	28 (49.0)	0.763
Positive	39 (81.3)	9 (18.7)		23 (47.9)	25 (52.1)	
Anti-CCP						
Negative	30 (68.2)	14 (31.8)	0.102	20 (45.5)	24 (54.5)	0.479
Positive	50 (82.0)	11 (18.0)		32 (52.5)	29 (47.5)	
Anti-CarP						
Negative	52 (85.2)	9 (14.8)	0.010	29 (47.5)	32 (52.5)	0.632
Positive	28 (63.6)	16 (36.4)		23 (52.3)	21 (47.7)	

CRP - C-reactive protein, RF - rheumatoid factor, HAQ - health-assessment questionnaire, DAS28 - Disease activity score 28, Anti-CarP - Antibodies to carbamylated proteins, Anti-CCP - anti-cyclic citrullinated peptide

Figure 38 : Relation entre les scores HAQ ou DAS28 et les taux Anti-CarP⁷⁵

Cet anticorps reste néanmoins encore méconnus, et il nécessitera encore la réalisation de nouvelles études pour valider les résultats précédemment décrits, en vue d'améliorer sa connaissance et de pouvoir l'utiliser comme facteur prédictif dans le développement de la PR^{70,76}.

e. Le Malondialdehyde-acetaldehyde (MAA)

Le Malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) est un adduit, formé à partir de la peroxydation de malondialdéhyde, cette modification fait partie des trois modifications post-traductionnelles avec la citrullination et la carbamylation qui ont été étudiées, car elles servent de cible aux anticorps chez les patients atteints de PR. Ces MAA sont produits lors d'un stress oxydatif, lorsque des espèces réactives (Reactive Oxygen Species ROS) entrent dans les cellules. Très instables, ces ROS oxydent les molécules dont les MAA, ce qui leur confère une capacité de cytotoxicité pour la cellule. Dans la majorité des cas, les anticorps anti-MAA sont retrouvés lors de la double positivité FR et ACPA. Dans une étude menée par Geoffrey M. Thiele et al. les concentrations de MAA et des anticorps anti-MAA étaient augmentées dans les tissus synoviaux chez les malades par rapport aux témoins. Cette étude a également confirmé que les anticorps anti-MAA étaient associés à un taux élevé d'ACPA. Cependant le MAA et les anti-MAA sériques ont aussi été retrouvés dans d'autres maladies inflammatoires telles que des maladies cardiovasculaires et des maladies alcooliques du foie. Les tests pour doser ces marqueurs actuellement utilisés, ne permettent pas de différencier clairement la PR des autres affections rhumatismales. Leur forte corrélation avec les ACPA, le potentiel rôle dans la perte de tolérance immunologique et dans l'activation de l'inflammation, suggèrent qu'ils pourraient être utiles dans le diagnostic et le pronostic de la maladie. De nouvelles découvertes concernant la recherche de protéines modifiées par la MAA dans les tissus synoviaux, et des améliorations des tests pour les anticorps anti-MAA sont donc attendues dans le but d'établir ou non une utilité à ces marqueurs^{70,77}.

f. Les Interférons- γ (IFN γ)

Les interférons- γ (IFN γ) sont les principales cytokines de l'immunité, ils possèdent des propriétés immunomodulatrices et sont produits par les cellules de l'immunité (NK et LT particulièrement) en réponse à une infection. Les IFN γ activent l'immunité innée et acquise, augmentent l'expression des molécules du CMH, activent l'expression de gènes responsables de l'induction de la mort cellulaire, ou stimulent la sécrétion d'autres cytokines indispensables à la réaction immunitaire. Leur rôle dans la PR reste encore à éclaircir, mais il est défini dans plusieurs études la « signature interféron » : celle-ci représente une combinaison de gènes souvent surexprimés et appartenant à une voie de signalisation des interférons, qui permettrait de prédire la réponse à un traitement. Dans son étude Sellam J et al. a pu prédire correctement les futurs répondeurs au Rituximab en analysant la signature interféron, chez plus de 93% des patients. Tandis que la présence d'IFN dans le sérum des patients atteints d'arthrite a été démontrée chez 52% des patients, qui ont développé par la suite une PR dans les deux ans. Dans le liquide synovial leur présence est variable dans la PR^{70,77,78}.

g. Récapitulatif des potentiels nouveaux marqueurs

Biomarqueurs	Rôles
APN	Pronostic et diagnostic, notamment en association avec le FR ou l'ACPA mais les méthodes de détection sont peu standardisées, leur mesure est réservée aux laboratoires spécialisés.
Anti-MCV	Alternative aux ACPA ou FR, dans le cadre d'une suspicion de PR précoce.
Protéine 14-3-3 η	Fort potentiel dans le diagnostic de la PR avec une forte sensibilité et spécificité, ainsi que dans la prédiction de la réponse aux traitements.

Anti-CarP	Sensibilité inférieure à celle des ACPA et des FR, mais une spécificité relativement élevée. Nécessite de clarifier le pouvoir prédictif, notamment sa corrélation avec le handicap fonctionnel.
MAA	Ne semblent pas suffisants pour discriminer la PR des autres rhumatismes, mais leur rôle dans la perte de tolérance immunologique est intéressante pour la compréhension de la PR.
IFN	Utilité clinique potentielle de la signature IFN en tant que biomarqueur dans la prédiction de l'apparition de la maladie.

Figure 39 : Résumé des nouveaux potentiels biomarqueurs dans la PR⁷⁰

D. Les biomarqueurs dans la prédiction de la réponse thérapeutique

a. Anti-TNF alpha

Un lien entre la réduction des FR chez les patients et le traitement avec des anti-TNF alpha a été établi. Malgré des résultats d'études contradictoires, nombreuses d'entre elles montrent qu'une positivité en IgA FR avant le traitement est associée ensuite, à une mauvaise réponse à l'anti-TNF alfa. Si cela était avéré, il serait possible de choisir le type d'anti-TNF alpha en fonction de la présence ou non de certains Ig FR. Un autre marqueur non évoqué précédemment, est la calprotectine détectée dans le sang, la salive, l'urine notamment, principalement exprimée dans les cellules myéloïdes (neutrophiles, monocytes) et plus encore lors de leur activation au cours d'une réaction inflammatoire. Ce marqueur qui joue un rôle dans la prédiction de la réponse au traitement par anti-TNF alpha, est associé à d'autres marqueurs tel que le FR. En mesurant le HAQ et le DAS 28, dans son étude Romand X et al., ce marqueur a permis d'orienter le traitement correctement vers les anti-TNF alpha dans 63% des cas. Concernant la signature interféron (taux d'expression et profil) pour les anti-TNF alpha, son analyse a été correctement utilisée pour prédire une bonne réponse à ces traitements⁷⁹.

b. Rituximab

Les biomarqueurs les plus robustes qui ont été identifiés pour la réponse au Rituximab (anti CD20) sont les FR et les ACPA. Dans des études chez des patients traités par le Rituximab, des taux élevés en FR sont prédictifs d'une maladie plus sévère, mais le patient ayant une simple positivité au FR a un pronostic de réponse au traitement plus favorable qu'un patient avec un FR négatif. La signature interféron est considérée comme robuste et a permis dans une étude de classer 93% des patients comme potentiels bons répondeurs au Rituximab. Dans le même temps, lors de plusieurs études, la répression de gènes liés à la voie de signalisation des interférons a également démontré qu'ils pouvaient être de bons outils dans prédiction d'une bonne réponse au traitement⁷⁷.

c. Abatacept

Dans une analyse basée sur neuf registres à l'échelle européenne, et sur 2700 patients il a été montré un faible taux d'arrêt du traitement par Abatacept (anti CD80/86) lors de la positivité au FR et/ou à l'ACPA. Dans une autre étude, Gottenberg et al. a démontré qu'une positivité simple ou double au FR et/ou ACPA suggérait une forte réponse et efficacité de la molécule sur la maladie. Également, la mesure du taux de LT CD4 et 8, aurait aussi un rôle à jouer pour prédire la rémission à 6 mois avec Abatacept, ce point a été soulevé lors d'une étude et particulièrement lorsque leur taux étaient supérieurs à 28/ μ l et 87/ μ l⁷⁷.

d. Anti IL-6

La présence de la surexpression de gènes liés aux interférons est associée à une bonne réponse au Tocilizumab. Cependant, concernant le dosage de l'IL-6, dans plusieurs études les résultats pour prédire la réponse au Tocilizumab ont été contradictoires et n'ont pas débouché sur des conclusions quant à la prédiction de la réponse à cette molécule. D'autres marqueurs ont pu donner une prédiction sur sa réponse : la diminution des taux sériques de FR était corrélée avec la prise de ce traitement et la diminution de la réponse inflammatoire, la diminution des taux de la protéine 14-3-3 η suivait également la réponse au traitement.

Cependant concernant les ACPA, à l'inverse de l'Abatacept, leur positivité n'était pas liée avec la bonne efficacité du traitement⁷⁷.

e. Inhibiteurs de JAK

Concernant les inhibiteurs de JAK, molécules avec une efficacité rapide et importante mais provoquant des effets indésirables plus sévères, aucun marqueur n'a été identifié pour prédire la bonne réponse du traitement chez le patient, à l'heure actuelle du fait de leur autorisation sur le marché récente⁷⁷.

3. Les autres marqueurs de la PR

A. Les leucocytes

Déjà mentionnée précédemment, une ponction articulaire avec une analyse du liquide synovial peut aider au diagnostic. Le décompte leucocytaire démontrera un nombre de cellules qui varie de 2 000 à 50 000, confirmant un phénomène inflammatoire. Ensuite, la recherche de cristaux est surtout utile pour exclure la présence d'une arthropathie microcristalline. Une culture du liquide est aussi recommandée afin d'éliminer une condition infectieuse, surtout en présence d'une mono-arthrite. Le dosage des leucocytes dans le liquide synovial n'est pas spécifique de la PR, mais permet d'exclure des diagnostics différentiels, il reste donc un marqueur intéressant et utilisé¹⁹.

B. Protéine C-réactive et vitesse de sédimentation

La CRP, détaillée précédemment, est un marqueur de l'inflammation, retrouvée lors de nombreuses pathologies dont la PR, notamment dans la phase aigüe, c'est ce qui en fait un marqueur non spécifique de la PR. Le diagnostic de la PR ne peut être exclu si ce paramètre est retrouvé à des taux normaux, ce qui est le cas chez 10% des patients atteints de PR avec des symptômes importants. Son réel intérêt réside dans le fait qu'elle est prise en compte dans les scores de diagnostic et d'évaluation de l'activité de la maladie, en association avec d'autres paramètres : DAS28 CRP, critères ACR/EULAR. Dans l'évaluation de l'activité avec le

DAS28-CRP, l'importance de la CRP est majeure lorsque tous les autres items (articulations douloureuses et gonflées, EVA) sont à 50% de leur maximum, s'ils sont en dessous, le DAS28-CRP est forcément inférieur à 3,2 et reflète une activité faible, s'ils sont à 100% le score est forcément de 5,1 et traduit une activité très élevée. Dans ces deux derniers cas, la valeur de la CRP ne fera donc pas de différence (c'est la même chose pour le DAS28-VS). Dans le diagnostic, la valeur de la CRP (et du VS) est également prise en compte dans les critères ACR/EULAR, et compte pour 1 point (lors que le score est supérieur à 6 le diagnostic de la PR peut être évoqué). Concernant l'utilité du marqueur CRP dans la prédiction de la réponse aux traitements, celle-ci paraît faible. En effet, dans des études pivots menées chez des patients traités par Tocilizumab, il a été conclu qu'elle ne pouvait pas être prédictive des résultats de cette thérapie. Pour ce qui est de la vitesse de sédimentation, ce marqueur à un poids très proche de celui de la CRP dans le calcul de l'activité de la PR ainsi que dans le diagnostic^{19,59}.

C. Microbiote

Le microbiote, représente l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, archées, levures...) commensaux vivant dans un environnement spécifique chez un hôte. Il est bénéfique et joue un rôle dans la digestion, le métabolisme, l'immunité. Sa composition varie selon les individus et leur environnement durant les premières années de vie, puis il reste quasiment inchangé pour atteindre un état d'équilibre à l'âge adulte. Le microbiote humain est de nos jours très étudié, et spécialement lorsqu'il s'agit de maladies auto-immunes. Dans le cadre de la PR, les chercheurs se concentrent sur trois microbiotes : digestif, pulmonaire et buccal, car ils interagissent avec le système immunitaire et l'environnement et, sont les principaux lieux de déclenchement de la PR. Lors d'une étude menée sur des souris élevées dans un milieu stérile et où leur microbiote n'a jamais été exposé à un environnement extérieur et contaminé (bactéries, levures etc.), celles-ci ont développé une réponse LT CD4 déficiente. Cette étude montre donc le rôle et l'impact de l'environnement dans la formation et l'éducation du système immunitaire.

Dans la PR, un déséquilibre du microbiote appelé dysbiose, qui peut être caractérisé par une prolifération de certains micro-organismes peut avoir un impact sur les réponses

immunitaires innées et acquises. Il a été démontré que le microbiote modulait les réponses immunitaires et inflammatoires, par trois mécanismes : la stimulation de la réponse des LT régulateurs (LT reg), l'inhibition des lymphocytes Th17, la sécrétion de molécules anti-inflammatoires. La dysbiose du microbiote causerait une diminution de son activité et un déséquilibre entre les lymphocytes Th17 qui permettent une défense contre les bactéries et les LT rég qui induisent une tolérance aux auto-antigènes, ce qui précisément retrouvé dans la PR (augmentation des Th17 et diminution des LTreg). Plusieurs études ont mis en évidence ou ont émis des hypothèses sur le rôle du microbiote dans la PR :

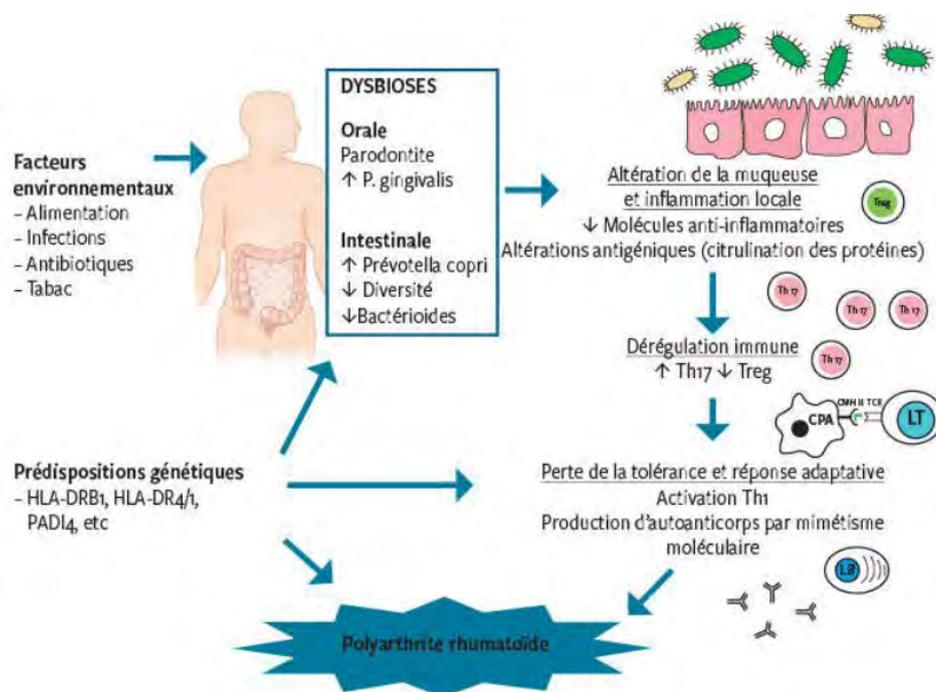


Figure 40 : Impact de la dysbiose du microbiote dans la PR⁸⁰

Dans une étude menée par Zhang et al., après la mise en place d'un traitement de fond dans la PR, une restauration partielle du microbiote a été observée. La corrélation a été mise en évidence entre la réponse aux traitements notamment le MTX, et la restauration de l'équilibre du microbiote. Dans cette étude, 117 000 gènes ont été identifiés dans les matières fécales ou dans les échantillons de salive des patients, comme « gènes marqueurs » regroupés en cluster « MLG (metagenomic linkage groups) », l'évaluation de l'abondance des MLG avant

et après traitement par un DMARDs a été étudiée. Ces clusters de MLG oraux ou fécaux ont permis de distinguer les patients atteints de PR des individus sains :

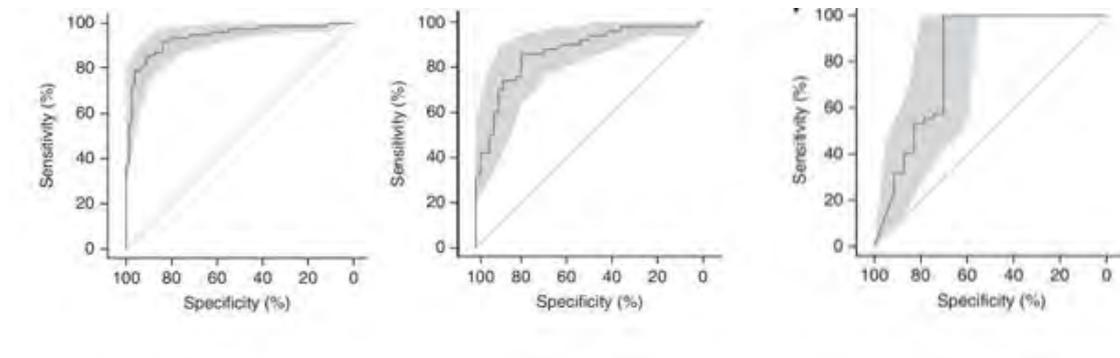


Figure 41 : Sensibilité et spécificité de l'exploration des MLG dans le microbiote digestif, oral et naif de traitement⁸¹

De plus, le profil du microbiote chez le patient atteint de PR évolue en amont de l'apparition des symptômes et se développe différemment par la suite. Lors de l'étude Vinod K et al. qui a étudié les microbiotes et ses micro-organismes chez les patients qui ont une « minimum clinically important improvement » (noté MCII+ ou non noté MCII-) dans la PR. Chez ces deux groupes, la divergence dans le profil de leur microbiote était importante et significative :

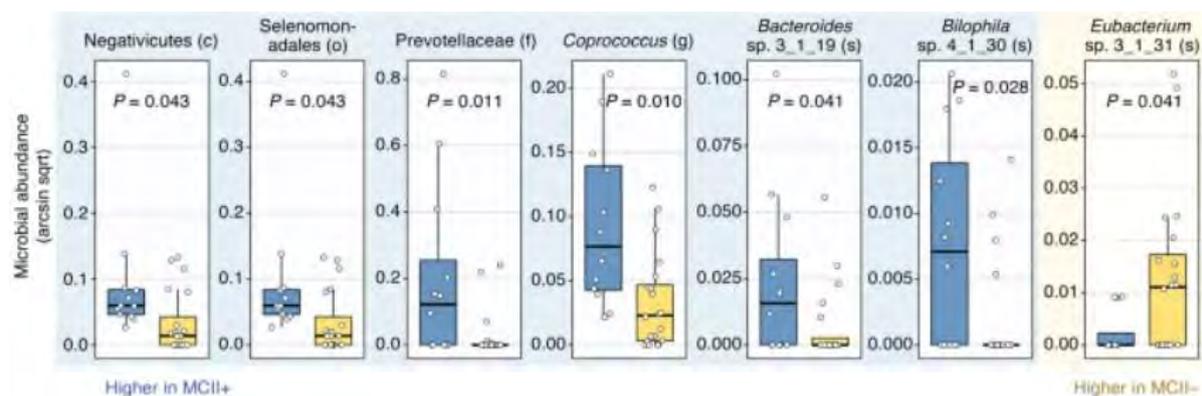


Figure 42 : Analyse de 7 taxons bactériens et de leur distribution chez les MCII+ ou -⁸²

De nos jours beaucoup de travaux sont effectués sur l'intelligence artificielle, grâce au deep learning, alimentée par des data patients, il serait envisageable de reconnaître les bactéries qui composent les profils de microbiote, de les analyser et d'identifier des signatures

de prédiction et de pronostic de la maladie. Ainsi, le patient et le personnel soignant pourraient détecter la maladie plus précocement, établir un diagnostic et adapter la prise en charge.

Aujourd'hui le microbiote reste encore très méconnu, cependant son importance dans certaines maladies est bien connue, et de nouvelles informations sont découvertes chaque année. Le lien entre les microbiotes et la polyarthrite rhumatoïde semble bien établi, sans que l'implication et l'action précise des micro-organismes ne soient clairement élucidées^{70,80-82}.

IV. CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très complexe et loin d'être complètement connue à ce jour du fait d'une multitude de facteurs de risque, de facteurs déclenchants, de mécanismes d'action impliquant d'innombrables acteurs de l'inflammation et de l'immunologie, des symptômes et des sévérités très variés. Cependant jour après jour, des découvertes importantes sont réalisées et permettent d'élucider un peu plus sa nature et sa physiopathologie. Ces découvertes ont permis de mettre au point des processus de diagnostic, de pronostic et des traitements qui ont révolutionnés sa prise en charge. Malgré ces nouvelles prises en charge, de nombreux patients et rhumatologues se trouvent dans des impasses et connaissent des échecs thérapeutiques.

Aujourd'hui les marqueurs sont et peuvent être une réponse à ces échecs. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ils sont très utilisés en association principalement dans les scores composites de diagnostic et d'évaluation, et jouent un véritable rôle : CRP, VS, FR, ACPA. Cependant ces facteurs ont de nombreuses limites que ce soit en termes quantitatif ou qualitatif, dans leur spécificité, leur sensibilité ou dans les méthodes de mesure. C'est pourquoi l'étude de nombreux autres facteurs (inflammatoires, immunologiques, génétiques, hormonaux, microorganismes du microbiote, environnementaux) est au cœur des préoccupations dans le but de trouver le ou les marqueurs les plus précis possibles, discriminant parfaitement la PR des autres pathologies, et permettant : une prédiction de l'apparition de la maladie, son diagnostic, l'évaluation de l'activité, son pronostic, et la prédiction de la réponse aux traitements. Ces multitudes de marqueurs potentiels doivent être validés dans leur application chez les patients atteints de PR par des études, pour être mesurés par des méthodes standardisées, et être reproductibles pour chaque patient et chaque laboratoire. Ces marqueurs ou ces combinaisons pourraient permettre de mettre en place une médecine prédictive, personnalisée, menant à une diminution des conséquences de la maladie et de nombreux bénéfices sur la santé du patient. Dans le futur, Il est possible d'imaginer que l'apparition de nouveaux traitements pourrait renverser cette course à la recherche du nouveau marqueur, comme cela a été le cas pour l'apparition des anticoagulants oraux directs, remplaçant aujourd'hui en grande partie les AVK et la mesure de l'INR associée.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Recent-medical-news-french-version-la-polyarthrite-rhumatoide-presentation-2018.pdf. Accessed July 19, 2022.
2. Qui est touché par la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous. Accessed July 11, 2022.
3. Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Haute Autorité de Santé. Accessed July 12, 2022.
4. Arthrite juvénile idiopathique (AJI) | la rhumatologie pour tous. Accessed July 19, 2022.
5. WHO Scientific Group on Rheumatic Diseases, ed. *Rheumatic Diseases: Report of a WHO Scientific Group*. World Health Organization; 1992.
6. Combe PB, Sibilia PJ. Définition et gestion de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires. | La Lettre du Rhumatologue • No 400 - mars 2014.
7. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.rhum.2018.09.008
8. Polyarthrite rhumatoïde. Published August 1, 2022. Accessed August 1, 2022. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
9. Richez C, Barnette T, Schaeffer T, Truchetet ME. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Rev Rhum Monogr*. 2017;84(4):311-317. doi:10.1016/j.monrhu.2017.07.006
10. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):508-511. doi:10.1136/ard.2009.120899

11. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2019;86:A19-A24. doi:10.1016/S1169-8330(19)30353-9
12. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Published July 26, 2022. Accessed July 26, 2022.
13. Finckh, A. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde, *Rev Med Suisse*, Vol. 0, no. 421, 2014, pp. 581–584. Accessed July 21, 2022.
14. Mussard J. Etude fonctionnelle du « Toll-like receptor 9 » et des neutrophiles au cours de l'inflammation : implication dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde et d'un modèle expérimental. *Biologie moléculaire*. Université Sorbonne Paris Cité, 2015.
15. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatol-Orthopédie*. 2004;1(3):218-230. doi:10.1016/j.emcrho.2004.03.003
16. Moussion C, Girard JP. Les vaisseaux sanguins HEV: Des vaisseaux spécialisés dans le recrutement des lymphocytes. *médecine/sciences*. 2012;28(4):347-349. doi:10.1051/medsci/2012284004
17. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775
18. Quelles complications articulaires peuvent survenir au cours de la polyarthrite rhumatoïde ? - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions. Published July 26, 2022. Accessed July 26, 2022.
19. Tremblay JL. *L' examen musculosquelettique*. Presses de l'Université de Montréal; 2009.
20. Frédéric Morin et Louise Rouleau. La polyarthrite rhumatoïde par où commencer ? *Le Médecin du Québec*, volume 47, numéro 11, novembre 2012. Accessed November 7, 2022.

21. Lorsque les doigts sont anormalement fléchis. Manuels MSD pour le grand public. Accessed November 2, 2022.
22. Risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment | Rheumatology | Oxford Academic. Published August 1, 2022. Accessed August 1, 2022.
23. Cofer CF des E en R. Item 307 : Douleur et épanchement articulaire. Arthrite évolution récente. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2008
24. HAS. Recommandations Professionnelles Polyarthrite Rhumatoïde Diagnostic et prise en charge initiale. Septembre 2007 Accessed August 3, 2022.
25. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde. Rhumato.info. Published June, 2014. Accessed August 3, 2022.
26. Comment évaluer l'activité de la polyarthrite rhumatoïde ? - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions. Accessed August 3, 2022.
27. Combe B. Critères composites de suivi d'activité dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr.* 2010;77(1):17-21. doi:10.1016/j.monrhu.2009.12.011
28. Zangger P, Kachura JR, Bombardier C, Redelmeier DA, Badley EM, Bogoch ER. Évaluation des destructions dans les articulations analysées individuellement au cours de la polyarthrite rhumatoïde : une nouvelle méthode fondée sur celle de Larsen. *Rev Rhum.* 2004;71(9):768-776. doi:10.1016/j.rhum.2003.07.008
29. Théorie scoresharp | Service de rhumatologie. Service de rhumatologie du Département de médecine de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Accessed August 3, 2022.
30. Guillemin F, Brainçon S, Pourel J. [Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58(6):459-465.

31. Dudler, J., et al. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne, *Rev Med Suisse*, Vol. -9, no. 010, 2005, pp. 664–669. Published August 3, 2022. Accessed August 3, 2022.
32. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). VIDAL. Accessed August 9, 2022.
33. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. 2020;87(2):92-98. doi:10.1016/j.rhum.2020.01.005
34. Les traitements de fond de la polyarthrite. VIDAL. Accessed August 11, 2022.
35. Semerano L, Boissier MC. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. *médecine/sciences*. 2009;25(12):1108-1112. doi:10.1051/medsci/200925121108
36. Les anti-TNF alpha. Site Du Collège National De Pharmacologie Médicale. Published May, 2022. Accessed August 16, 2022.
37. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*. 2013;62(7):641-651. doi:10.1007/s00011-013-0633-0
38. Cantagrel A, Degboé Y, Constantin A, Davignon JL. Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*. 2017;84(4):325-330. doi:10.1016/j.monrhu.2017.08.005
39. Candil, M., et al. Rhumatologie. Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques, *Rev Med Suisse*, Vol. 2, no. 544545, 2016, pp. 105–109.
40. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*. 2006;15(4):270-277. doi:10.1016/j.reaurg.2006.06.015
41. Les traitements de fond de la polyarthrite. VIDAL. Accessed August 11, 2022.

42. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103:S127-S131. doi:10.1016/S0007-4551(16)30369-1
43. HAS. Commission De La Transparence Avis Abatacept 24 janvier 2018. Accessed August 17, 2022.
44. Nos missions - Médicaments biosimilaires - ANSM. 2022. Accessed August 17, 2022.
45. Finckh, A. Place des inhibiteurs des JAK dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Med Suisse*, Vol. 5, no. 641, 2019, pp. 528–532. PAccessed August 17, 2022.
46. Le traitement chirurgical de la polyarthrite. VIDAL. Accessed August 23, 2022. |
47. Masson E. Chirurgie de la polyarthrite rhumatoïde. EM-Consulte. Published August 23, 2022. Accessed August 23, 2022.
48. Carli P, Landais C, Aletti M, Cournac JM, Poisnel E, Paris JF. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Médecine Interne*. 2009;30(12):1067-1079. doi:10.1016/j.revmed.2009.08.002
49. Vivre avec une polyarthrite rhumatoïde. Ameli. Accessed August 18, 2022.
50. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2854-2864. doi:10.1002/art.30463
51. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):512-516.
52. Roudier J, Massy E, Balandraud N. Diagnostic contribution of HLA-A,B,C,DR genotyping in inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):511-513. doi:10.1016/j.jbspin.2018.02.007

53. Thomson W, Harrison B, Ollier B, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: Results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):757-762. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<757::AID-ANR20>3.0.CO;2-X
54. Quelles sont les causes de la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous. SFR. Accessed September 1, 2022.
55. Finckh, A. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde, *Rev Med Suisse*, Vol. 0, no. 421, 2014, pp. 581–584. Accessed July 20, 2022.
56. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-734. doi:10.1155/2013/726598
57. Disease Screening - Statistics Teaching Tools - New York State Department of Health. Accessed August 19, 2022.
58. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. Published online August 19, 2022. doi:10.1002/art.39595
59. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102405. doi:10.1016/j.jaut.2020.102405
60. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791-1802. doi:10.1172/JCI60975
61. Bas, S. Utilité des anticorps antiprotéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Med Suisse*, Vol. -9, no. 010, 2005, pp. 674–685. Accessed July 15, 2022.
62. Julien Grosse. Polyarthrite rhumatoïde ACPA-positive versus ACPA-négative : deux maladies érosives différentes en radiographie et en échographie. *Médecine humaine et pathologie.* 2019.

63. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The Role of Citrullinated Protein Antibodies in Predicting Erosive Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:728610. doi:10.1155/2015/728610
64. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R249. doi:10.1186/ar4092
65. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, et al. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000564. doi:10.1136/rmdopen-2017-000564
66. Fleischmann R, Weinblatt M, Ahmad H, et al. Efficacy of Abatacept and Adalimumab in Patients with Early Rheumatoid Arthritis With Multiple Poor Prognostic Factors: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Clinical Trial (AMPLE). *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):559-571. doi:10.1007/s40744-019-00174-7
67. Morel J. Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie et clinique. La Lettre du Rhumatologue N° 428 - janvier 2017. Published online 2015:6.
68. Meyer O. Devant un rhumatisme inflammatoire, quels auto-anticorps demander et quand ? *Rev Rhum*. 2003;70(10-11):803-817. doi:10.1016/j.rhum.2003.07.001
69. Nicaise-Roland P, Delaunay C, Meyer O, Labarre C. Les anticorps antipeptides cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2003;18(1):41-45. doi:10.1016/S0923-2532(02)00009-1
70. Martins P, Fonseca JE. How to investigate: Pre-clinical rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(4):101438. doi:10.1016/j.berh.2019.101438

71. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The Role of Anti-Mutated Citrullinated Vimentin Antibodies in the Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1136-1142. doi:10.3899/jrheum.080796
72. Wei JC, Leong P, Liu G. Chaperone/scaffolding/adaptor protein 14-3-3 η (eta): A diagnostic marker of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1439-1442. doi:10.1111/1756-185X.14004
73. Zeng T, Tan L. 14-3-3 η protein: a promising biomarker for rheumatoid arthritis. *Biomark Med.* 2018;12(8):917-925. doi:10.2217/bmm-2017-0385
74. Shi J, van Steenberg HW, van Nies JAB, et al. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:339. doi:10.1186/s13075-015-0860-6
75. Othman MA, Ghazali WSW, Hamid WZWA, Wong KK, Yahya NK. Anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients and their association with rheumatoid factor. *Saudi Med J.* 2017;38(9):934-941. doi:10.15537/smj.2017.9.20841
76. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde adducts (MAA) and anti-MAA antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015;67(3):645-655. doi:10.1002/art.38969
77. Lequerré T, Rottenberg P, Derambure C, Cosette P, Vittecoq O. Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2019;86:25-32. doi:10.1016/j.rhum.2018.03.007
78. Conigliaro P, Perricone C, Benson RA, et al. The type I IFN system in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2010;43(3):220-225. doi:10.3109/08916930903510914
79. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, et al. La calprotectine dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. *Rev Rhum.* 2020;87(4):253-260. doi:10.1016/j.rhum.2020.01.033

80. Jarlborg, M., et al. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires, *Rev Med Suisse*, Vol. 4, no. 597, 2018, pp. 538–541. Accessed August 23, 2022.
81. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905. doi:10.1038/nm.3914. Accessed August 23, 2022.
82. Gupta VK, Cunningham KY, Hur B, et al. Gut microbial determinants of clinically important improvement in patients with rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2021;13(1):149. doi:10.1186/s13073-021-00957-0

AUTEUR : GENTILS Cyril

TITRE : Le rôle des marqueurs dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

DIRECTEUR DE THÈSE : BASTIDE Nathalie

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Toulouse le 01/12/2022

Résumé Français : Le rôle des marqueurs dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire d'origine auto-immune touchant les articulations est aujourd'hui considérée comme une maladie fréquente avec plus de 300 000 personnes touchées en France, majoritairement des fumeurs et des femmes de plus de 60 ans. Malgré les innovations des 20 dernières années en matière de traitement, notamment avec les biothérapies, cette maladie reste très complexe à prendre en charge. Pour guider les professionnels de soin, les marqueurs ont aujourd'hui une place importante : quels sont les marqueurs pouvant améliorer sa prise en charge et quels sont leur rôle ? Pour y répondre, les principales caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde, sa prise en charge et enfin les marqueurs associés ainsi que les futurs marqueurs sont développés dans cette thèse.

English abstract: The role of the markers in the treatment of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis, an inflammatory disease, with an autoimmune origin, affecting the joints is now considered as a common disease with more than 300,000 people affected in France, mostly smokers and women over 60 years old. Despite the innovations of the last 20 years in terms of treatment, particularly with biotherapies, the treatment of the disease remains very complex. To guide healthcare professionals, markers have an important role today: which markers can improve its treatment and what are their role? To answer the question, the main characteristics of rheumatoid arthritis, its treatments and finally the current as well as the future markers are developed in this thesis.

DISCIPLINE : PHARMACIE

MOTS-CLES : Polyarthrite rhumatoïde, rhumatologie, maladie auto-immune, épidémiologie, diagnostic, pronostic, traitements, prise en charge, biothérapies, marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde

Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse – 35, chemin des maraichers - 31062 Toulouse cedex 9 – France