



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2015

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le jeudi 3 décembre 2015, sur un sujet dédié à :

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS ET STRATÉGIES VACCINALES ASSOCIÉES

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Michaël TOUBA

né le 28 septembre 1988 à Thionville

Membres du Jury

Président :	Pr. Danièle BENSOUSSAN,	Docteur en pharmacie, Professeur des universités en thérapie cellulaire à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier
Directeur de thèse :	Mr. Mihayl VARBANOV,	Maitre de conférences en immuno-virologie à la faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Dr. Rémy OUICHKA,	Docteur en médecine, rhumatologue, assistant au service de rhumatologie du CHU de Nancy Brabois
	Dr. Anne-Laure WENNERT,	Docteur en pharmacie, Pharmacie du Soleil à Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE		
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

En attente de nomination

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

***A la mémoire de mon père, le Dr Michel Toubia (1950-1999),
durant toutes ces années ton souvenir n'a cessé de me
réconforter et nous marcherons encore longtemps côte à côte à
travers ma destinée.***

Remerciements

À mon président,

Madame le Professeur Danièle Bensoussan, Professeur des universités en thérapie cellulaire à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse.

À mon directeur,

Monsieur Mihayl Varbanov, Maître de conférences en immuno-virologie à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour la grande aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail, vos conseils, votre implication, et votre disponibilité. Veuillez recevoir mes très sincères remerciements, et croire en ma profonde reconnaissance.

À mes juges,

Monsieur le Docteur Remy Ouichka, Docteur en médecine, rhumatologue, assistant au service de rhumatologie,

Pour avoir apporté le regard indispensable du clinicien à ce travail.

Madame le Docteur Anne-Laure Wennert, Docteur en pharmacie, Pharmacie du Soleil à Thionville,

Pour avoir apporté le regard essentiel du pharmacien d'officine à ce travail.

À tous les membres des équipes officinales et les médecins généralistes qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire.

À ma famille, et particulièrement :

À ma mère, Josiane,

Pour ton soutien durant toutes ces années et plus particulièrement lors de la rédaction de cette thèse. Merci pour le choix de ce sujet et les nombreuses nuits passées ensemble à son élaboration. A travers ce travail, je te témoigne mon plus grand respect et mon amour.

À ma sœur, Marjorie,

Pour tes nombreux services rendus durant toutes ces années. Sache que je suis très fier de ta réussite universitaire et que tu aies choisi la même filière que moi.

À Gilbert,

Pour ton immense aide lexicale et syntaxique dont toi seul as le secret.

À mon amour, Ophélie,

Pour le bonheur que nous partageons ensemble au quotidien, la patience et le soutien que tu me donnes. Sans toi je ne serais jamais devenu ce que je suis. Sache que je suis très fier de toi et j'ai hâte d'écrire les prochaines pages de notre vie commune. Par ce travail, je te témoigne tout mon amour.

À mes grands-parents,

Pour leur encouragement pendant mes études.

À Martine et Philippe,

Pour leur gentillesse, leur soutien et leur aide si précieuse durant toutes ces années.

À Françoise,

Pour sa gentillesse et les nombreux repas partagés.

À mes amis, et particulièrement :

À Pauline, pour ses blagues, son franc-parler ainsi que notre belle complicité durant toutes ces années de faculté.

À Nath, pour tous les bons moments passés ensemble, pour les discussions 2.0, pour tes cours si précieux, tu as mon éternelle reconnaissance.

À Lucie, pour ta gentillesse et les nombreux moments passés ensembles.

À Marcus, pour tous ces fous rires et les nombreux week-ends chez toi.

À Adrien, pour ta bonne humeur, tes fantasques, et tous les projets associatifs réalisés en commun.

À Nico, pour les nombreuses parties de console jusqu'au bout de la nuit, les matchs de foot endiablés, les rapports de chimie minérale, les nombreux moments ensemble.

À Pierre, pour ton humour, pour les nombreuses heures au tutorat à corriger des copies.

À mes camarades de l'A.A.E.P.N., pour les années associatives qui ont été magiques.

À mes camarades du groupe 5, pour avoir partagé dans la joie et la bonne humeur de nombreuses heures sur les bancs de la faculté.

Table des matières

Liste des illustrations	8
Liste des tableaux	11
Liste des annexes	12
Liste des abréviations et des acronymes.....	13
Introduction	18
1 La polyarthrite rhumatoïde.....	19
1.1 Définition	19
1.2 Epidémiologie	20
1.3 Etiopathogénie	20
1.3.1 Les facteurs génétiques.....	20
1.3.1.1 Gènes faisant partie du système HLA	21
1.3.1.2 Les gènes ne faisant pas partie du système HLA	22
1.3.1.2.1 Gène PTPN22 en 1p13	23
1.3.1.2.2 Gène STAT4	23
1.3.1.2.3 Gène PADI4 en 1p36	23
1.3.1.3 Approche épigénique	23
1.3.2 Les facteurs environnementaux.....	24
1.3.2.1 Le tabac	24
1.3.2.2 Le microbiome.....	24
1.3.2.2.1 Comment <i>Porphyromonas gingivalis</i> peut-il induire une PR ?.....	25
1.3.2.2.2 La question reste posée de savoir quel est le tissu inducteur de la polyarthrite rhumatoïde?.....	25
1.3.3 Les autres facteurs	26
1.3.3.1 Les facteurs neuropsychologiques	26
1.3.3.2 Les facteurs hormonaux	26
1.4 Aspects cliniques et histologiques de la PR.....	26
1.4.1 Aspects cliniques.....	26
1.4.1.1 Caractéristiques générales	26

1.4.1.2	Le Disease Activity Score 28 (DAS 28)	27
1.4.1.3	Les localisations articulaires et ténosynoviales de la PR	29
1.4.1.3.1	Au niveau des mains	29
1.4.1.3.2	Au niveau du genou.....	31
1.4.1.3.3	Au niveau du pied.....	32
1.4.1.3.4	Au niveau du rachis	32
1.4.1.4	Les localisations extra articulaires	33
1.4.1.4.1	Le syndrome sec ou syndrome de Gougerot Sjögren	33
1.4.1.4.1.1	La xérostomie	33
1.4.1.4.1.2	La xérophtalmie	35
1.4.1.4.2	Les nodules rhumatoïdes	36
1.4.1.4.3	Les adénopathies et la splénomégalie.....	37
1.4.1.4.4	Les manifestations pleuro-pulmonaires	37
1.4.1.4.5	Les manifestations cardiaques	37
1.4.1.4.6	Les vascularites.....	38
1.4.1.4.7	Autres manifestations extra-articulaires	38
1.4.2	Aspects histologiques.....	39
1.4.2.1	Description de la membrane synoviale saine.....	39
1.4.2.2	Le Pannus synovial rhumatoïde	40
1.5	Examens biologiques	41
1.5.1	Examens sanguins	41
1.5.1.1	Le syndrome inflammatoire	41
1.5.1.2	Le facteur rhumatoïde	41
1.5.1.3	Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) ou anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA)	42
1.5.1.3.1	La sensibilité des ACPA	43
1.5.1.3.2	La spécificité des ACPA	43
1.5.2	Examen du liquide synovial articulaire	43
1.6	Examens d'imageries médicales	44

1.6.1	La radiographie	44
1.6.2	Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	46
1.6.3	Echographie	48
1.7	Critères de diagnostic précoce de la PR : Les critères ACR/EULAR 2010.....	49
2	Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	52
2.1	Les cytokines pro-inflammatoires	53
2.1.1	Mécanismes d'actions	54
2.1.1.1	Interleukine 6 (IL-6)	54
2.1.1.1.1	Récepteur membranaire	55
2.1.1.1.2	Récepteur soluble.....	56
2.1.1.2	Interleukine 1 (IL-1)	56
2.1.1.3	TNF- α	58
2.1.1.3.1	TNF-RII	59
2.1.2	Le rôle des cytokines pro-inflammatoire dans la PR	60
2.1.2.1	Inflammation synoviale	61
2.1.2.2	Formation du pannus synovial.....	62
2.1.2.3	Destruction osseuse	62
2.1.2.3.1	Les ostéoclastes.....	62
2.1.2.3.2	Les ostéoblastes.....	63
2.1.2.4	Destruction cartilagineuse	64
2.1.2.5	Productions de médiateurs de l'inflammation	64
2.1.3	Cibles thérapeutiques.....	64
2.1.3.1	Régulation du TNF- α	65
2.1.3.2	Régulation de IL-1	66
2.1.3.3	Régulation de IL-6	66
2.2	Lymphocyte B (LB)	68
2.2.1	Mécanismes d'actions	68
2.2.1.1	Propriétés du lymphocyte B.....	68
2.2.1.2	Marqueurs cellulaires spécifiques du lymphocyte B.....	68

2.2.2	Rôle des LB dans la PR.....	69
2.2.2.1	Activation spécifique des cellules T	69
2.2.2.2	Production du FR et de l'anti-CCP	70
2.2.2.3	Production de cytokines pro-inflammatoires	70
2.2.3	Cible thérapeutique	70
2.3	Lymphocyte T (LT)	71
2.3.1	Mécanismes d'actions	71
2.3.1.1	Rôles des CD4+	71
2.3.1.2	Rôle des CD8+	72
2.3.1.3	Activation cellulaire du lymphocyte T	72
2.3.2	Rôles des LT dans la PR.....	73
2.3.2.1	Argument morphologique	73
2.3.2.2	Argument génétique	73
2.3.2.3	Argument immunologique.....	74
2.3.2.3.1	Rôle du LTreg dans la PR	74
2.3.2.3.2	Rôle du LTh17 dans la PR.....	74
2.3.3	Cibles thérapeutiques.....	74
3	Traitements et risques infectieux associés	75
3.1	Traitements médicamenteux	75
3.1.1	Traitement symptomatique	75
3.1.1.1	Les antalgiques	75
3.1.1.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	76
3.1.1.3	Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : glucocorticoïdes	76
3.1.2	Traitement de fond : les DMARDs	77
3.1.2.1	Les DMARDs à action uniquement symptomatique	77
3.1.2.1.1	Méthotrexate	77
3.1.2.1.1.1	Pharmacodynamique.....	77
3.1.2.1.1.2	Pharmacocinétique	79
3.1.2.1.1.3	Interactions médicamenteuses	79

3.1.2.1.1.4	Spécialités commercialisées	80
3.1.2.1.2	Autres traitements	81
3.1.2.2	Les DMARDs à action symptomatique et structurale : les biothérapies	82
3.1.2.2.1	Modulation du TNF- α	82
3.1.2.2.1.1	Les spécialités utilisées	82
3.1.2.2.1.2	Structures des différents anti-TNF- α	84
3.1.2.2.2	Les autres biothérapies	84
3.2	Stratégie thérapeutique	87
3.2.1	Les grands principes	87
3.2.2	Les recommandations de prise en charge de la PR.....	87
3.2.2.1	Le diagnostic et l'organisation de la prise en charge	87
3.2.2.2	Traitement de première ligne.....	88
3.2.2.3	Le traitement de deuxième ligne et plus	89
3.2.2.4	Gestion de la rémission et prise en charge globale	89
3.3	Risques infectieux des traitements	90
3.3.1	Intérêt des registres.....	90
3.3.2	Evaluation du risque infectieux	92
3.3.2.1	Quantification du risque infectieux.....	92
3.3.2.2	Evolution dans le temps du risque infectieux sous biothérapie	93
3.3.3	Les principales infections contractées	95
3.3.3.1	Les infections virales	96
3.3.3.1.1	Les virus de l'hépatite.....	96
3.3.3.1.1.1	Le virus de l'hépatite B.....	96
3.3.3.1.1.1.1	Généralités.....	96
3.3.3.1.1.1.2	Réactivation du VHB sous immunomodulateurs.....	96
3.3.3.1.1.2	Le virus de l'hépatite C	98
3.3.3.1.1.2.1	Généralités.....	98
3.3.3.1.1.2.2	Réactivation du VHC sous immunomodulateurs.....	99
3.3.3.1.2	Le virus herpes simplex et le virus zona varicelle	100
3.3.3.1.2.1	Généralités	100

3.3.3.1.2.2	Réactivation du VHS et du VZV sous immunomodulateurs.....	101
3.3.3.2	Les infections bactériennes	102
3.3.3.2.1	La tuberculose	102
3.3.3.2.1.1	Généralités	102
3.3.3.2.1.2	Réactivation de tuberculose sous immunomodulateurs	103
3.3.3.2.2	La légionellose	104
3.3.3.2.2.1	Généralités	104
3.3.3.2.2.1	Risque de légionellose sous immunomodulateurs	105
4	Stratégie vaccinale	106
4.1	Vaccination	106
4.1.1	Généralités	106
4.1.2	Vaccins disponibles en France	107
4.1.3	Recommandation pour la population générale.....	109
4.1.4	Recommandation pour les patients sous immunomodulateurs	109
4.1.4.1.1	Patients concernés	110
4.1.4.2	Principes généraux.....	110
4.1.4.3	Recommandations particulièrement indiquées	110
4.1.4.3.1	Vaccination antipneumococcique	110
4.1.4.3.2	Vaccination antigrippale.....	111
4.1.4.4	Vaccinations contre-indiquées.....	111
4.2	Tolérance et immunogénicité des vaccins	111
4.2.1	Etudes	111
4.2.2	Conclusion	112
4.2.2.1	La tolérance du vaccin.....	112
4.2.2.2	L'immunogénicité du vaccin	112
5	Questionnaires sur la prise en charge vaccinale par les médecins généralistes et les pharmaciens d'officines	114
5.1	Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine de Lorraine	114
5.1.1	Représentation des pharmaciens interrogés.....	114

5.1.2	Répartition des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde dans les officines.....	116
5.1.3	Prise en charge du patient souffrant de PR par les pharmaciens d'officine.....	118
5.1.3.1	Communication du pharmacien avec le patient sur ce sujet	118
5.1.3.2	Connaissance du pharmacien sur les recommandations de vaccinations dans la population atteinte de PR	119
5.1.3.3	Communication du pharmacien avec le médecin traitant.....	121
5.1.3.4	Intérêt et solutions du pharmacien pour améliorer cette prise en charge	122
5.1.3.5	Vaccination des patients par le pharmacien	123
5.2	Questionnaire destiné aux médecins généralistes	123
5.2.1	Représentation des médecins interrogés.....	123
5.2.2	Répartition des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde dans les cabinets médicaux.....	124
5.2.3	Prise en charge du patient souffrant de PR par les médecins traitants	126
5.2.3.1	Communication du médecin traitant avec le patient sur ce sujet.....	126
5.2.3.2	Connaissance du médecin traitants sur les recommandations de vaccinations dans la population atteinte de PR.....	126
5.2.3.3	Communication du médecin traitant avec le pharmacien.....	129
5.2.3.4	Intérêt du médecin traitant et sa vision du rôle du pharmacien d'officine sur cette prise en charge	129
5.2.3.5	Avis du médecin traitant sur la vaccination des patients par le pharmacien....	130
	Conclusion	131
	Bibliographie	132

Liste des illustrations

Figure 1 : Schéma comparatif d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans la PR.....	19
Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation du système majeur d'histocompatibilité situé sur le chromosome 6 illustrant la localisation des allèles DR et du locus DRB1.	21
Figure 3 : Représentation de la position de l'épitope partagé sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.....	22
Figure 4 : Représentation des os de la main droite en face palmaire.	27
Figure 5 : Fiche de suivi de l'activité de la maladie selon les critères du DAS 28.	28
Figure 6 : Schéma représentant les gaines des tendons des doigts de la main.	29
Figure 7 : Différentes atteintes des gaines des tendons de la main.	30
Figure 8 : Flexion de l'articulation métacarpo-phalangienne.	31
Figure 9 : Epanchement synovial du genou nécessitant une ponction évacuatrice et une infiltration de dérivés cortisonés.	32
Figure 10 : Pied rhumatoïde avec <i>Hallux valgus</i> , <i>Quintus varus</i> et 2 ^{ème} orteil en griffe.	32
Figure 11 : Rachis cervical en IRM : lésion en hypersignal périodontoïdienne.....	33
Figure 12 : Coupe d'une glande salivaire d'un patient souffrant de xérostomie.	34
Figure 13 : Le test de Schirmer.	35
Figure 14 : Le test au rose Bengale.....	35
Figure 15 : Photographies de nodules rhumatoïdes	36
Figure 16 : Coupe histologique d'un nodule rhumatoïde.....	37
Figure 17 : Vascularite rhumatoïde systémique avec purpura nécrotique à tendance extensive et multinévrite avec atteinte du nerf sciatique poplitée externe (pied tombant du côté gauche).	38
Figure 18 : Coupe d'une membrane synoviale normale : présence d'une couche bordante unicellulaire de synoviocytes.....	40
Figure 19 : Coupe histologique d'un <i>pannus synovial</i> avec présence de LB, LT, cellules dendritiques caractérisés respectivement par leurs marquages monoclonales anti CD20, CD3, CD21.	41
Figure 20 : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes.	42
Figure 21 : Radiographie révélant la présence d'érosions pathognomoniques de la maladie.	45
Figure 22 : Localisation des érosions et des pincements utilisés dans le test de Sharp.....	46
Figure 23 : IRM main et poignet.	47
Figure 24 : L'aspect d'une articulation normale et les modifications observées dans le décours de la PR à l'échographie.....	49
Figure 25 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.	50
Figure 26 : Etapes de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.	53

Figure 27 : Représentation de la structure de l'interleukine-6.	54
Figure 28 : Voies de signalisation de l'IL-6.	55
Figure 29 : Production d'interleukine-1 (IL-1).	57
Figure 30 : Interaction entre IL-1 et IL-1 Ra avec IL-1 RI et IL-1 RII.	58
Figure 31 : Interaction entre le TNF soluble (sTNF), le TNF membranaire (memTNF), et les récepteurs à TNF-RI.	59
Figure 32 : Voie de signalisation simplifiée du TNF- α	60
Figure 33 : Rôles des cytokines pro-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde.	61
Figure 34 : Rôle de l'IL-6 dans la diapédèse et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages.	62
Figure 35 : L'ostéolyse dans la polyarthrite rhumatoïde.	63
Figure 36 : Les diverses possibilités de modulation du TNF- α	65
Figure 37 : Les diverses possibilités de modulation de l'IL-1.	66
Figure 38 : Les diverses possibilités de modulation de l'IL-6.	67
Figure 39 : Spectre d'action des anticorps spécifiques de la lignée lymphoïde B.	69
Figure 40 : Influence de l'IL-6 sur les lymphocytes B.	70
Figure 41 : Les différentes maturations du LT CD4+ sous l'influence de cytokines.	72
Figure 42 : Modulation physiologique de l'activation des lymphocytes T par le CTLA4.	73
Figure 43 : Pharmacologie du méthotrexate.	78
Figure 44 : Structures des différents anti-TNF- α	84
Figure 45 : La réponse immunitaire innée et adaptative et les lieux de modulation de cette réponse avec les traitements de la polyarthrite rhumatoïde.	90
Figure 46 : Pays et nom des principaux registres de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.	91
Figure 47 : Incidence cumulative de la tuberculose en fonction de la durée de l'anti-TNF- α utilisée.	104
Figure 48 : Calendrier simplifié des recommandations vaccinales pour la population générale.	109
Figure 49 : Représentation des pharmaciens en fonction de leur statut.	115
Figure 50 : Représentation des officines en fonction de leur lieu démographique.	115
Figure 51 : Représentation des officines en fonction de leur lieu géographique.	116
Figure 52 : Représentation des officines selon le département et la situation urbaine.	116
Figure 53 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction de la zone démographique de leur officine.	117
Figure 54 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction des départements lorrains.	117
Figure 55 : Représentation de la moyenne des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par officine selon le département et la situation démographique de l'officine.	118

Figure 56 : Répartition des vaccinations particulièrement recommandées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les pharmaciens.	119
Figure 57 : Répartition des vaccinations contre-indiquées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les pharmaciens.	120
Figure 58 : Représentation des cabinets médicaux en fonction de leur lieu démographique. ...	124
Figure 59 : Représentation des médecins selon le département et la situation urbaine.	124
Figure 60 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction de la zone démographique de leur médecin.	125
Figure 61 : Représentation de la moyenne des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par médecin selon le département et la situation démographique du cabinet.	125
Figure 62 : Répartition des vaccinations particulièrement recommandées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les médecins.	127
Figure 63 : Répartition des vaccinations contre-indiquées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les médecins.	128

Liste des tableaux

Tableau I : Interprétation de l'évolution du DAS 28 entre deux consultations.....	29
Tableau II: Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde.....	39
Tableau III : Critères « ACR 1987 ».....	49
Tableau IV : Les nouveaux critères 2010 de diagnostic de la PR de l'ACR/EULAR.	51
Tableau V : Résumé des interactions médicamenteuses.	80
Tableau VI : Spécialités commercialisées à base de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.	81
Tableau VII : Spécialités anti-TNF- α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde.....	83
Tableau VIII : Biothérapies autres que les anti-TNF- α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde.	86
Tableau IX : Risque global d'infections sévères en fonction de différentes cohortes dans le registre BSRBR.	93
Tableau X : Taux d'infections sévères pour 100 patient-années dans le registre allemand RABITT.....	94
Tableau XI : Cas rapportés de réactivation du virus de l'hépatite B chez des patients traités pour lymphomes par du rituximab.....	97
Tableau XII : Cas rapportés de réactivation du virus de l'hépatite B chez des patients sous anti-TNF- α	98
Tableau XIII : Utilisation d'anti-TNF- α chez des patients porteurs de VHC.....	100
Tableau XIV : Méta-analyse du risque d'infection à virus du groupe herpes (VHS, VZV) au cours d'un traitement anti-TNF par rapport à un traitement de fond conventionnel.....	102
Tableau XV : Tableau de correspondance entre les valences vaccinales et les vaccins commercialisés en France en 2014.	107

Liste des annexes

Annexe 1 : Etudes portant sur la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.	140
Annexe 2 : Etudes sur la vaccination contre la grippe des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.....	146
Annexe 3 : Etudes portant sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.....	159
Annexe 4 : Etudes portant sur la vaccination contre diverses infections des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.....	161
Annexe 5 : Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine de Lorraine.	164
Annexe 6 : Questionnaire destiné aux médecins généralistes.....	168

Liste des abréviations et des acronymes

A

AAN : anticorps anti-nucléaires
Ac : anticorps
ACPA : anti citrullinated peptide antibodies
ACR : american college of rheumatology
ADA : adalimumab
ADAM17 : a-disintegrin and metalloproteinase 17
ADN : acide désoxyribonucléique
AI : arthrite indifférenciée
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
AIS : anti inflammatoire stéroïdien
AJI : arthrite juvénile idiopathique
Akt : protein kinase B
AMM : autorisation de mise sur le marché

B

BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin
BK : bacille de Koch
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

C

C/EBP β : cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine / Enhancer Binding Protein β
CCP : peptide cyclique citrulliné
CD : cluster de différenciation
CHMP : comité des médicaments à usage humain
CMH2 : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
COX-1 : cyclo-oxygénase 1
COX-2 : cyclo-oxygénase 2
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CRP : protéine C réactive
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

D

DAS28 : disease activity score 28

DHFR : dihydrofolate réductase

DMARD : disease modifying anti-rheumatic drug

DP : doppler puissance

DT : diphtérie tétanos

DTCaP : diphtérie tétanos coqueluche poliomyélite

DTP : diphtérie tétanos poliomyélite

E

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

ETA : etanercept

EULAR : European league against rheumatism

EVA : échelle visuelle analogique

F

Fab : partie variable d'une immunoglobuline

Fc : partie constante d'une immunoglobuline

FDA : food and drug administration

FLS : synoviocytes fibroblastiques

FR : facteur rhumatoïde

G

gp : glycoprotéine

GR : globule rouge

H

HAI : hépatite auto-immune

HCSP : haut conseil de la santé publique

HLA : human leukocyte antigen

HPV : papillomavirus humain

I

ICE : interleukin-1 converting enzyme
IDR : intradermoréaction
IFN- γ : interféron-gamma
IFX : infliximab
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
IL-1 Ra : récepteur de l'interleukine 1
IL-1 RI : récepteur de l'interleukine 1 type 1
IL-1 RII : récepteur de l'interleukine 1 type 2
IPD : inter-phalangienne distale
IPP : inter- phalangienne proximale
IRM : imagerie par résonance magnétique

J

JAK : janus kinases

L

LB : lymphocyte B
LES : lupus érythémateux systémique
LT : lymphocyte T
LTh1 : lymphocyte Th1
LTh17 : lymphocyte Th17
LTh2 : lymphocyte Th2
LTreg : lymphocyte T régulateur

M

M2c : macrophages régulateurs

MAI : maladie auto-immune

MCP : métacarpo-phalangiennes

M-CSF : macrophage colony-stimulating factor

memTNF : protéine membranaire tumor necrosis factor

mIL-6R : récepteur membranaire de l'interleukine 6

miRNAs : micro ribonucleic acid

MTP : metatarso-phalangienne

MTX : méthotrexate

N

NF-κB : nuclear factor-kappa B

O

OPG : ostéoprotégérine

OPGL : ostéoprotégérine ligand

P

PAD : peptidyle arginine déiminase

PADI4 : Peptidyl arginine deiminase 4

PGE2 : prostaglandine E2

PI3-kinase : phosphoinositide 3-kinase

PNN : polynucléaire neutrophile

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRI- : protéines dites de la réaction inflammatoire négative

PRI+ : protéines dites de la réaction inflammatoire positive

PTPN22 : protein tyrosine phosphate non-receptor type 22

R

RAMRIS : rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies

RANK L : receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand

RANK : receptor activator of nuclear factor-kappa B

RIDI : rhumatisme inflammatoire débutant indéterminé

RNA : ribonucleic acid

ROR : rougeole oreillon rubéole

S

SAA : protéine sérique amyloïde A

SAMIS : simplified rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging scores

SEP : sclérose en plaques

SFR : société française de rhumatologie

SGS : syndrome de Gougerot Sjögren

sIL-6R : récepteur soluble de l'interleukine 6

SIR : standardized incidence ratio

SPA : spondylarthrite-ankylosante

STAT4 : signal transducer and activator of transcription 4

sTNF : protéine soluble tumor necrosis factor

sTNF-R : récepteur soluble au tumor necrosis factor

T

TACE : tumor necrosis factor alpha converting enzyme

TCR : récepteur du lymphocyte T

TNF: tumor necrosis factor

TNF-RI : récepteur du tumor necrosis factor alpha de type 1

TNF-RII : récepteur du tumor necrosis factor alpha de type 2

V

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VHS : virus de l'herpes Simplex

VS : vitesse de sédimentation érythrocytaire

VZV : virus du zona varicelle

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde affectait plus de 2,9 millions de personnes en Europe en 2013. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Avec un coût moyen des traitements immunomodulateurs très élevé (entre 6 000 et 15 000 euros par patient et par an), auquel il faut rajouter les coûts indirects liés à la maladie (arrêts de travail, invalidités, chirurgies, ...), la polyarthrite rhumatoïde est une maladie qui constitue un réel problème socio-économique, ce qui a motivé le choix de ce sujet.

En outre, la découverte de mécanismes immunitaires de plus en plus fins dans cette affection, a pour conséquence une prise en charge de plus en plus élaborée. Cette prise en charge au regard de ces mécanismes immunitaires fait intervenir la préoccupation d'une vaccination adaptée dans le cadre des traitements immunomodulateurs.

Les nouvelles recommandations en 2012 du haut conseil de la santé publique (HCSP) nous ont inspiré ce travail.

En outre, la société française de rhumatologie (SFR) dans ses dernières recommandations de prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde en 2014 met l'accent sur l'importance de la participation du pharmacien au côté du médecin généraliste et du rhumatologue dans un projet thérapeutique qui fait intervenir également le patient lui-même.

Nous allons présenter dans un premiers temps au pharmacien la séméiologie de cette maladie et les notions récentes de sa prise en charge.

Dans une deuxième partie nous allons développer de façon plus élaborée les mécanismes physiopathogéniques sur lesquels s'appuiera notre troisième partie.

La troisième partie est consacrée aux traitements et aux risques infectieux associés dont la vaccination est l'un des aspects thérapeutiques.

Dans la quatrième et dernière partie nous présenterons les recommandations vaccinales mises en place pour ces patients.

Enfin, nous terminerons par un questionnaire destiné aux pharmaciens et médecins. Cette partie, plus pratique, fait le lien entre le versant théorique développé et la prise en charge au quotidien des malades.

1 La polyarthrite rhumatoïde

1.1 Définition

Les rhumatismes de l'adulte sont classés en deux groupes :

- Le premier groupe comprend les rhumatismes inflammatoires dont les plus fréquents sont la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies.
- Le deuxième groupe comprend les rhumatismes dégénératifs (arthrose, tendinite) et microcristallins (goutte, chondrocalcinose).

Dans la PR les lésions concernent la membrane synoviale des articulations et les gaines des tendons. Dans la spondylarthropathie l'atteinte porte sur l'enthèse (partie du tendon qui s'insère sur l'os à proximité d'une articulation). Ces structures sont le siège de lésions inflammatoires chroniques et destructrices, alors que dans l'arthrose l'atteinte porte sur le cartilage articulaire (Figure 1).

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte, elle fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Elle est par conséquent une maladie systémique entraînant des manifestations intra-articulaires et extra-articulaires qui dans la plupart des cas, sont le fait d'anticorps spécifiques : anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) ; facteur rhumatoïde (FR) (cf. 1.5.1.2 et 1.5.1.3)

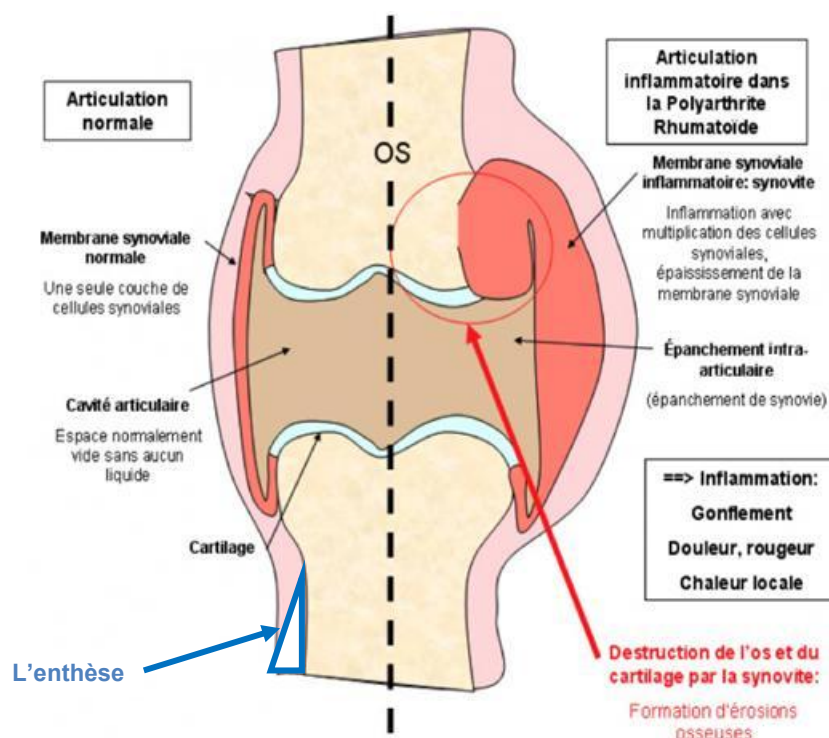


Figure 1 : Schéma comparatif d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans la PR. (http://i-cms.journaldesfemmes.com/image_cms/original/671035-quand-l-inflammation-ne-s-arrete-plus.jpg, 2015)

Le terme de PR est réservé à l'adulte. Avant l'âge de 15 ans, par définition, on utilise le terme d'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Cette dénomination pour l'enfant est justifiée par un aspect clinique et une prise en charge différente même si, certaines formes infantiles, ressemblent beaucoup à la PR et peuvent évoluer à l'âge adulte vers une authentique PR.

1.2 Epidémiologie

L'âge de survenue de la PR est en moyenne de 49 ans (âge identique dans les deux sexes). On parle de PR à début tardif lorsque la maladie débute après 65 ans.

On note une nette prédominance féminine de la maladie avec un sex-ratio de 1 homme pour 4 femmes, cette prédominance féminine s'atténuant dans les formes à début tardif.

La fréquence de la PR dans la population est comprise entre 0,40% et 0,80% variant d'un pays à l'autre avec un gradient nord-sud décroissant en Europe. Ces variations sont expliquées par le terrain génétique de la maladie. On compte actuellement en France 150 000 à 250 000 malades.

Le risque de développer la maladie pour un patient durant sa vie est de 3.6% chez la femme et de 1.7% chez l'homme.

1.3 Etiopathogénie

La PR est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques pour 50 à 60% et des facteurs environnementaux pour 40 à 50%. L'interconnexion de ces différents facteurs explique les formes cliniques variées de la maladie.

1.3.1 Les facteurs génétiques

On constate que 10% des PR sont des formes familiales. L'étude des agrégations familiales a montré que:

- La prévalence de la PR chez les apparentés du premier degré d'une personne atteinte varie de 2 à 12 % (0.40 % dans la population standard, soit 5 à 30 fois plus fréquent)
- Ce risque est de 9%, lorsque l'un des parents et un membre de la fratrie sont atteints, soit 22 fois plus fréquent que dans la population standard.

L'étude de jumeaux a montré un taux de concordance de 12 à 30 % pour les jumeaux monozygotes, alors qu'il varie de 5 à 10 % pour les jumeaux dizygotes du même sexe.

Ces éléments laissaient pressentir l'existence de plusieurs facteurs génétiques.

Vers la fin des années 1980, les techniques de biologie moléculaire ont permis des criblages génomiques poussés et de séquencer des gènes candidats. On a ainsi identifié environ 10 gènes

associés à la susceptibilité de développer une PR familiale (ces résultats ne se retrouvent pas dans les formes sporadiques de PR).

Ces résultats varient selon l'origine géographique des cohortes étudiées (Japon, Hollande, populations caucasiennes, américaines, etc.).

1.3.1.1 Gènes faisant partie du système HLA

Le système HLA est positionné sur le bras court en position 23 du chromosome 6 chez l'homme. On distingue les gènes HLA de classe I, II et III. Cinq loci codent pour la classe II, les plus connus étant les loci DP, DQ, DR (Figure 2).

Dans la population générale, le locus DR possède un très grand polymorphisme. On a dénombré 269 allèles pour DRB1 par chromosome. Chaque individu est quasiment unique vis-à-vis de ce système.

Dans la PR, on constate une prépondérance de certains allèles. En France, 70 % des patients atteints de PR, portent au moins un des allèles suivant HLA DRB1*0401 et *0404,*0101 contre 40 % chez les patients témoins.

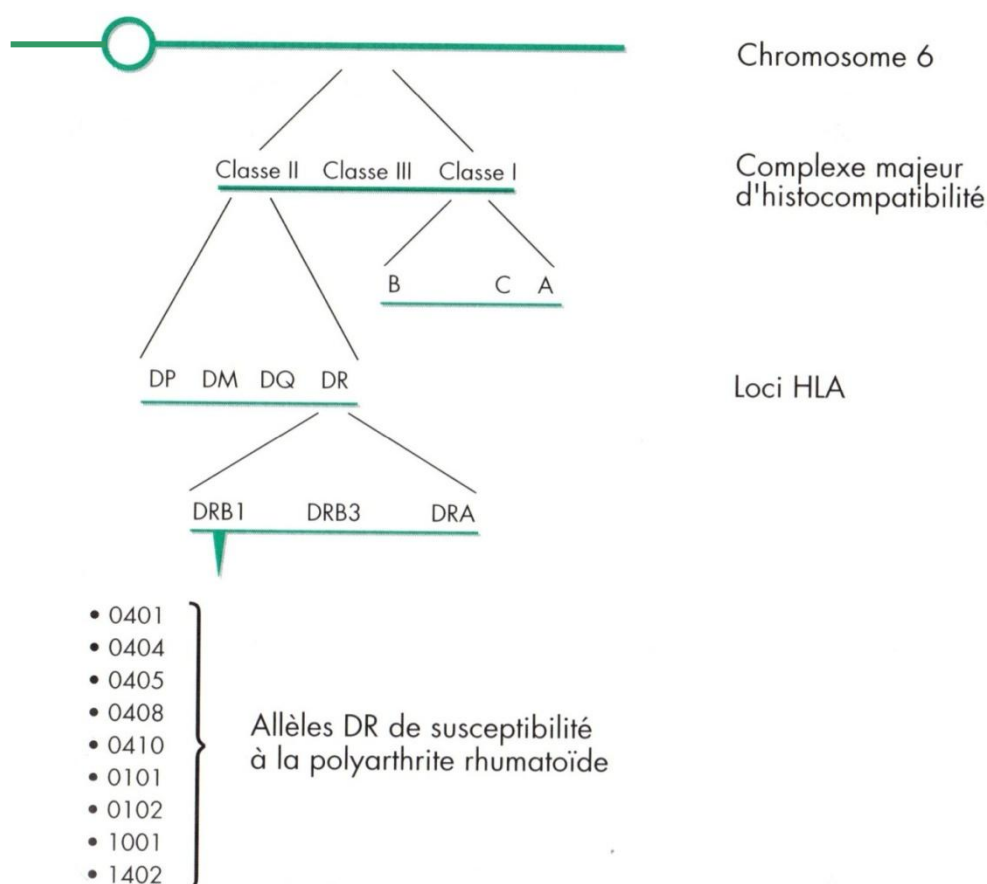


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation du système majeur d'histocompatibilité situé sur le chromosome 6 illustrant la localisation des allèles DR et du locus DRB1.
(Sany, 2003)

Ces gènes codent pour des protéines impliquées au cœur même de l'immunité puisqu'il s'agit des protéines membranaires du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH2) situé en exclusivité sur la cellule présentatrice de l'antigène.

La 3^{ème} région hypervariable de la chaîne β du CMH2 située dans la zone de fixation de l'antigène appelée « poche à peptides » est codée par les allèles prédominant dans la PR vus précédemment. Cette séquence d'acides aminés pourrait jouer un rôle important dans la reconnaissance d'un éventuel antigène déclenchant la maladie, mais reste à démontrer. Cet épitope partagé pourrait également jouer un rôle dans la réponse au traitement (méthotrexate et anti-tumor necrosis factor alpha) (Figure 3).

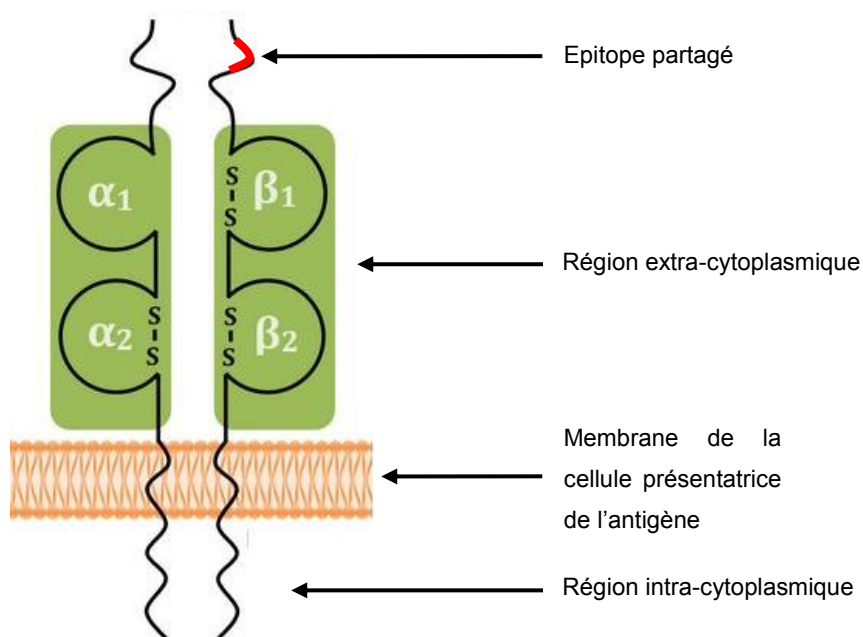


Figure 3 : Représentation de la position de l'épitope partagé sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

(<http://www.cours-pharmacie.com/images/CMH1-CMH2.png>, 2015)

A l'heure actuelle, ces allèles dits à risque n'ont aucun intérêt diagnostique mais leur intérêt réside dans le fait qu'ils seraient des marqueurs prédictifs de sévérité de la maladie ou influenceraient la réponse à une thérapeutique donnée. De nombreuses études recherchent des marqueurs diagnostiques et des marqueurs prédictifs de sévérité soulignant l'importance de l'approche génétique dans une maladie complexe (Sany, 2003).

1.3.1.2 Les gènes ne faisant pas partie du système HLA

Nous ne ferons que citer ceux qui sont pressentis pour jouer un rôle déterminant.

1.3.1.2.1 Gène PTPN22 en 1p13

Il s'agit d'un gène s'exprimant dans les organes lymphoïdes et intervenant dans l'immunité, par le biais d'une protéine tyrosine phosphate non-receptor type 22 (PTPN22), dont le polymorphisme R620W augmente le risque de PR. Ils sont communs au diabète de type 1, au lupus et plus récemment décrites dans les dysthyroïdies auto-immunes. Ces éléments sont en faveur de l'existence de facteurs génétiques communs à différentes maladies auto-immunes.

1.3.1.2.2 Gène STAT4

C'est un facteur de transcription intervenant dans l'activation et la différenciation des lymphocytes TH1.

1.3.1.2.3 Gène PADI4 en 1p36

Ce gène code pour les peptidyl arginine déiminases (PAD). Cette enzyme convertit les résidus d'arginine en citrulline : processus de citrullination. Les épitopes citrullinés sont à l'origine de l'apparition d'auto-anticorps spécifiques de la PR appelés : anti-CCP (*anticyclic citrullinated peptide*) ou ACPA (*anti citrullinated peptide antibodies*). La spécificité de tels anticorps (Ac) pour la PR suggère un rôle important de la citrullination et donc des enzymes PAD dans la physiopathologie de la PR, faisant du gène PAD un des candidats majeurs.

L'ensemble de ces gènes (DRB1, PTPN22, STAT4, PADI4) affecte la qualité de la protéine synthétisée. Toutefois, une possible modification quantitative de la transcription intra-cytoplasmique de la protéine par le biais des *micro ribonucleic acid* (miRNAs) ouvre des perspectives nouvelles sur la compréhension de la maladie (Bottini et al., 2004 ; Onengut-Gumuscu et al., 2004 ; Kyogoku et al., 2004).

1.3.1.3 Approche épigénétique

Les miRNAs ne sont pas traduits en protéines comme les RNA messagers mais régulent ces derniers par le biais d'une structure « miroir ».

Ces miRNAs modulent en quantité la transcription des gènes en protéines, jouant un rôle de rétro contrôle négatif sur la surexpression de certains gènes.

Dans la PR, un excès de production de miRNAs-155 et miRNAs-146a a été observé dans le sang périphérique et dans les synoviocytes des patients. miRNAs-146a agit sur la voie du tumor necrosis factor (TNF) et l'IL-6. Des perspectives thérapeutiques utilisant le miRNAs comme agents thérapeutiques bloqueurs hyper sélectifs de certains gènes sont à l'étude (Berthelot, 2010).

1.3.2 Les facteurs environnementaux

1.3.2.1 Le tabac

Le tabac est un facteur aggravant (dose dépendant) de la PR. Le risque relatif de développer certaines formes cliniques de PR (anti-CCP) est de 36.1% chez des fumeurs ayant un terrain génétique favorisant (homozygotes pour l'épitope partagé) par rapport aux non-fumeurs sans terrain génétique favorisant. Ce risque est plus important pour l'homme que pour la femme et persiste de 10 à 20 ans après l'arrêt du tabagisme (Brière, 2011).

Le tabac aurait un rôle pro-inflammatoire au niveau bronchique et buccal. Il activerait la PAD vue précédemment (cf : 1.3.1.2.3). Cette protéine citrullinée n'étant plus reconnue comme une protéine du soi induirait la formation d'auto anticorps (anticorps anti-CCP).

1.3.2.2 Le microbiome

L'un des facteurs environnementaux les plus intéressants et susceptible d'influencer l'auto-immunité est la communication bidirectionnelle entre l'hôte humain et ses microbiomes oraux et intestinaux.

Le «microbiome» est un terme apparu il y a une dizaine d'années pour désigner l'ensemble des micro-organismes (germes commensaux et pathogènes), leurs génomes et leurs interactions avec l'environnement dans une niche biologique donnée.

Chez l'être humain, la peau, la bouche, les intestins, les poumons, comportent des microbiomes importants. Il existe dans le tube digestif 10 à 20 fois plus de bactéries que de cellules propres à notre organisme. Le séquençage des gènes retrouvés dans les selles d'un individu sain identifie plus de 200 trillions de résidus génétiques bactériens, soit 150 fois plus que le génome humain.

Ce matériel génétique interfère avec nos gènes et notre système immunitaire. On parle de symbiose avec l'hôte humain qui fournit au microbiome des nutriments requis et un environnement adéquat. En échange, les micro-organismes donnent forme au système immunitaire humain avec définition du soi et du non soi dès la naissance.

En étudiant le microbiome de la cavité buccale de la population générale, on identifie plus de 500 germes aérobies et anaérobies et plus particulièrement dans la plaque dentaire en cas de parodontite (maladie du tissu de soutien de la dent). Selon (Armitage, Robertson, 2009), les espèces les plus souvent identifiées sont :

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Prevotella intermedia*
- *Prevotella melaninogenica*.

Porphyromonas gingivalis a été clairement identifiée comme à l'origine de certaines PR. En effet ce germe commensal induit la production d'anticorps chez des patients atteints de PR et ceux-ci dix ans même avant l'apparition de la maladie articulaire. Son action est développée dans le paragraphe suivant. Par contre *Prevotella intermedia* n'a pas encore démontré son rôle mais fait l'objet d'études soutenues.

Différentes études ont déjà suggéré l'existence d'un lien entre les micro-organismes oraux la parodontite et la PR (Scher et al., 2012). Une prévalence accrue de la parodontite et ceci en dépit de l'âge et de la consommation de tabac chez les patients présentant une PR débutante a été décrite. De nombreuses études ont constaté que l'arthrite rhumatoïde débutante était associée à une prévalence accrue de la parodontite. Une corrélation a été établie entre le *Porphyromonas gingivalis* et la gravité de la parodontite.

1.3.2.2.1 Comment *Porphyromonas gingivalis* peut-il induire une PR ?

Porphyromonas gingivalis possède une enzyme, la peptidyle arginine déiminase (PAD), induisant une modification de certaines protéines en substituant des acides aminés citrullinés à la place des acides aminés arginines. Ceci aboutit à la non reconnaissance de ces protéines comme étant une protéine du soi. Il en découle, une production d'anticorps ciblant ces résidus antigéniques citrullinés. Ce processus en se pérennisant induit la maladie par le biais de mécanismes inflammatoires et auto-immuns.

Sur l'ensemble des patients souffrants de PR, dans 70% des cas, ils sont porteurs *anti citrullinated peptide antibodies* (ACPA). La recherche de ces Ac est faite de façon systématique en rhumatologie lors du diagnostic précoce, comme nous le verrons et permettent de classer le patient en PR ACPA positif et PR ACPA négatif.

1.3.2.2.2 La question reste posée de savoir quel est le tissu inducteur de la polyarthrite rhumatoïde?

On sait que l'élévation des protéines inflammatoires (observée par le biais de la vitesse de sédimentation des érythrocytes et de la protéine C réactive) et la présence du facteur rhumatoïde (FR) (cf. 1.5.1.2) ainsi que les ACPA, précèdent de plusieurs années le début de la maladie (étude faite sur sérothèque de patients donneurs de sang), alors même que ces sujets n'étaient pas atteints.

Le microbiome joue un rôle important. Le microbiome oral en a fait la preuve, qu'en est-il du microbiome digestif et pulmonaire ? A ce jour, la question reste encore entière. En outre, la raison pour laquelle l'articulation est le siège principal de cet «orage» inflammatoire reste tout aussi mystérieuse.

1.3.3 Les autres facteurs

1.3.3.1 Les facteurs neuropsychologiques

Cette donnée est encore insuffisamment étudiée. Les formes débutant après un choc émotionnel ou une grande fatigue sont, cependant, bien connues.

1.3.3.2 Les facteurs hormonaux

La nette prédominance féminine de la maladie, la régression de la maladie durant les grossesses et la disparition de la prédominance féminine dans les formes à début tardif de la maladie, illustrent l'influence du facteur hormonal probablement oestrogénique mais dont le mécanisme moléculaire reste à comprendre.

1.4 Aspects cliniques et histologiques de la PR

1.4.1 Aspects cliniques

1.4.1.1 Caractéristiques générales

L'inflammation de la membrane synoviale est à l'origine des manifestations cliniques les plus caractéristiques de la maladie. Douleur, rougeur et gonflement de l'articulation sont les maîtres symptômes de l'inflammation synoviale rhumatoïde.

La douleur a un « horaire inflammatoire », c'est à dire maximum le matin avec un dérouillage matinal qui sera évalué en minutes ou en heures, la douleur diminuant ensuite dans la journée, ce qui est l'inverse des rhumatismes dégénératifs comme l'arthrose où la douleur apparaît seulement en fin de journée à la fatigue. Il existe aussi dans la PR des réveils nocturnes dus à la douleur plus ou moins fréquents.

L'atteinte concerne souvent d'emblée plusieurs articulations. Le début peut être aigu ; parfois il est progressif, étalé sur plusieurs années et le diagnostic est alors plus difficile. Dans environ 5 % des cas, le début se fait par une mono-arthrite, du genou, du poignet ou de l'épaule, la maladie pouvant rester mono-articulaire pendant plusieurs mois, dans ce cas, seule une biopsie synoviale permet alors le diagnostic.

L'atteinte articulaire est de façon caractéristique bilatérale et symétrique et concerne surtout les petites articulations des mains, poignets, pieds : les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) et métatarso-phalangiennes (MTP) ainsi que les articulations inter-phalangiennes proximales (IPP) qui sont plus souvent atteintes que les articulations inter phalangiennes distales (IPD) (Figure 4).

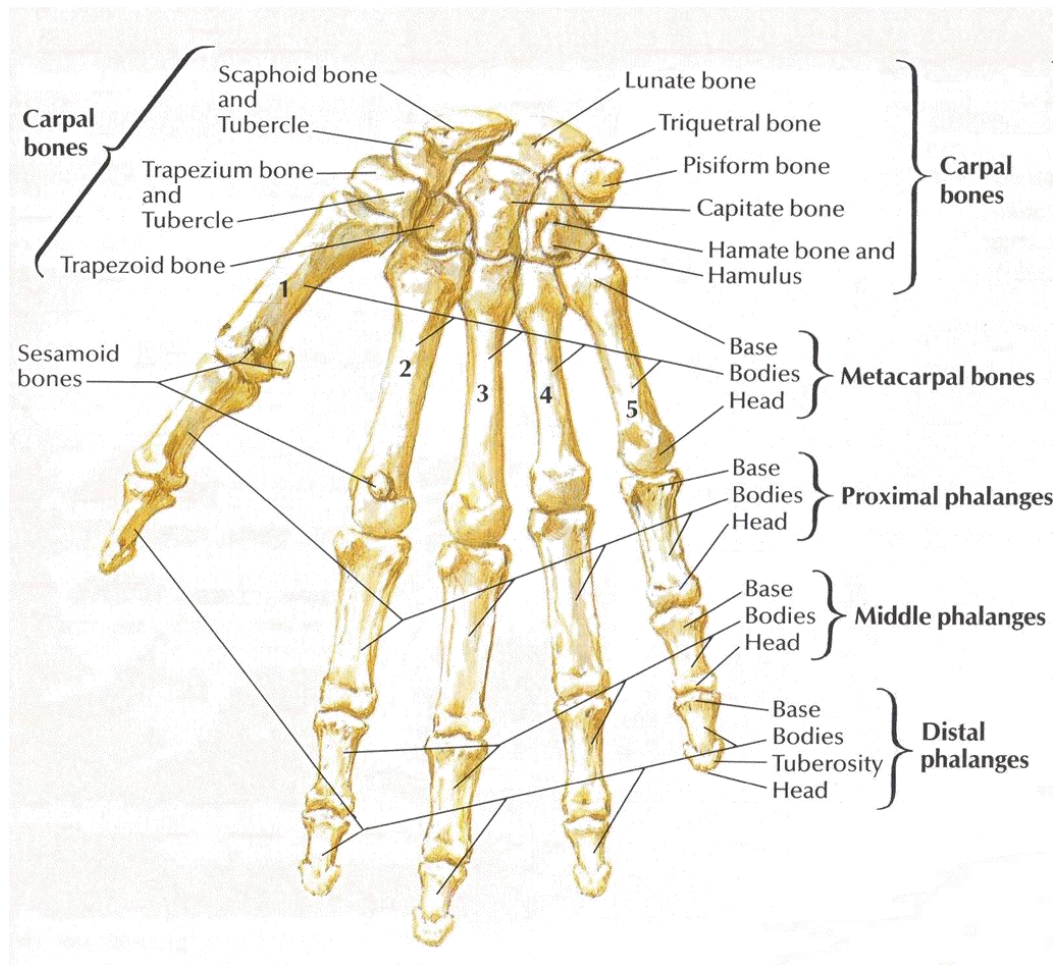


Figure 4 : Représentation des os de la main droite en face palmaire.
(Netter, 2014)

1.4.1.2 Le Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Le calcul du DAS 28 est un score d'activité de la maladie établi à partir de 28 articulations.

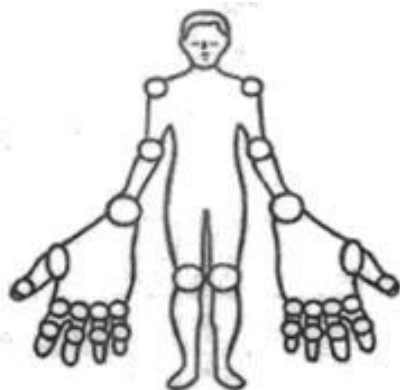
Il est établi par une formule mathématique qui comprend les critères suivants (Figure 5):

1. Nombre d'articulations douloureuses à la pression définies sur le schéma ci-joint.
2. Nombre d'articulations gonflées selon le même schéma.
3. Valeur de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) exprimée en minute et à la première heure.
4. Évaluation par le patient de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur exprimée en minutes.

Ces scores vont être comparés dans le temps afin de suivre l'évolution de la maladie et de déterminer si le traitement est efficace ou non à l'aide du Tableau I.

Patient _____ Date : _____

Articulations douloureuses



① Nombres : _____

③ VS (en min à la première heure) : _____

④ Evaluation de la douleur :

Peu
douloureux

Très
douloureux



EVA _____

$$\begin{aligned}
 & 0,56 \times \sqrt{\text{①}} + 0,28 \times \sqrt{\text{②}} \\
 & + 0,70 \times \ln(\text{③}) + 0,014 \times (\text{④}) \\
 & = \text{ } \cdot \text{ } \quad \text{DAS 28}
 \end{aligned}$$

Figure 5 : Fiche de suivi de l'activité de la maladie selon les critères du DAS 28.
(<http://www.dr-guenter.de/images/3r52img1b.jpg>, 2015)

Tableau I : Interprétation de l'évolution du DAS 28 entre deux consultations.

Ecart entre DAS 28 actuel et précédent	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
DAS 28 actuel			
≤ 3,2 inactif	Bonne réponse	Réponse moyenne	Pas de réponse
> 3,2 ≤ 5,1 activité moyenne	Réponse moyenne	Réponse moyenne	Pas de réponse
> 5,1 forte activité	Réponse moyenne	Pas de réponse	Pas de réponse

1.4.1.3 Les localisations articulaires et ténosynoviales de la PR

Un certain nombre de déformations peuvent survenir au niveau des mains, des genoux, du rachis, voici leurs descriptions.

1.4.1.3.1 Au niveau des mains

L'inflammation des gaines synoviales des tendons et des articulations (Figure 6) provoque des déformations qui peuvent être très invalidantes (Figure 7).

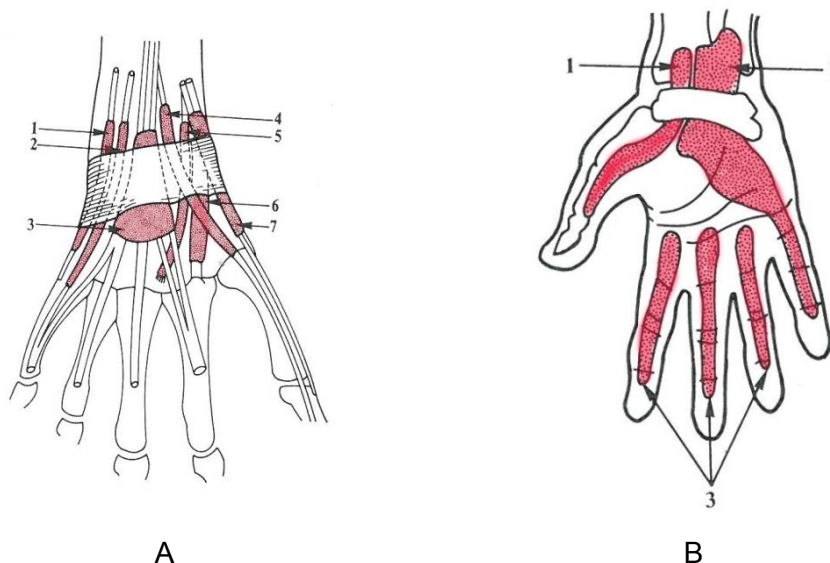
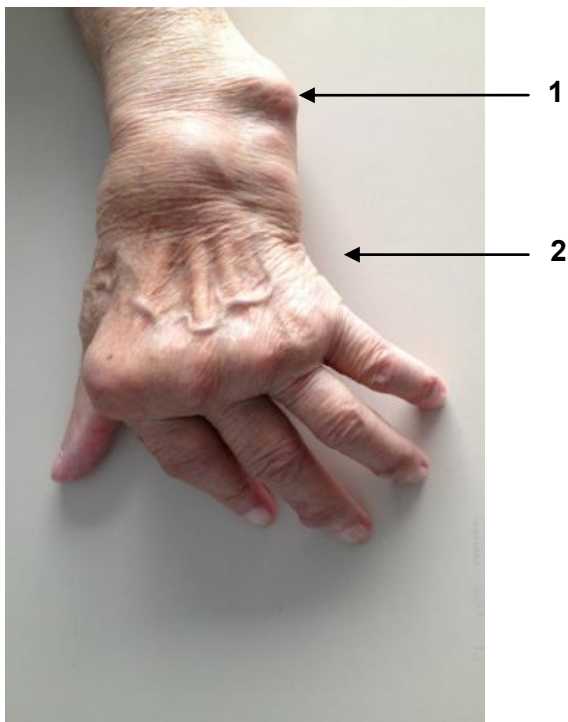
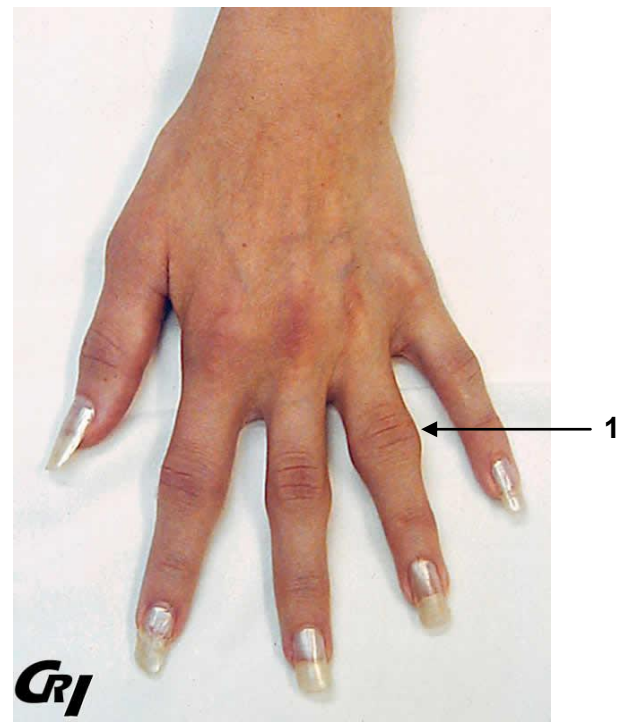


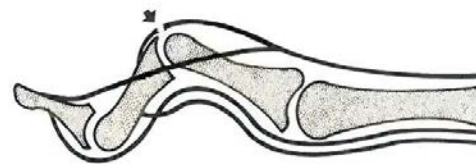
Figure 6 : Schéma représentant les gaines des tendons des doigts de la main.
A : Face dorsale du poignet. Les numéros 1 à 7 représentent les gaines des extenseurs des doigts.
B : Face palmaire. Les numéros 1 à 3 représentent les gaines des fléchisseurs des doigts.
(de Sèze, Ryckewaert, 1954)



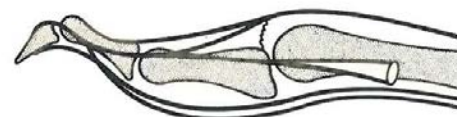
A



B



Déformation en boutonnière : 5ème doigt



Déformation en col de cygne : 4ème doigt

C

Figure 7 : Différentes atteintes des gaines des tendons de la main.

A : Atteinte des gaines des tendons extenseurs et fléchisseurs des doigts. Le numéro 1 montre l'aspect en dos de chameau de la main et du poignet. Le numéro 2 montre l'aspect en coup de vent cubital de l'ensemble des doigts.

B : Atteinte débutante de la PR. Le numéro 1 montre le gonflement de l'articulation interphalangienne proximale du 4^{ème} doigt.

C : Destruction des tendons extenseurs et fléchisseurs par l'atteinte inflammatoire des gaines synoviales. (Club Rhumatismes et Inflammations, 2015 ; de Sèze, Ryckewaert, 1954)

L'aspect en dos de chameau de la main et du poignet est dû à un volumineux pannus synovial des gaines des tendons extenseurs des doigts et des MCP dans leur ensemble. Le point de départ du coup de vent cubital de l'ensemble des doigts se situe au niveau du poignet du fait du déséquilibre des tendons. Il faudra donc bien stabiliser le poignet dès le début de l'affection par des orthèses appropriées pour éviter cette déformation (Figure 7 A).



Figure 8 : Flexion de l'articulation métacarpo-phalangienne.
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

Cette flexion de l'articulation conduit à un chevauchement du 4^{ème} et 5^{ème} doigt à droite (Figure 8).

Toutes ces déformations peuvent être très handicapantes pour les personnes atteintes de PR. Il est donc très important de prendre en charge le plus tôt possible ces patients.

1.4.1.3.2 Au niveau du genou

Les déformations au niveau du genou peuvent être importantes. Pour soulager le patient il est parfois nécessaire de pratiquer une ponction évacuatrice du liquide ou une infiltration de dérivés cortisonés (Figure 9).



Figure 9 : Epanchement synovial du genou nécessitant une ponction évacuatrice et une infiltration de dérivés cortisonés.

1.4.1.3.3 Au niveau du pied

Les déformations au niveau du pied peuvent être multiples. Certaines peuvent nécessiter le port d'orthèse pour soulager le patient.

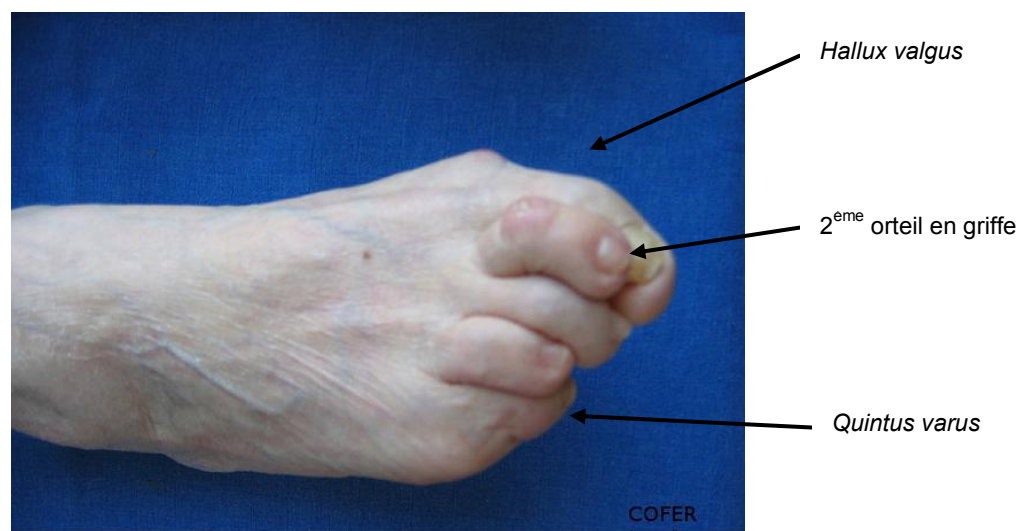


Figure 10 : Pied rhumatoïde avec *Hallux valgus*, *Quintus varus* et 2^{ème} orteil en griffe.

1.4.1.3.4 Au niveau du rachis

Les articulations du rachis ne sont **jamais** atteintes sauf l'articulation cervicale C1C2 atlido-axoïdienne (Figure 11) en raison de la présence d'un ligament à ce niveau susceptible d'être concerné par la synovite rhumatoïde.

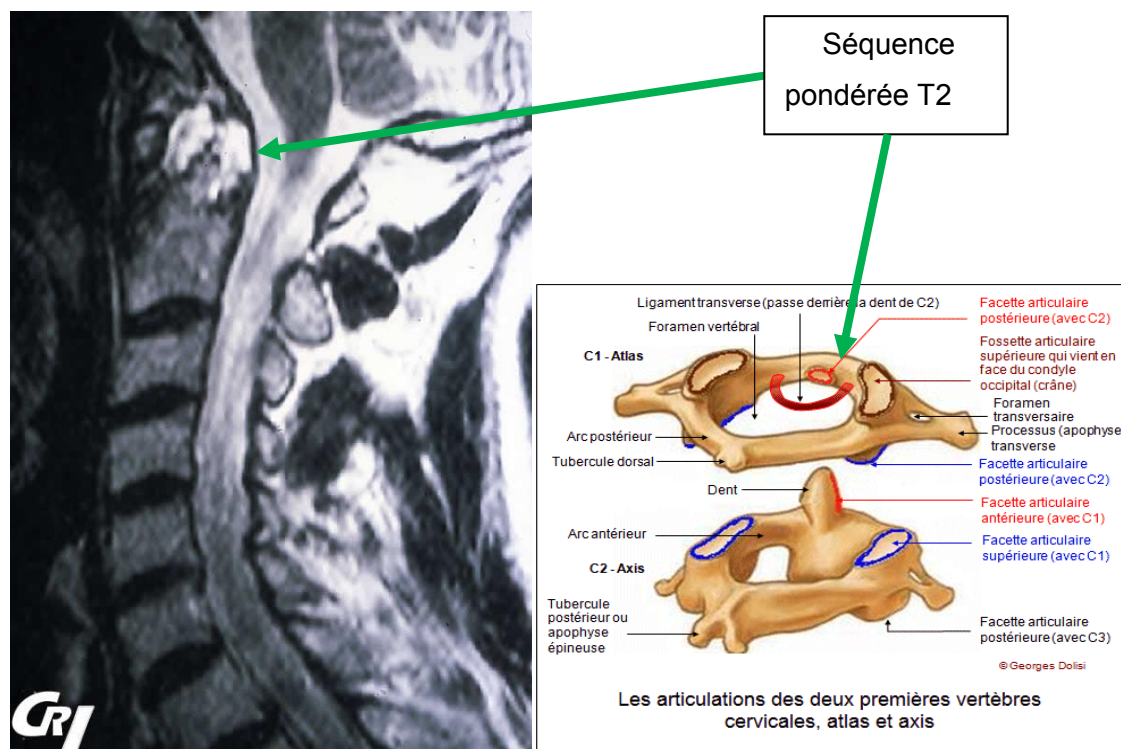


Figure 11 : Rachis cervical en IRM : lésion en hypersignal périodontoïdienne.
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015).

1.4.1.4 Les localisations extra articulaires

La PR est une maladie d'organe avec atteinte de la membrane synoviale des articulations (synovites : *pannus*) et des gaines des tendons (ténosynovites) comme nous venons de le décrire. Elle est aussi une maladie de système par le biais des complexes immuns circulants et du facteur rhumatoïde qui sont à l'origine des localisations extra articulaires que nous allons développer.

Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) est le syndrome le plus fréquemment rencontré. Les autres localisations extra-articulaires sont rencontrées plus rarement et sont plutôt présentes dans les formes sévères de la maladie avec positivité des facteurs rhumatoïdes ou des ACPA et plutôt chez l'homme.

1.4.1.4.1 Le syndrome sec ou syndrome de Gougerot Sjögren

Il existe des SGS primaires, qui sont une entité particulière ou des SGS secondaires c'est-à-dire associés à des maladies auto-immunes (lupus, PR). Le SGS est associé à 20-30% des PR. Il est dans ses formes secondaires moins grave que dans les formes primaires (pas de dégénérescence lymphomateuse). Il s'agit habituellement d'une sécheresse des glandes salivaires (xérostomie) et lacrymales (xérophtalmie).

1.4.1.4.1.1 La xérostomie

Elle se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle oblige le patient à la prise répétée de gorgées de liquide lors des

repas, et même parfois la nuit. Cette xérostomie est parfois douloureuse, responsable de brûlures buccales et de glossodynies (douleur au niveau de la langue) et de sécheresse pharyngée.

La mise en évidence de l'infiltration lympho-plasmocytaire en amas dans les glandes salivaires par la biopsie des glandes salivaires accessoires (de la muqueuse jugale) est une caractéristique essentielle du SGS et très sensible (présent au stade initial).

Ce degré d'infiltration est évalué selon la classification de Chisholm et Mason modifiée par Greenspan. Cette classification comprend 4 stades:

- le *stade 0* est une absence totale d'infiltrat lymphocytaire.
- le *stade I* correspond à un infiltrat léger.
- le *stade II* à un infiltrat un peu plus important, mais comportant moins de 50 cellules lymphocytaires par 4 mm² de tissu glandulaire.
- le *stade III* correspond à un foyer de plus 50 lymphocytes par 4 mm².
- le *stade IV*, l'infiltration est encore plus importante, réalisant plus d'un foyer de 50 cellules par 4 mm² (Figure 12).

Seuls les stades III et IV sont très caractéristiques de la maladie et constituent un critère majeur du diagnostic.

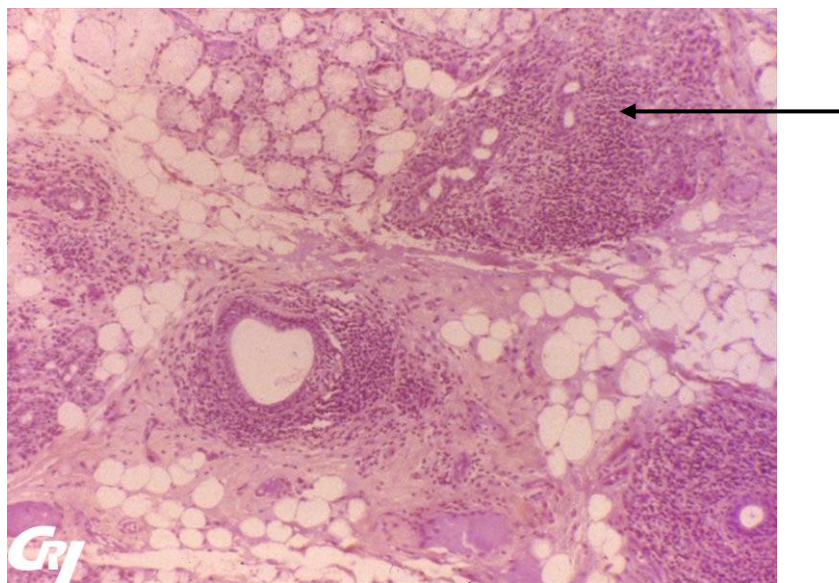


Figure 12 : Coupe d'une glande salivaire d'un patient souffrant de xérostomie. La flèche montre l'infiltrat lymphocytaire nodulaire en amas (>50 cellules) type grade IV de Chisholm et Mason.
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015).

1.4.1.4.1.2 La xérophtalmie

Le patient se plaint d'une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, puis de photophobie, de brûlures ophtalmiques. Pour caractériser la xérophtalmie on peut réaliser deux tests : le test de Schirmer (Figure 13) et le test au rose Bengale (Figure 14).



Figure 13 : Le test de Schirmer.

Le test est considéré comme pathologique si la zone des bandelettes de buvard humidifiée par les larmes (sans anesthésie) est inférieure à 5 mm (après 5 minutes).
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

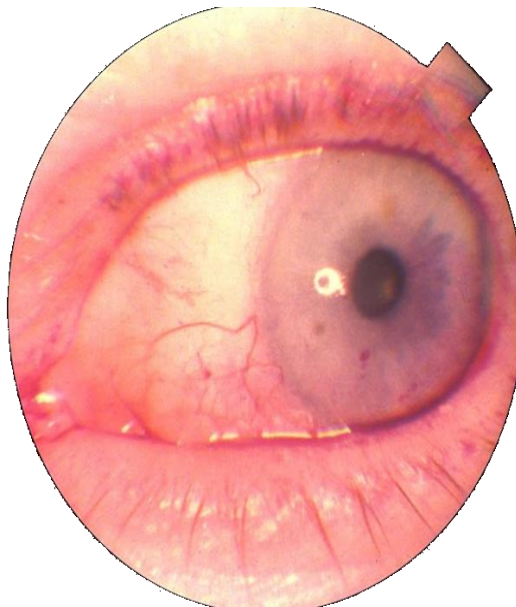


Figure 14 : Le test au rose Bengale.

Le rose Bengale est un colorant qui se fixe sur les zones dévitalisées de l'épithélium cornéen et conjonctival. Ainsi, il permet de révéler les zones lésées par la sécheresse. On parle de kératoconjonctivite sèche.
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

1.4.1.4.2 Les nodules rhumatoïdes

Ils sont présents chez 10 à 30% des patients dans les formes anciennes car ils sont rarement inauguraux. Ils sont localisés à la face d'extension des avant-bras près des coudes (Figure 15 A) ou au niveau de l'olécrane dans la bourse séreuse rétro-olécranienne, le long du tendon d'Achille (Figure 15 B), plus rarement au niveau des mains où ils sont multiples et de petite taille. L'olécrane est l'épiphyse proximale du cubitus.



A



B

Figure 15 : Photographies de nodules rhumatoïdes

A : Les flèches montrent deux nodules rhumatoïdes au niveau de la face d'extension de l'avant bras d'un patient de sexe masculin et d'anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) positif dont la PR évolue depuis plus de vingt ans.

**B : Les flèches montrent des nodules rhumatoïdes en regard du tendon d'Achille.
(Touba, 2014 ; Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)**

Des nodules rhumatoïdes viscéraux ont été décrits : poumon, œil, myocarde.

Les signes histologiques sont caractéristiques :

- zone centrale de nécrose fibrinoïde (Figure 16 A)
- entourée d'une bordure palissadique d'histiocytes (Figure 16 B)
- et d'un tissu conjonctif infiltré de plasmocytes et de lymphocytes (Figure 16 C)

Ce sont des nodosités arrondies dont la taille varie allant d'un pois à la taille d'une noix, fermes et indolores, mobiles sous la peau. Ils peuvent s'ulcérer par micro traumatismes et s'infecter notamment au niveau des coudes.

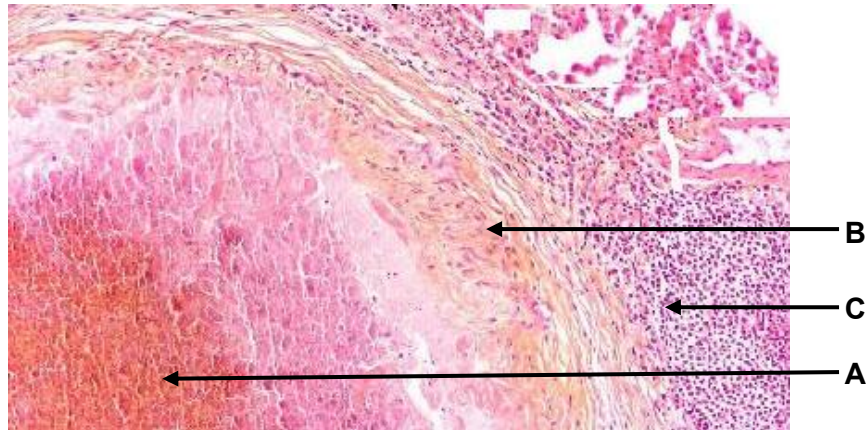


Figure 16 : Coupe histologique d'un nodule rhumatoïde.
(<http://www.respir.com/doc/abonne/base/NoduleFibroHyalin.asp>, 2015)

1.4.1.4.3 Les adénopathies et la splénomégalie

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Elles sont surtout palpées aux aisselles, aux gouttières sus-épitrochléennes et aux aines. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathies dysimmunitaires sans aucun signe de malignité.

Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambe, elle définit alors le syndrome de Felty (rare : moins de 1% de l'ensemble des PR).

1.4.1.4.4 Les manifestations pleuro-pulmonaires

- La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente : 5 à 20% des cas selon les auteurs. La radiographie montre des opacités réticulo-nodulaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent le suivi de cette fibrose. Elles témoignent d'un syndrome restrictif avec diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone. Le lavage broncho-alvéolaire montre une augmentation des cellules de type polynucléaires et lymphocytes.

- Les nodules rhumatoïdes peuvent être découverts à la radiographie dans le parenchyme pulmonaire. Les difficultés de diagnostic avec une pathologie tumorale ou tuberculeuse justifient parfois la réalisation d'une biopsie. Associés à une silicose, ils définissent le syndrome de Caplan-Colinet.

- La pleurésie exsudative (1% des cas) est souvent unilatérale. L'épanchement est rarement très abondant, se manifestant par une douleur thoracique latérale basse, une toux et une dyspnée. L'épanchement est jaune clair, riche en facteurs rhumatoïdes, pauvre en glucose. Elle guérit le plus souvent en moins de 3 mois, spontanément ou sous l'effet d'un traitement corticoïde.

1.4.1.4.5 Les manifestations cardiaques

La péricardite est habituellement asymptomatique et peu abondante. Les troubles de la conduction et les lésions valvulaires sont exceptionnels.

1.4.1.4.6 Les vascularites

Elles sont rencontrées dans les formes graves dites « malignes » de la PR. Il s'agit d'inflammations des artères de petit calibre et des artérioles en particulier à destination des muscles et des nerfs.

La forme anatomique la plus grave étant l'artérite nécrosante avec infiltrat lympho-plasmocytaire de l'*adventice* et de la média des vaisseaux. Ce qui provoque selon l'artère concernée des micro-infarctus digitaux ou des ulcères cutanés (Figure 17) ou, s'il s'agit de *vasa nervorum* (vaisseaux nourricier des nerfs), des mono ou multinévrites sensitivo-motrices.

Il existe des vascularites de formes anatomiques plus fréquentes et latentes comme l'artérite subaigüe non nécrosante ou l'endartérite fibreuse qui sont caractérisées par l'absence d'infiltration lympho-plasmocytaire et de nécrose avec un simple épaissement de l'*intima*.



Figure 17 : Vascularite rhumatoïde systémique avec purpura nécrotique à tendance extensive et multinévrite avec atteinte du nerf sciatique poplitée externe (pied tombant du côté gauche).
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

1.4.1.4.7 Autres manifestations extra-articulaires

Ces manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de cette affection. On peut citer comme exemple :

- syndrome de Raynaud (5 à 10% des cas) qui est un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains).
- amylose secondaire : complication tardive des PR très inflammatoires.
- pathologie oculaires : sclérite et scléromalacie perforante qui sont exceptionnelles.

Le Tableau II résume l'ensemble des différentes atteintes extra-articulaires.

Tableau II: Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde.
(Sany, 2003)

Systèmes concernés	Pathologies associées à une PR
Organes hématopoïétiques	Anémie : 20 à 30% Hyperplaquettose : 12 à 33% Adénopathies : 30 à 70% Splénomégalie : 6,5%
Muscles	Amyotrophie* Myosite* Atteinte d'origine médicamenteuse*
Poumon	Pleurésie 2 à 5 % Pneumopathie interstitielle diffuse : 1 à 5% Nodules rhumatoïdes pulmonaires : 0,4% Syndrome de Caplan-Colinet* Bronchiolite (parfois médicamenteuse)* Bronchectasies : 25 à 34 %
Cœur et vaisseaux	Péricardite : 2 à 10% Lésions valvulaires spécifiques : 3% Trouble de la conduction* Vascularite : 1%
Système nerveux	Névrites d'origine ischémique : 1% Névrites sensitives distales* Neuropathie par compression juxta-articulaire *
Œil	Syndrome de Goujerot Sjögren : 21% Sclérites ou épisclérites : 2 à 5 %
Tissus indifférenciés	Amylose 5%
Signes généraux	Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement très fréquent

* Non quantifié car rare

1.4.2 Aspects histologiques

1.4.2.1 Description de la membrane synoviale saine

La membrane synoviale est une fine membrane qui repose sur la capsule articulaire. Elle est formée d'un tissu conjonctif lâche avec quelques vaisseaux et une couche bordante de synoviocytes organisée en une seule assise cellulaire (Figure 18).

Les synoviocytes sont de deux types :

- des synoviocytes de type macrophagique viennent du sang et ont pour rôle de débarrasser l'articulation de ses débris
- des synoviocytes de type fibroblastique produisant le liquide synovial qui apporte les nutriments au cartilage

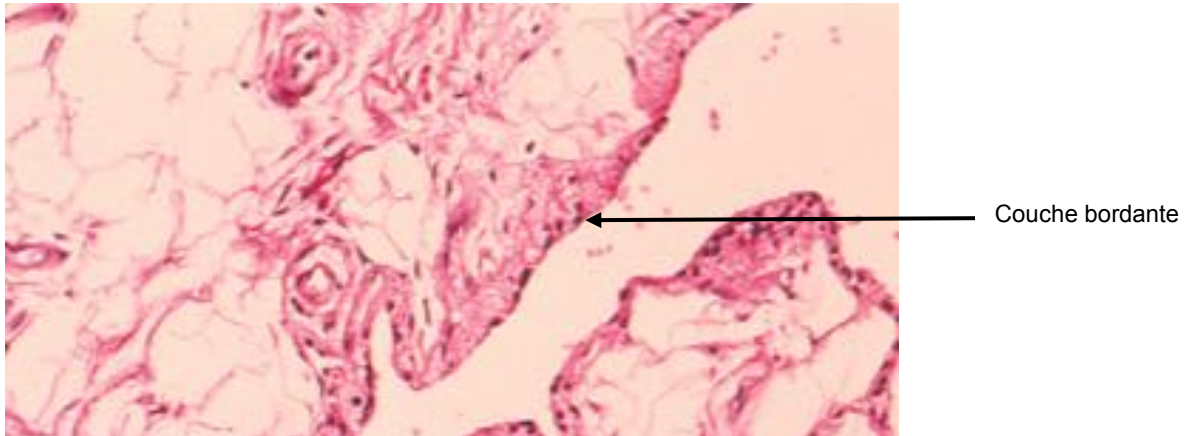


Figure 18 : Coupe d'une membrane synoviale normale : présence d'une couche bordante unicellulaire de synoviocytes.
(Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

1.4.2.2 Le *Pannus synovial rhumatoïde*

Au niveau de la couche bordante on note une hyperplasie avec une multiplication des synoviocytes macrophagiques et synoviocytes fibroblastiques (FLS) avec formation de 5 à 6 couches cellulaires.

Au niveau de l'*intima* (structure immédiatement sous-jacente à la couche bordante) on note une forte angiogénèse conditionnant l'arrivée de cellules immunocompétentes. Il s'agit surtout des cellules dendritiques (exprimant la molécule CD21), des lymphocytes B (exprimant la molécule CD20) et des lymphocytes T (exprimant la molécule CD3) (Figure 19).

Ces différentes cellules immunocompétentes s'organisent en tissu lymphoïde donnant à la membrane synoviale un authentique aspect de tissu lymphoïde.

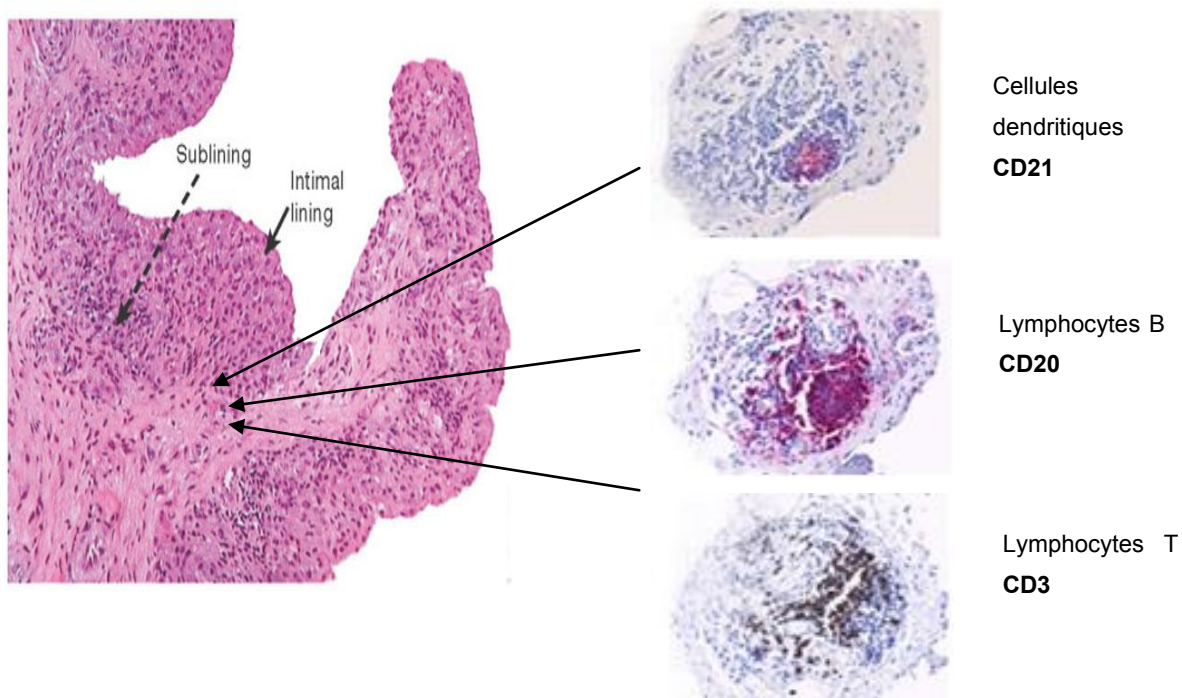


Figure 19 : Coupe histologique d'un *pannus synovial* avec présence de LB, LT, cellules dendritiques caractérisés respectivement par leurs marquages monoclonales anti CD20, CD3, CD21. (Firestein, 2003)

1.5 Examens biologiques

En pratique courante la biologie est le premier examen à réaliser pour le diagnostic et le suivi de la maladie. La biologie sanguine est l'examen phare dans cette affection, alors que l'analyse du liquide synovial articulaire n'intervient que pour un diagnostic différentiel.

1.5.1 Examens sanguins

1.5.1.1 Le syndrome inflammatoire

La PR s'accompagne dans 90% des cas d'un syndrome inflammatoire visible par une biologie avec augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) et de la protéine C réactive (CRP). Dans 10% des cas le syndrome biologique inflammatoire n'existe pas mais cela n'exclut en rien le diagnostic. Les tests inflammatoires permettent de suivre l'évolution de la maladie et les réponses aux traitements (Sany, 2003).

L'inflammation peut être à l'origine d'une anémie normo ou hypochrome hyposidérémique, d'une hypertrombocytose et d'une augmentation des α_2 globulines à l'électrophorèse des protéines sériques.

1.5.1.2 Le facteur rhumatoïde

En 1940, Waaler décrit le facteur rhumatoïde (FR) en constatant que le sang de certains patients atteints de PR réagissait avec les globules rouges (GR) de mouton sensibilisés par

un sérum de lapin anti GR de mouton. En 1948, Rose confirme cette découverte (Humbel, 2009).

Ce facteur rhumatoïde est une famille hétérogène d'auto-anticorps qui est essentiellement de nature immunoglobuline M (IgM), plus rarement de type IgA ou IgG. Il est dirigé contre le fragment constant (Fc) d'une IgG. On parle donc d'IgM anti-IgG (Figure 20 A).

Le test ELISA détecte l'ensemble des facteurs rhumatoïdes (IgG, IgM, IgA) alors que les tests d'agglutination de Waaler Rose ne détectent que les facteurs rhumatoïdes de type IgM.

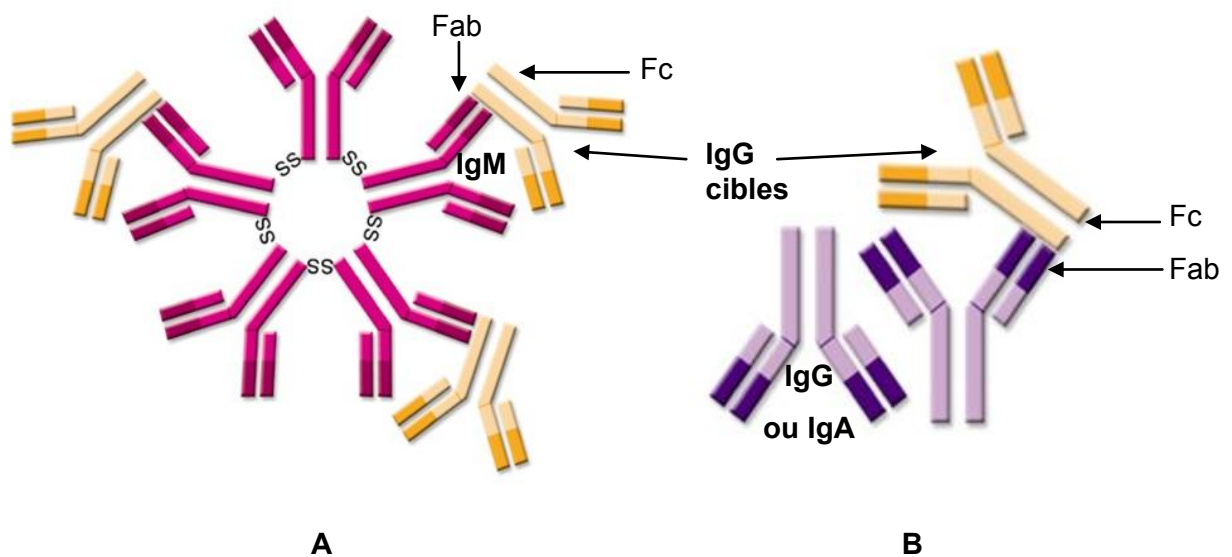


Figure 20 : Représentation des différents types de facteurs rhumatoïdes. (Miossec, 2015)

Ce FR n'est pas spécifique de la PR mais se rencontre au cours d'affections diverses : lupus érythémateux disséminé (25 à 40%), endocardite d'Osler (30 à 50%), leishmaniose (90%), infections virales (14 à 17%), etc. Il est retrouvé également chez des sujets sains dans 5% des cas. Enfin 20 à 30% des PR sont et resteront FR négative (PR séronégatives).

1.5.1.3 Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) ou anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA)

Depuis l'an 2000, la mise à disposition d'un test simple ELISA permettant de doser les ACPA, a modifié considérablement le diagnostic de la PR.

Des ACPA dirigés contre cinq protéines citrulinées distincts ont été détectés par cette technique: deux peptides dérivant du fibrinogène, un de la vimentine, un de l'alpha -énolase et un de la flaggrine.

La citrullination de ces protéines par des mécanismes divers dont l'action de certaines bactéries comme *Prophyromonas gingivalis* les rend étrangères à notre système immunitaire et induit une réponse auto immune avec la production d'Ac de type IgG et IgA par rupture de la tolérance aux résidus citrullinés.

1.5.1.3.1 La sensibilité des ACPA

La sensibilité croissante des différents tests nommés : CCP1, CCP2, CCP3, permet aux tests de dernière génération (CCP3) de détecter la présence d'ACPA dans 70% des PR.

On constate que 20 à 30% de PR négatives pour le FR sont positives pour les ACPA (Avouac, et al., 2006). Ainsi le test CCP3 est plus sensible et donc plus intéressant en clinique que la recherche du FR.

1.5.1.3.2 La spécificité des ACPA

Les ACPA sont spécifiques de la PR mais ils sont aussi retrouvés dans d'autres affections comme la tuberculose pulmonaire, cependant à des taux moindres que dans la PR (37%) (Kakumanu, et al., 2008).

Cette spécificité est très utile pour les patients présentant un rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié (RIDI), car elle contribue aussi à la prise en charge précoce.

Si les RIDI avec ACPA positif ont une forte probabilité d'être des PR, ils ont aussi un pronostic plus sévère en terme d'atteinte structurale articulaire caractérisée, en particulier, par la survenue d'érosion articulaire. Ils sont aussi plus souvent associés à d'autres facteurs de gravité comme la présence de l'épitope partagé.

La recherche des ACPA, en pratique clinique est devenue, pour ces raisons, en 10 ans, un outil indispensable au diagnostic initial de PR. De plus, elle contribue à la compréhension des mécanismes de la maladie. Le rôle des bactéries disposant d'enzymes de citrullination : peptidyl-dearginases (PAD), déjà pressenti, est conforté (van de Stadt et al., 2011).

D'autres dosages sériques peuvent être demandés dans la phase diagnostique ou dans le suivi de la maladie pour le diagnostic différentiel ou pour l'évaluation de l'activité de la maladie ainsi que des effets secondaires éventuels des traitements mais ne seront pas développés ici.

1.5.2 Examen du liquide synovial articulaire

Le liquide synovial est de type inflammatoire : riche en protéines et en cellules (plus de 2000 éléments par mm³) associant une majorité de cellules polynucléaires et une minorité de lymphocytes. L'analyse du liquide synovial permet surtout d'éliminer d'autres diagnostics tels que l'arthrite septique pour les formes de PR à début mono articulaire ou la crise de goutte.

Enfin, si le liquide synovial de la PR ne présente pas de bactéries vivantes, on y a néanmoins retrouvé des traces de génomes microbiens. Déjà 78 espèces différentes ont été identifiées. Ces génomes microbiens sont aussi retrouvés dans les arthrites réactionnelles ou les arthrites indifférenciées. La signification de la présence de ces génomes dans le liquide articulaire des malades n'a pas trouvé encore d'explication.

1.6 Examens d'imageries médicales

Si la biologie est l'examen de base, l'imagerie médicale apporte elle aussi un complément important au diagnostic.

1.6.1 La radiographie

La recherche d'érosions au niveau de la jonction ostéo-chondrale d'une articulation en radiologie est un élément essentiel dans la démarche diagnostique d'une PR, leur présence permet de porter le diagnostic de PR, et d'éliminer d'autres pathologies. La radiographie reste l'examen de base à pratiquer devant toute arthrite débutante.

Cependant, si ces érosions sont très spécifiques de la PR, elles sont d'apparition tardive, c'est pourquoi d'autres examens plus sensibles à des stades précoces sont utilisés en complément de la radiographie lorsqu'elle est négative. Nous développerons ultérieurement l'échographie et l'IRM.

La sensibilité de la radiographie est de 10 à 30%, sa spécificité est de 70 à 90%.

Les incidences radiographiques à demander sont : un cliché des deux mains et des deux poignets de face et profil et des deux pieds de face et de trois quarts, à renouveler une fois par an pour le suivi de la maladie.

A un stade «pré-érosif» on peut observer :

- Un gonflement des parties molles au niveau des articulations inflammatoires.
- Une déminéralisation en bande juxta articulaire.

Au stade d'érosions constituées (Figure 21) on note :

- la présence de géodes au niveau de la jonction ostéo-chondrale, zone de réflexion du pannus synovial.
- Le pincement de l'interligne articulaire.



Figure 21 : Radiographie révélant la présence d'érosions pathognomoniques de la maladie. Les flèches montrent le lieu de l'érosion et où l'aspect grignoté de l'articulation est très marqué. (Club Rhumatismes et Inflammations, 2015)

Le Score radiologique de Sharp modifié par Van der Heijde est un score global associant les scores d'érosions et de pincements articulaires. Les érosions sont notées de 0 à 5. Les pincements sont notés de 0 à 4. La mesure se fait sur chaque articulation selon la Figure 22.

Ce score est surtout utilisé lors des essais thérapeutiques pour évaluer les effets structuraux (réduction de la vitesse de progression radiographique) des traitements de fond testés.

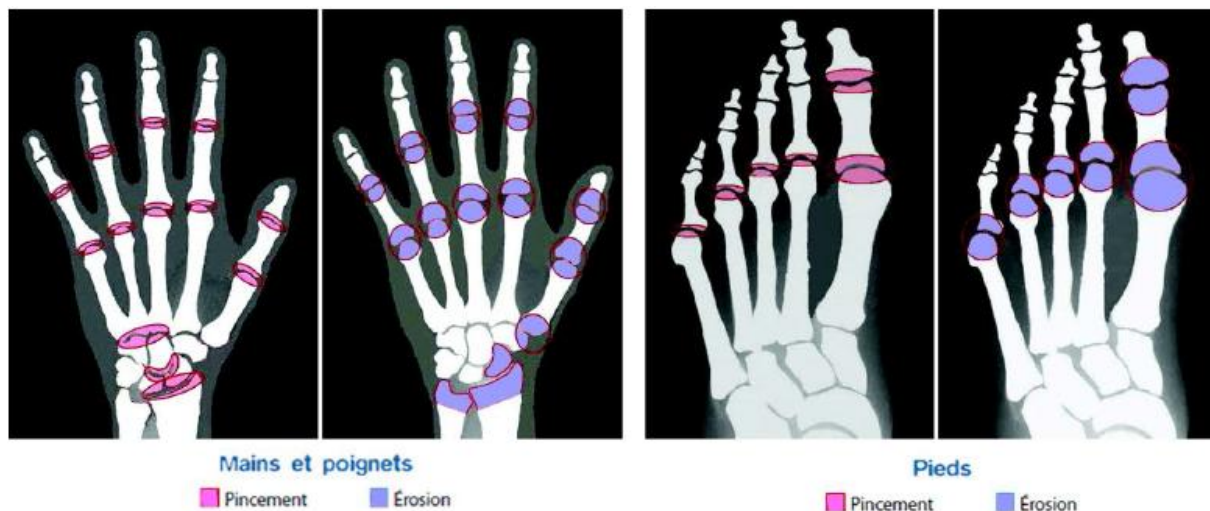


Figure 22 : Localisation des érosions et des pincements utilisés dans le test de Sharp.

1.6.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les techniques d'IRM se développent. Elles permettent d'explorer le compartiment osseux et notamment l'œdème et évaluent l'atteinte synoviale et ténosynoviale avec une grande précocité avant même les premiers signes radiographiques. De ce fait, l'IRM permet, dans un certain nombre de cas, de porter un diagnostic plus précocement que ne le permettrait la radiographie standard et donc de traiter aussi plus précocement le patient. Dans certaines formes à début mono articulaire et en l'absence de biologie spécifique, elle permet, à elle seule, de faire le diagnostic.

L'examen IRM à réaliser est celui des mains et des poignets en incidence axiale et coronale. Le changement de séquence correspond à une modification des paramètres d'acquisition de l'appareil ce qui permet de différencier les tissus.

On réalise donc :

- Une séquence T1 axiale et coronale pour détecter des érosions (Figure 23 A).
- Une séquence T2 coronale pour la recherche d'œdèmes intra-osseux (lésions pré-érosives) (Figure 23 B).

- Une séquence T1 avec injection de gadolinium axiale et coronale pour la recherche de synovites, de lésions hyper-vasculaires (Figure 23 C).

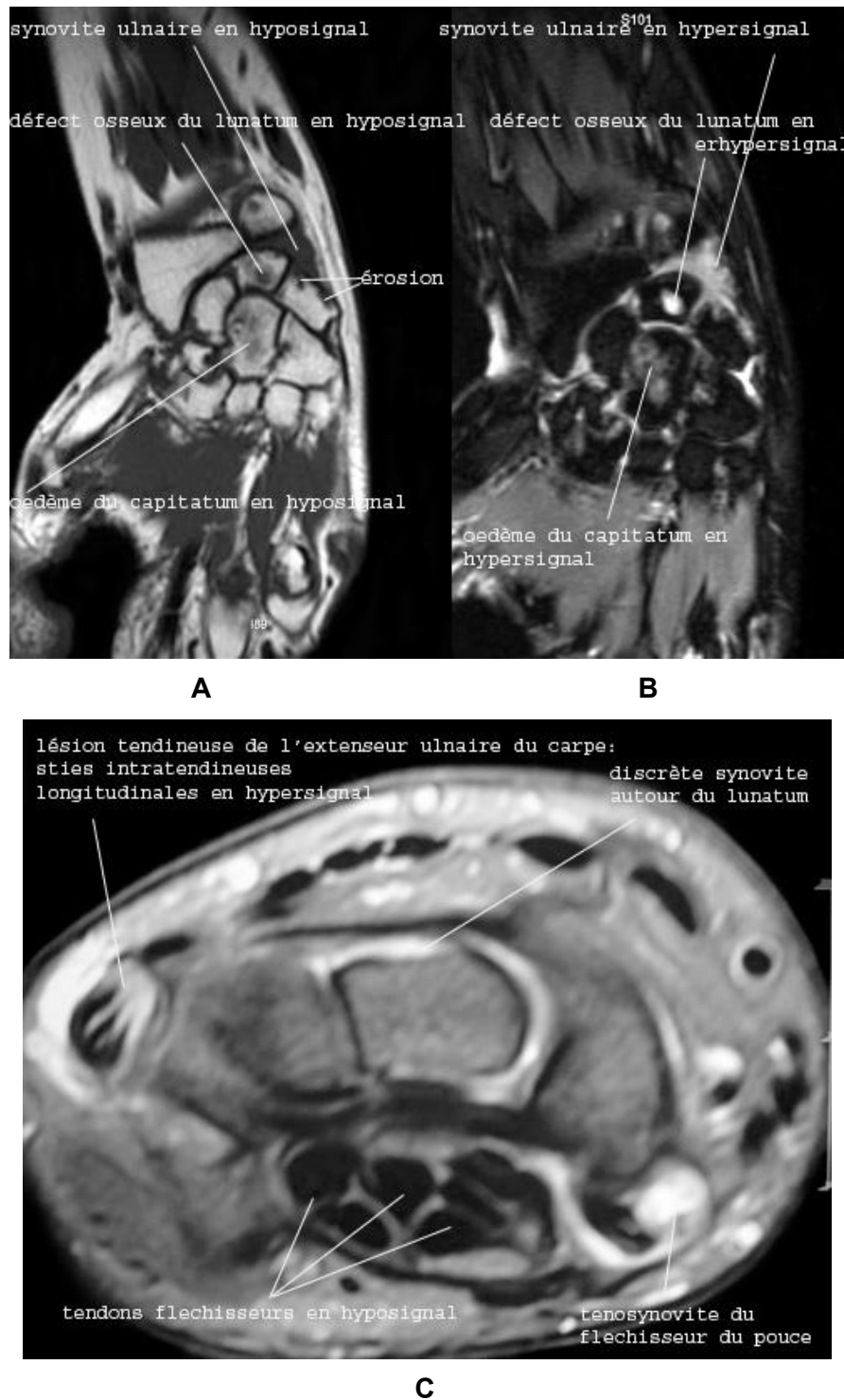


Figure 23 : IRM main et poignet.

A : Coupes coronales par la technique d'IRM *spin écho* de gradient T1 avec suppression du signal de la graisse

B : Coupes coronales par la technique d'IRM *fast spin écho* de gradient T2 avec suppression du signal de la graisse.

C : Coupe axiale écho de gradient T1 après injection de gadolinium et suppression du signal de la graisse du carpe gauche.

(Loeuille, Chary-Valckenaere, 2015)

On décrit des scores consensuels évaluant ces trois signes : érosion, œdème et synovite. Il s'agit du score RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies) comportant l'étude des deux mains et deux poignets et le score SAMIS (Simplified Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) comportant l'étude d'une seule main et un poignet (les plus douloureux) (Østergaard et al., 2005).

Cependant cette technique souffre d'un manque d'accessibilité ; en outre cet examen est très coûteux. L'avenir réside dans de nouveaux appareils par résonance magnétique nucléaire beaucoup plus petits (et beaucoup moins coûteux) que les IRM classiques corps entier et adaptés pour l'étude d'une seule articulation : il s'agit d'IRM dédiées mais qui ne sont pas encore disponibles en France.

1.6.3 Echographie

L'échographie en mode B couplée au doppler puissance (DP) ou power doppler est un examen dont la sensibilité est parfaitement bien déterminée, elle permet de détecter une activité inflammatoire dans une synovite infra clinique et des érosions pré-radiographiques (Figure 24). Elle contribue au diagnostic précoce de la PR.

Son intérêt pronostique est remarquable puisque la présence d'érosions et/ou de synovites actives est un marqueur de sévérité, et prédit la progression des lésions structurales. Elle assure donc aussi le suivi des synovites en les classant en synovite active (DP+) et inactive (DP-) et guide le praticien dans l'adaptation du traitement.

Cette technique est d'accès plus facile que l'IRM car les services et cabinets qui en sont équipés sont de plus en plus nombreux. La technique est peu coûteuse et non irradiante mais la reproductibilité mauvaise car très «opérateur dépendante». Ceci sera en partie amélioré par l'élaboration d'un *scoring*. Plusieurs scores ont été proposés (Szkudlarek et al., 2003). Ils prennent en compte la présence d'un épanchement, la synovite en mode B (score qualitatif et semi quantitatif) et en mode Doppler (score qualitatif et semi quantitatif), et la présence d'érosions.

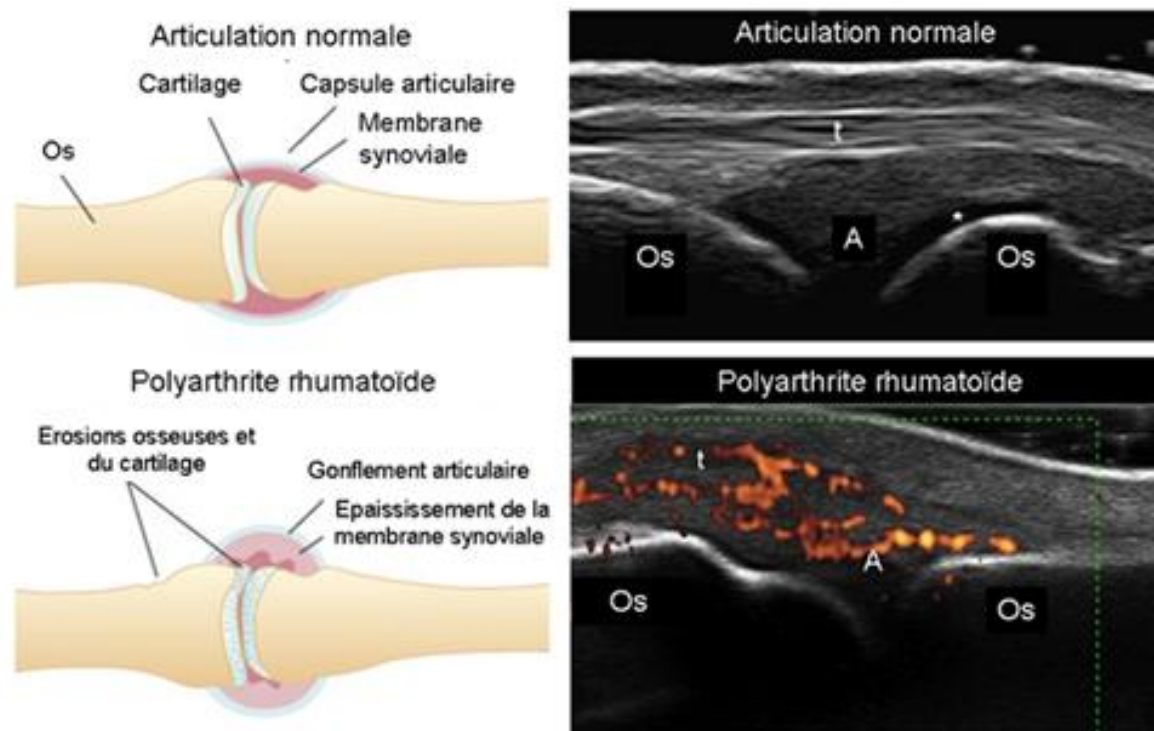


Figure 24 : L'aspect d'une articulation normale et les modifications observées dans le décours de la PR à l'échographie.

Le signal positif (couleur rouge) en doppler énergie (power-doppler) témoigne d'une vascularisation augmentée à l'intérieur de l'articulation (A) et autour du tendon (t) lors du processus inflammatoire. (Stoeniu, 2015)

1.7 Critères de diagnostic précoce de la PR : Les critères ACR/EULAR 2010

Jusqu'à présent le clinicien disposait des critères de diagnostic ACR (the American College of Rheumatology) datant de 1987 qui étaient plutôt des critères de classification de PR établies tenant compte des nodules ou de signes radiographiques faisant défaut dans les PR débutantes (Tableau III).

Tableau III : Critères « ACR 1987 ».

Le diagnostic de la PR est prononcé si le score est supérieur à 4 critères.

Critères « ACR 1987 »
Raideur matinale (> 1 heure)*
Gonflement d'au moins 3 articulations*
Gonflement des poignets, MCP, ou IPP*
Gonflement symétriques*
Nodosités sous cutanées
Présence d'un facteur rhumatoïde
Signes radiographiques aux mains (déméralisation, érosions)

*D'une durée > 6 semaines

Il était nécessaire de mettre à disposition un outil pratique qui permette devant un RIDI (rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié) ou AI (arthrite indifférenciée), d'évoquer le diagnostic de PR et de mettre en route précocement un traitement puissant et approprié. En effet, l'introduction précoce d'un traitement de fond, méthotrexate le plus souvent, est corrélé avec un taux de rémission élevé de la maladie et à une moindre progression radiographique à 5 ans (Schaevebeke, 2010a).

Cette notion d'urgence thérapeutique définit la notion de fenêtre d'opportunité thérapeutique. C'est une période durant laquelle l'efficacité des traitements sera maximale. Elle se situe entre 3 mois et 6 mois d'évolution du RIDI.

Un groupe d'experts européens et nord-américains réuni au sein d'une cellule de réflexion ACR/EULAR (The European League Against Rheumatism) dans le but d'élaborer des recommandations afin de prendre en charge de façon précoce et énergique une AI débutante a présenté l'arbre décisionnel (Figure 25) et le tableau de critères (Tableau IV) suivant.

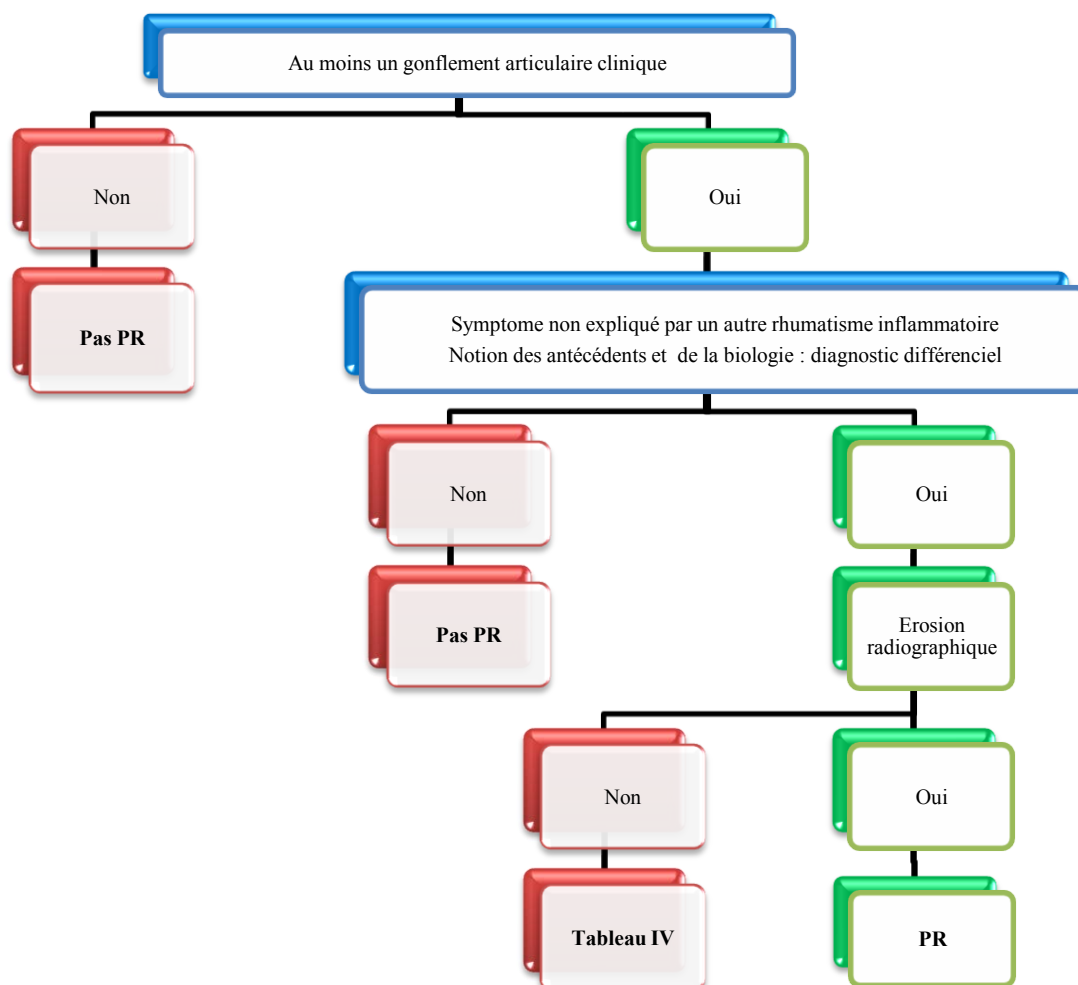


Figure 25 : Arbre décisionnel pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau IV : Les nouveaux critères 2010 de diagnostic de la PR de l'ACR/EULAR.

Critères « ACR/EULAR 2010 »		Score
Atteinte articulaire (0-5)	1 articulation moyenne ou grosse	0
	2 à 10 moyenne ou grosse	1
	1 à 3 petites articulations	2
	4 à 10 petites articulations	3
	> 10 petites articulations	5
Marqueurs biologiques (0-3)	FR – et ACPA –	0
	Au moins un test positif	2
	Au moins un test très positif	3
Durée des synovites (0-1)	< 6 semaines	0
	> 6 semaines	1
Syndrome inflammatoire (0-1)	VS ou CRP Normale	0
	VS ou CRP élevée	1
Traiter comme PR débutante si score > 6		

Ce travail a reposé sur l'analyse des données de 3115 patients présentant une AI (1 à 7 mois d'évolution) patients issus de 9 cohortes internationales dont la cohorte française « Espoir ».

On constate en comparant les deux tableaux ACR 1987 (Tableau III) et ACR/EULAR 2010 (Tableau IV), la disparition de critères d'apparition tardifs (nodosités sous cutanées, érosions radiographiques) et la pondération importante des Ac anti-CCP.

2 Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Pour introduire la physiopathologie de la PR, évoquons deux notions fondamentales :

- D'une part, la PR est multifactorielle dans sa physiopathogénie. Une multitude d'interactions existent des facteurs génétiques, immunitaires, environnementaux et des facteurs que l'on ne connaît pas encore.
- D'autre part, la PR est une maladie de « rupture d'équilibre » à différents niveaux. Chacun de ces niveaux de déséquilibre exprime une facette de la maladie.

C'est parce que les causes sont multiples, que les acteurs biologiques sont nombreux et qu'ils inter-réagissent les uns avec les autres, que la PR est une maladie complexe.

Toutefois dans le processus de la PR on distingue trois phases (Figure 26):

- La première, souvent qualifiée de phase d'initiation, correspond à la migration intra-synoviale de cellules (les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques). L'immunité innée est alors activée.
- La deuxième est une phase d'inflammation. Elle est initiée par les macrophages qui recrutent de façon non spécifique les lymphocytes T, les lymphocytes B et les polynucléaires neutrophiles sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires.
- La troisième est une phase de destruction de l'articulation. On note une multiplication des synoviocytes fibroblastiques (FLS) dans la couche bordante de l'articulation. Puis surviennent des dysfonctionnements des ostéoclastes, des ostéoblastes et des chondrocytes toujours sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires.

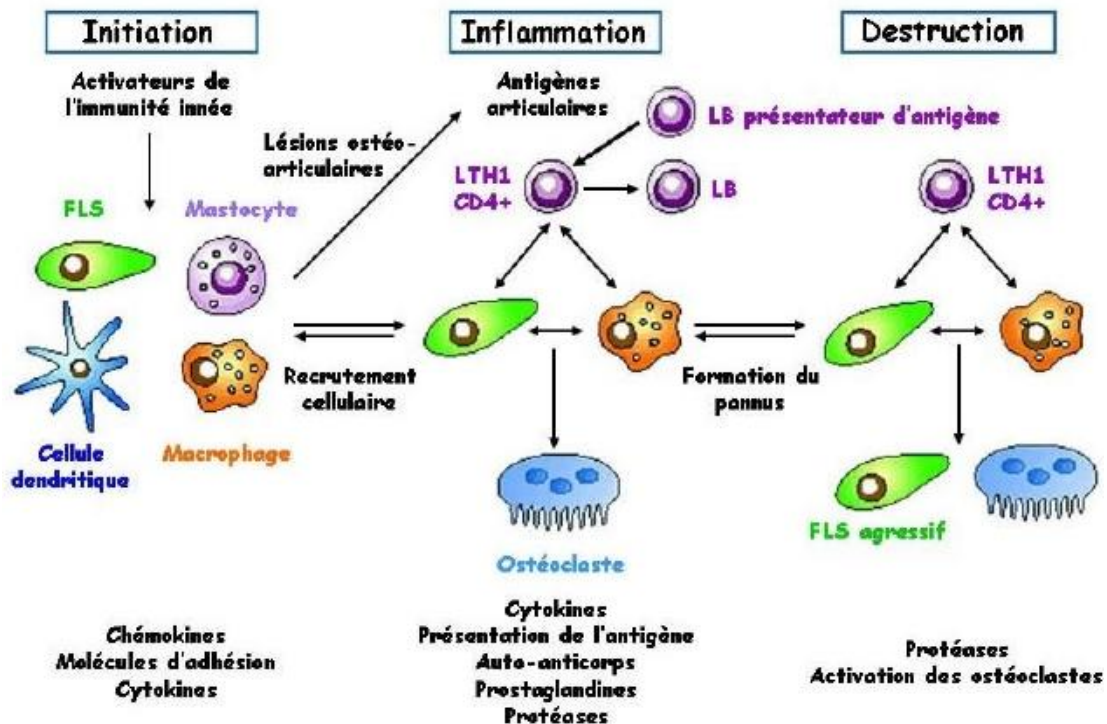


Figure 26 : Etapes de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.
(Fournet, 2015)

On identifie actuellement 3 acteurs principaux dans la physiopathologie de la PR. Ils sont les cibles thérapeutiques des biothérapies :

- Les cytokines pro-inflammatoires
- Les lymphocytes T
- Les lymphocytes B

Les cytokines pro-inflammatoires interviennent en aval du processus immuno-inflammatoire alors que les lymphocytes T et B ont une action en amont.

Même si nous développons chaque acteurs biologiques successivement nous devons garder à l'esprit qu'un traitement destiné à une cible retentit indirectement sur les autres composants de la cascade inflammatoire.

2.1 Les cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines jouant un rôle majeur dans la PR sont : l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α).

Ce sont des substances solubles agissant à distance sur les cellules afin de réguler leurs actions et leurs fonctions. Ces trois cytokines agissent de concert dans les processus inflammatoires et la régulation du système immunitaire dans des processus physiologiques ou pathologiques très variés.

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires sécrétées en excès par les synoviocytes et les macrophages du pannus synovial, et les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 ainsi que l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra) qui sont sécrétés en quantité insuffisante (Sany, 2003).

Dans une première partie nous décrirons les liaisons entre les cytokines et leurs récepteurs ainsi que la transmission intracellulaire du signal.

Dans la seconde partie nous développerons l'importance des cytokines pro-inflammatoires dans la PR.

2.1.1 Mécanismes d'actions

2.1.1.1 Interleukine 6 (IL-6)

L'IL-6 est un polypeptide de 21 kDa comportant 185 acides aminés constituant 4 chaînes α reliées par des boucles et une mini-hélice supplémentaire (Figure 27). Son gène est situé sur le chromosome 7p21.

L'IL-6 est produite par différents types cellulaires comme les lymphocytes T et B, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Elle peut agir sur ces mêmes lymphocytes, sur les ostéoclastes, les hépatocytes et les synoviocytes.

La sécrétion de l'IL-6 est induite par des stimuli inflammatoires tels que le l'IL-1 β , le TNF- α , l'interféron-gamma (IFN- γ). La concentration d'IL-6 est augmentée dans le sérum et le liquide synovial des patients ayant une PR (Bedel et al., 2009).

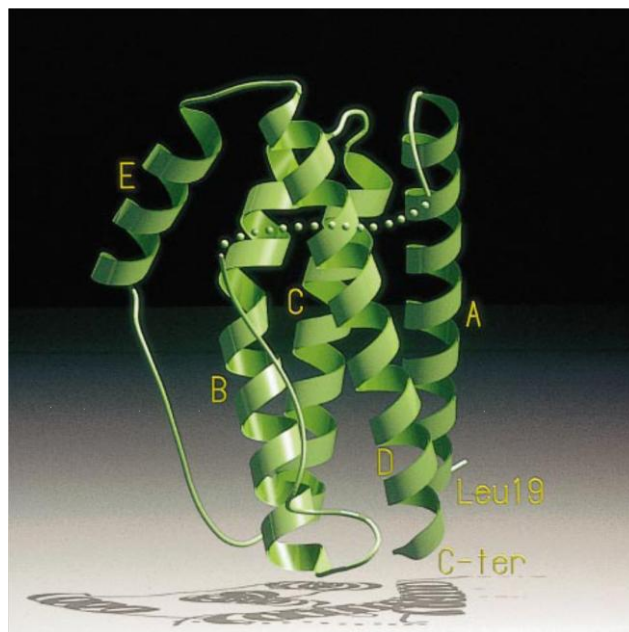


Figure 27 : Représentation de la structure de l'interleukine-6.
(Somers et al., 1997)

Il existe deux formes de récepteurs de l'IL-6, une forme membranaire (mIL-6R) et une forme soluble (sIL-6R).

2.1.1.1.1 Récepteur membranaire

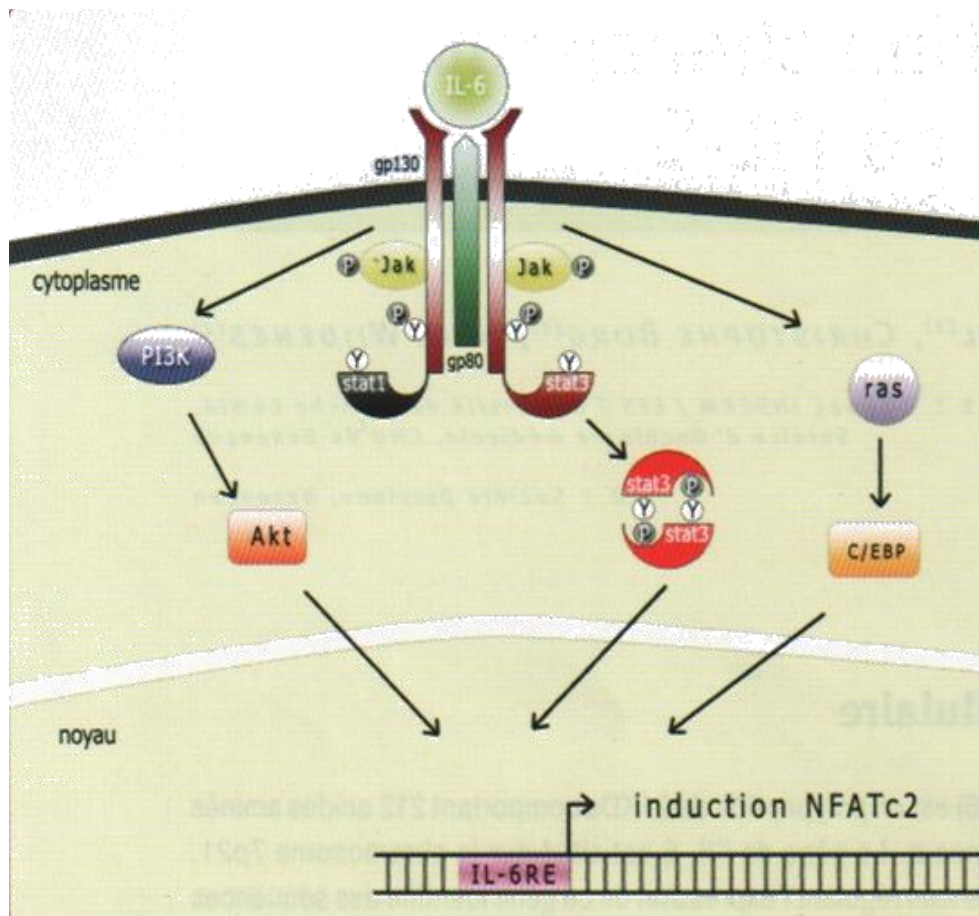


Figure 28 : Voies de signalisation de l'IL-6.
(Bedel et al., 2009)

Le récepteur membranaire à l'IL-6 (CD126 ou gp80) est composé d'un domaine extracellulaire et d'une chaîne transmembranaire. Les récepteurs membranaires de l'IL-6 sont exprimés sur la membrane des hépatocytes, polynucléaires neutrophiles, monocytes, et lymphocytes B.

Le complexe formé entre l'IL-6 et son récepteur s'associe à une glycoprotéine transmembranaire de 130 kDa (CD130 ou gp130). Les protéines de la famille *Janus Kinases* (JAK), *Signal Transducer and Activator of Transcription* 1 et 3 (STAT 1 et 3) sont recrutées sur les chaînes intra-cytoplasmiques de gp130. JAK va alors phosphoryler STAT3 ce qui conduit à sa dimérisation puis sa translocation dans le noyau (Figure 28). Ce dimère STAT3 permet de réguler l'activité transcriptionnelle des gènes cibles de l'IL-6. La transcription est le mécanisme biologique initial qui permettra le passage de l'ADN en protéine correspondante. Or, ces gènes codent pour des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

D'autres voies de signalisation intracytoplasmique sont décrites (Figure 28). L'activation de protéines nommées *ras* par les récepteurs de l'IL-6 pourrait induire le facteur de transcription C/EBP. Il a également été suggérée une influence sur l'activité de la voie PI3-kinase/Akt (Phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B) favorisant la survie de nombreux types cellulaires (Bedel et al., 2009).

2.1.1.1.2 Récepteur soluble

La molécule CD126 ou gp80 peut être sécrétée/clivée en une forme soluble présente dans le sérum humain normal. Elle permet à d'autres cellules de l'utiliser pour répondre à IL-6 comme par exemple les ostéoclastes, les synoviocytes fibroblastiques, les lymphocytes T ou les cellules souches hématopoïétiques.

Complexée avec l'IL-6, la forme soluble de CD126 peut engendrer l'homodimérisation de CD130 au niveau de la membrane et agir comme un agoniste de CD130.

La molécule CD130 existe également sous forme soluble et peut être liée au complexe CD126/IL-6 soluble. CD130 agit alors comme un antagoniste de l'activité d'IL-6.

Le rôle de ces complexes solubles et leur interférence avec l'activité de l'IL-6 ne sont pas pleinement comprise mais le complexe CD126/IL-6/CD130 soluble est, au moins *in vitro*, un fort inhibiteur de l'activité de l'IL-6 (Bedel et al., 2009).

2.1.1.2 Interleukine 1 (IL-1)

L'IL-1 est sécrétée par des cellules mononuclées principalement les phagocytes et les monocytes. Dans la famille de l'IL-1, il existe 11 structures différentes (Dinarello, 2011). Les deux formes les plus étudiées sont : l'IL-1 α et l'IL-1 β . L'IL-1 α sert à la régulation intracellulaire tandis que l'IL-1 β joue un rôle de médiateur systémique en se trouvant dans le milieu extracellulaire (Figure 29).

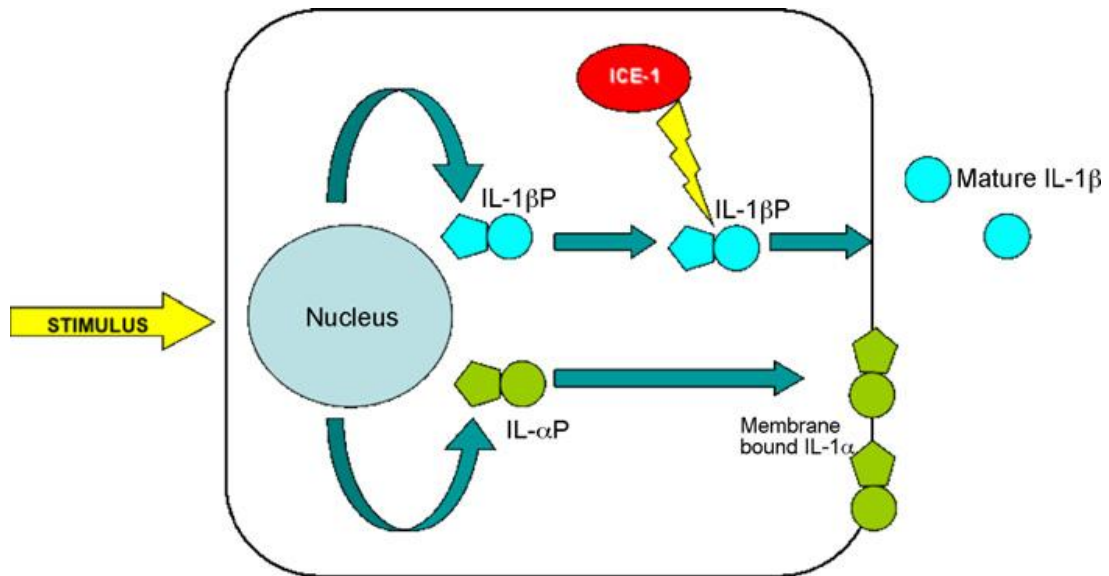


Figure 29 : Production d'interleukine-1 (IL-1).
 IL-1αP : précurseur de l'IL-1α ; IL-1βP : précurseur d'IL-1β ; ICE-1 : enzyme de conversion de l'IL-1 ;
 Nucléus : Noyau ; Membrane bound IL-1α : IL -1α membranaire.
 (Moltó, Olivé, 2010)

La fixation de l'IL-1 à son récepteur cellulaire induit une stimulation intracellulaire de la voie NF-κB (nuclear factor-kappa B) conduisant à la fabrication de protéines inflammatoires.

En ce qui concerne la régulation de cette IL-1 dans l'organisme, il existe un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra) qui va se fixer sur le même récepteur que l'IL-1 mais n'induit aucune réponse. Il y a alors compétition entre IL-1 et IL-1 Ra et une balance naturelle s'installe. L'IL-1 Ra doit bloquer au moins 90% de la liaison par l'IL-1 pour parvenir à une inhibition des effets biologiques.

De plus il existe deux récepteurs de l'IL-1. L'IL-1 RI qui permet de transmettre un signal lors de la fixation de l'IL-1 et L'IL-1 RII qui sert de leurre et ne transmet pas de signal (Figure 30) (Broc, 2013).

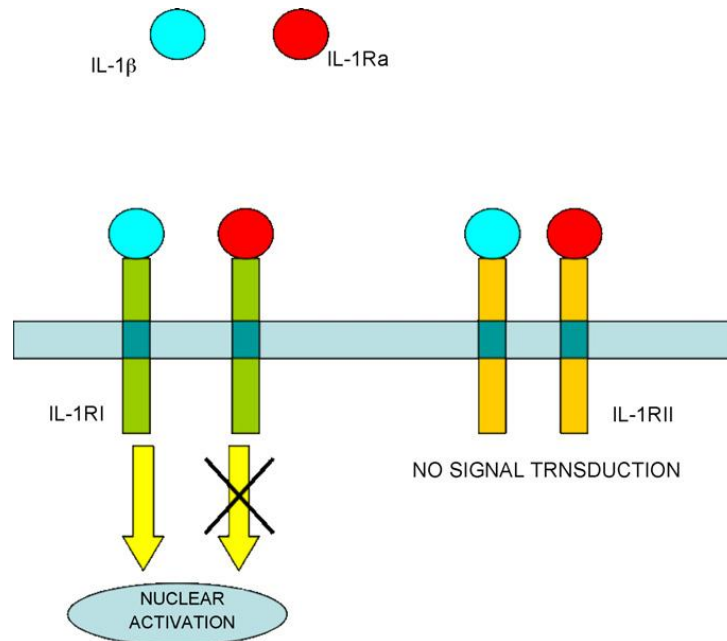


Figure 30 : Interaction entre IL-1 et IL-1 Ra avec IL-1 RI et IL-1 RII.
Nuclear activation : activation nucléaire ; no signal transduction : pas de transduction du signal.
 (Moltó, Olivé, 2010)

2.1.1.3 *TNF-α*

Le TNF-α est une glycoprotéine exprimée sous deux formes :

- Une protéine membranaire (memTNF sur la Figure 31) de 233 acides aminés (26 kDa) assemblée en homotrimère avec des ponts disulfures intrachaînes.
- Une protéine soluble (sTNF sur la Figure 31) de 157 acides aminés (17 kDa) résultant du clivage de la forme membranaire par une métalloprotéase TACE (tumor necrosis factor alpha converting enzyme) appelée également ADAM 17 (a-disintegrin-and metalloproteinase 17).

Chez l'homme, deux récepteurs membranaires distincts pour le TNF ont été identifiés :

- le récepteur de type I (TNF-RI sur la Figure 31)
- le récepteur de type II (TNF-RII sur la Figure 31)

TACE est également capable de libérer les récepteurs au TNF depuis la surface cellulaire. Il y a donc des récepteurs solubles au TNF.

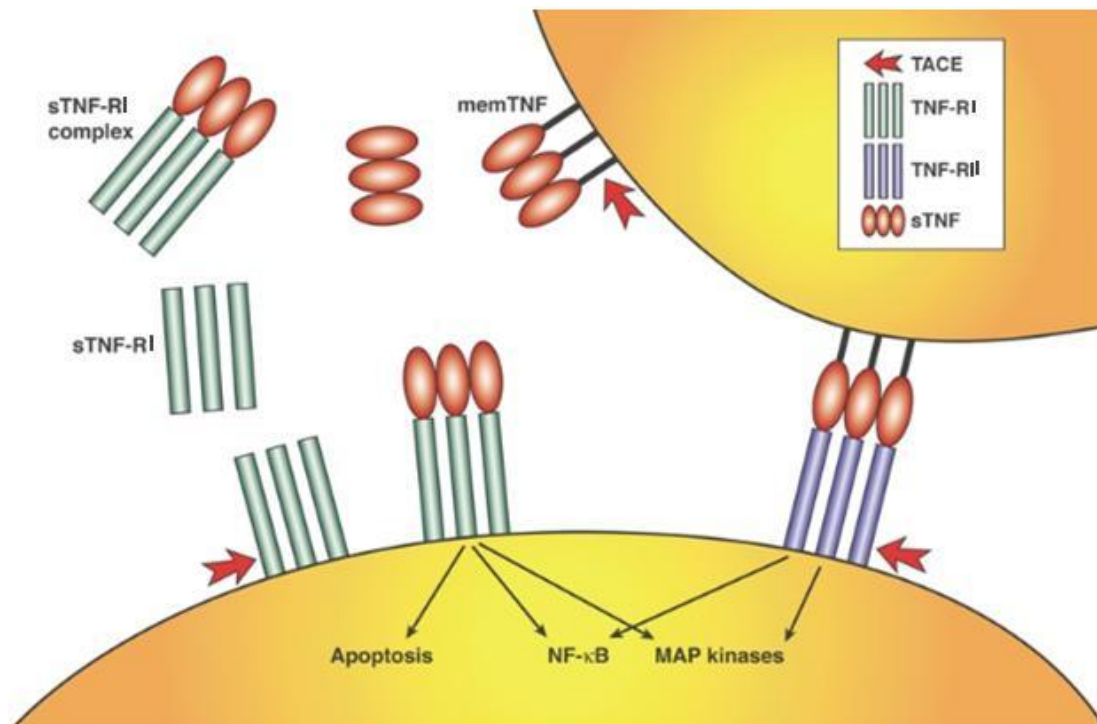


Figure 31 : Interaction entre le TNF soluble (sTNF), le TNF membranaire (memTNF), et les récepteurs à TNF (TNF-RI and TNF-RII) en aval des voies de signalisation. La flèche (en rouge) montre les sites de clivage pour TACE. (Campbell et al., 2003)

TNF-RI est activé plus fortement par la forme soluble du TNF- α de par une affinité plus forte. Il possède un domaine de mort capable d'induire un signal apoptotique. Il est exprimé sur de nombreuses cellules et semble initier la plupart des fonctions biologiques du TNF, notamment son activité cytotoxique (Figure 32). C'est ce récepteur qui est visé par un traitement de la PR dont nous reparlerons dans le chapitre consacré aux cibles thérapeutiques.

2.1.1.3.1 TNF-RII

TNF-RII est quant à lui stimulé majoritairement par la forme membranaire du TNF- α à travers un contact direct cellule à cellule. Il est dépourvu de capacité à induire la mort cellulaire. Il est exprimé sur les cellules endothéliales et les cellules hématopoïétiques ou induit sur les autres cellules et aurait plutôt un rôle de régulation de la prolifération, notamment au niveau des cellules du système immunitaire (Figure 32).

Ainsi, les différentes activités biologiques de TNF- α sont médiées par ces deux récepteurs distincts.

Il est à noter qu'il existe une coopération fonctionnelle entre les deux types de récepteurs. De plus, TACE en libérant les récepteurs au TNF depuis la surface cellulaire conduit à la

neutralisation du TNF circulant. Cela représente un mécanisme important de la régulation négative de l'activité biologique du TNF- α .

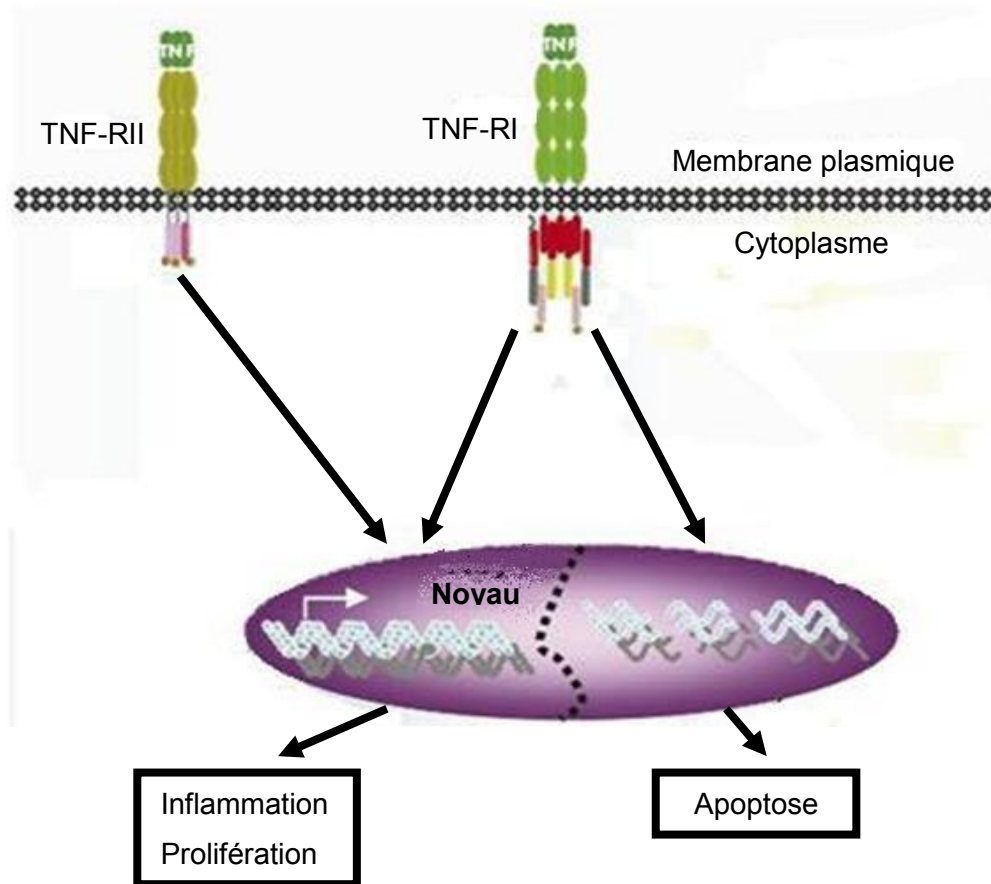


Figure 32 : Voie de signalisation simplifiée du TNF- α .
(Hamaï et al., 2009)

2.1.2 Le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la PR

On constate que la production d'IL-1, d'IL-6 et de TNF- α est très augmentée dans la couche bordante de la membrane synoviale ; elle est toujours plus élevée dans la synoviale que dans le sang, ce qui témoigne d'une sécrétion locale. Néanmoins, elle reste très variable d'un patient à l'autre (Sany, 2003). Cette constatation fait de la PR une maladie inflammatoire avant d'être une maladie auto-immune.

Nous nous limiterons à la description des effets des cytokines pro-inflammatoires sur les cellules cibles responsables de la PR. La Figure 33 représente l'ensemble des acteurs de la PR dont nous allons parler dans ce chapitre.

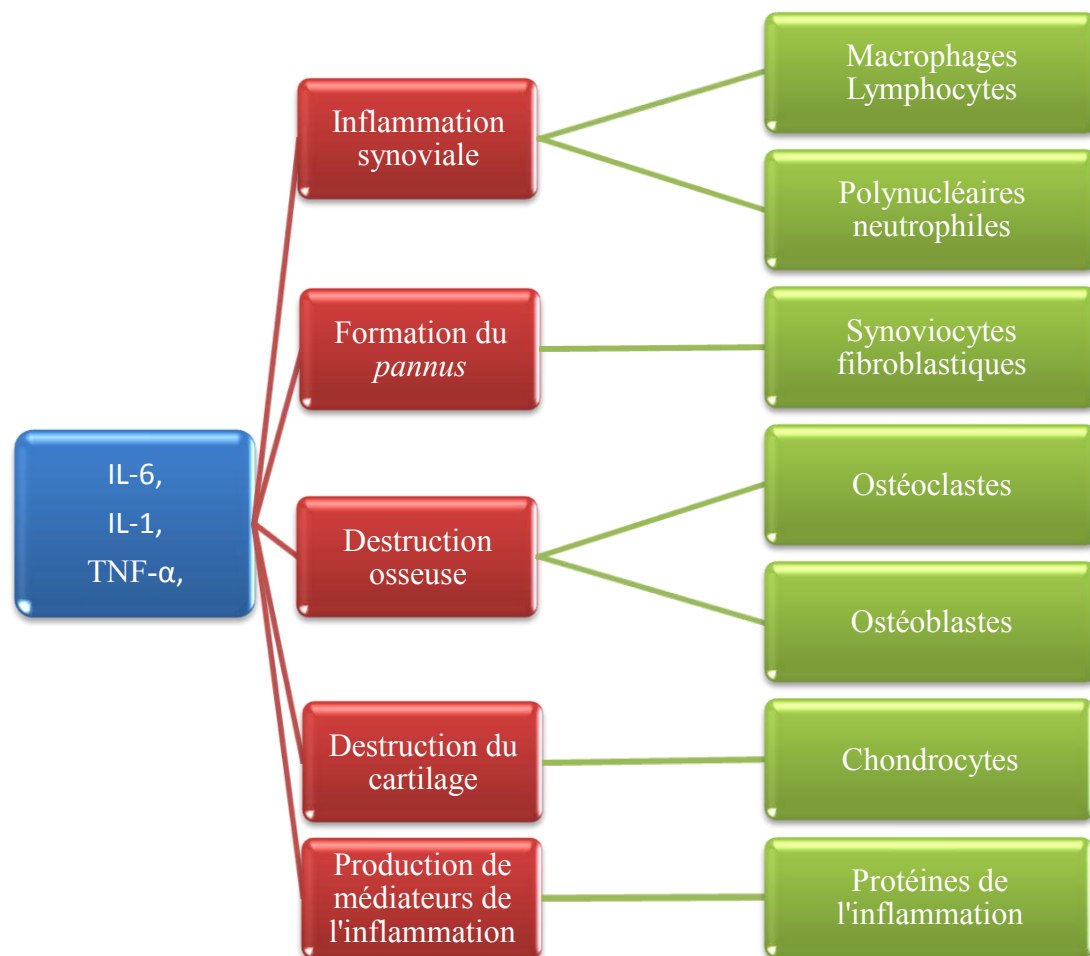


Figure 33 : Rôles des cytokines pro-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde. (Sany, 2003)

2.1.2.1 Inflammation synoviale

Après le début de l'inflammation (24 à 48 heures), la composition de l'infiltrat cellulaire change avec une prédominance de cellules mononuclées (macrophages et lymphocytes). Cette modification caractérise histologiquement le syndrome inflammatoire chronique du *pannus synovial* (Constein et al., 2008).

La présence de ces cellules mononuclées induit le recrutement de polynucléaires neutrophiles dans la zone de l'inflammation par le biais des cytokines pro-inflammatoires (Figure 34). Physiologiquement, les polynucléaires neutrophiles (PNN) ne sont pas présents dans la membrane synoviale articulaire. Dans la PR, l'infiltration des PNN dans le tissu synovial constitue la première étape de l'inflammation articulaire. En principe les PNN jouent un rôle de défense contre les agents pathogènes mais leur activation excessive et prolongée dans un lieu inapproprié peut impliquer les mécanismes des lésions tissulaires comme dans la PR (Roche, Chugai, 2008). Ces 3 cytokines permettent d'entretenir cet état inflammatoire et de l'amplifier.

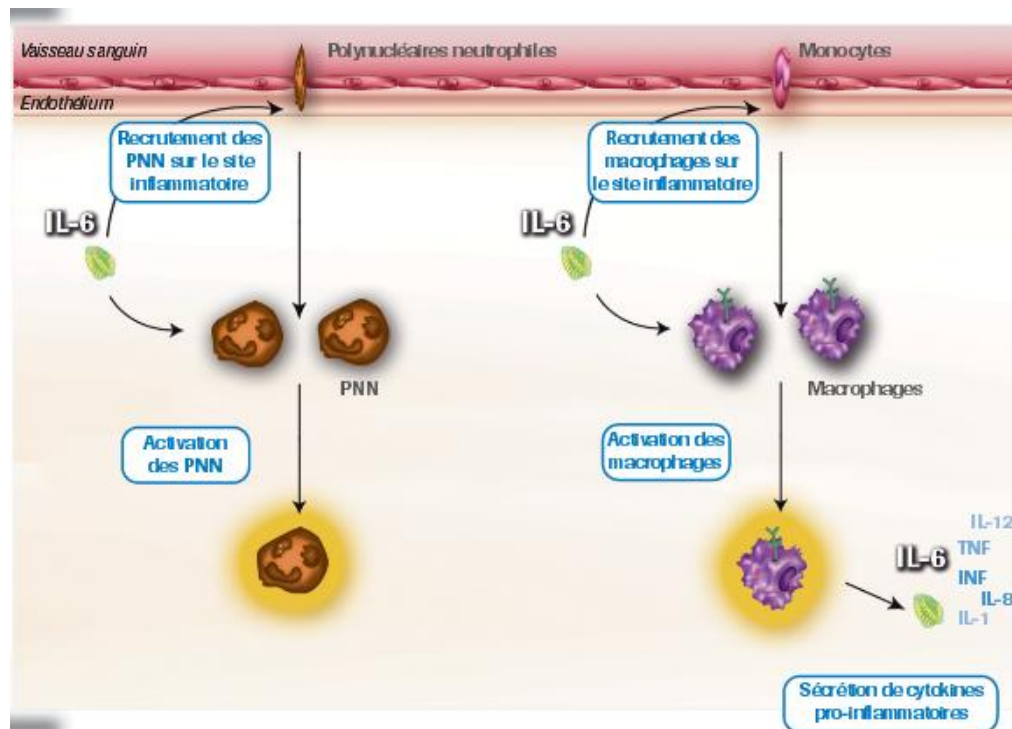


Figure 34 : Rôle de l'IL-6 dans la diapédèse et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages.
(Constein et al., 2008)

2.1.2.2 Formation du pannus synovial

La prolifération des FLS est provoquée par les cytokines pro inflammatoires. Les FLS viennent s'attacher au cartilage grâce à des molécules d'adhésion et constituent le *pannus synovial* qui envahit la matrice cartilagineuse. Les FLS sécrètent de nouveaux les cytokines et c'est ce cercle vicieux qui entraîne la constitution des désordres articulaires spécifiques de la PR.

2.1.2.3 Destruction osseuse

2.1.2.3.1 Les ostéoclastes

L'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α ont un rôle dans la constitution des érosions rhumatoïdes car elles induisent l'expression de RANK (*receptor activator of NF- κ B*) par différentes cellules comme le FLS, les LT et LB, les macrophages et les ostéoblastes. La stimulation RANK par son ligand (RANK L) permet de différencier et d'activer les ostéoclastes en collaborant avec les facteurs de croissance M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*) (Figure 35). Ce système d'activation est inhibé par les ostéoprotégérines (OPG) et les cytokines comme l'IFN- γ et l'IL-4 (Sibilia, 2010).

A noter que le système RANK L / RANK et OPG est actuellement étudié dans la polyarthrite rhumatoïde (Figure 35). Une molécule pourrait être efficace, il s'agit du denosumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui a pour cible le

système RANK L / RANK, il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse. Une AMM a même été délivrée pour cette molécule le 14 décembre 2011 au laboratoire AMGEN SAS qui commercialise ce médicament sous le nom de Prolia®. Pour l'instant le Prolia® est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures mais pourrait être utilisé dans les PR débutante pour bloquer la constitution des érosions rhumatoïdes (Haute autorité de santé, 2011).

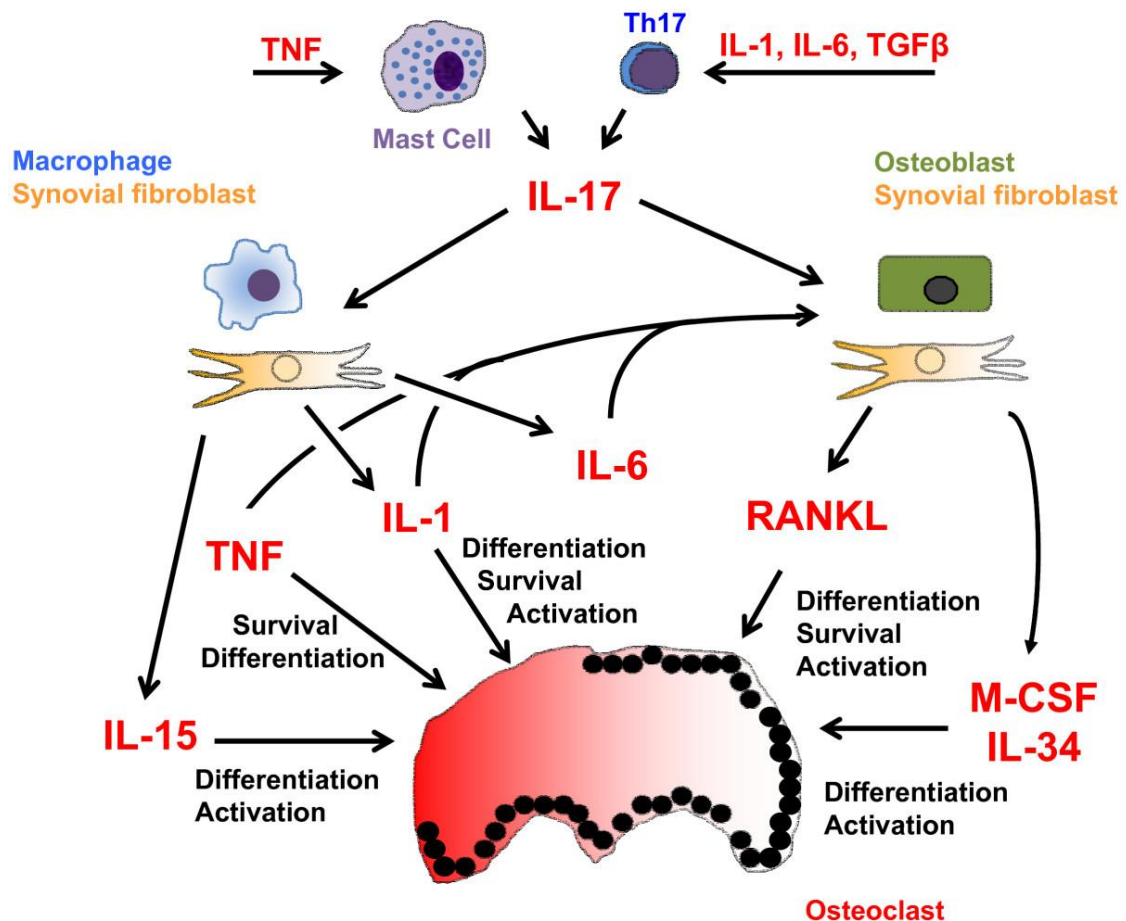


Figure 35 : L'ostéolyse dans la polyarthrite rhumatoïde.
(Braun, Zwerina, 2011)

L'IL-6, l'IL-1 et le TNF- α permettent la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. Elles stimulent la prostaglandine E2 (PGE2) et l'ostéoprotégérine ligand (OPGL) ce qui contribue à l'activation des ostéoclastes matures. Ceci conduit à la résorption osseuse (Dayer, 2015).

2.1.2.3.2 Les ostéoblastes

Les cytokines pro-inflammatoires diminuent aussi la multiplication des ostéoblastes. Par conséquent leur nombre va diminuer. Le déséquilibre entre ostéoclastes (destruction osseuse) et ostéoblastes (formation osseuse) en faveur des ostéoclastes favorisant la constitution des géodes et érosions rhumatoïdes (Lequerré, Vittecoq, 2009).

2.1.2.4 Destruction cartilagineuse

Les chondrocytes jouent également un rôle dans la maladie rhumatoïde. L'étude histologique du cartilage des articulations atteintes par la PR montre que les articulations sont hyperplasiques (augmentation de leur volume et notamment des lacunes périchondrocytaires). Stimulés par l'IL-1, les chondrocytes sécrètent des collagénases et des prostaglandines qui altèrent les structures cartilagineuses. Le rôle des chondrocytes est incomplètement connu mais on sait que le remplacement prothétique d'une articulation entraîne la guérison de la synovite rhumatoïde de l'articulation prothésée (Sany, 2003).

2.1.2.5 Productions de médiateurs de l'inflammation

Lors de l'inflammation plusieurs protéines sont mises en jeu. Les protéines dites de la réaction inflammatoire négative (PRI-) telle que l'albumine et les protéines dites de la réaction inflammatoire positive (PRI+) :

- Protéine C réactive
- Protéine sérique amyloïde A (SAA)
- Haptoglobine
- Fibrinogène
- Caeruléoplasmine

Seule la CRP est dosée en biologie et est d'utilité courante en clinique.

L'IL-6 est la cytokine la plus impliquée dans la synthèse des protéines de la phase aigüe dite PRI+ mais elle inhibe aussi la synthèse des PRI-. L'IL-1 et le TNF- α jouent un rôle non négligeable aussi sur ces protéines inflammatoires. La synthèse de ces protéines permet l'entretien de l'inflammation et par conséquent de la PR (Constein et al., 2008 ; Brocq, 2013).

2.1.3 Cibles thérapeutiques

Après avoir vu le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la PR, nous pouvons à présent décrire les cibles thérapeutiques utilisées dans cette pathologie.

Il faut garder en tête que les cytokines ont une action synergique. En inhibant par un traitement l'une de ces cytokines, on peut réduire indirectement l'activité des autres. Et à l'inverse, on comprendra aussi que l'utilisation, par exemple, d'un anti TNF- α n'aura qu'une action partielle sur l'inflammation d'où l'intérêt d'associer à une biothérapie un autre traitement immunomodulateur comme le méthotrexate.

2.1.3.1 Régulation du TNF- α

La première utilisation d'un anti-TNF- α a eu lieu en 1999 avec l'infliximab (Remicade®). Avant cette date, il était déjà possible de moduler le TNF- α par la cortisone ou le méthotrexate mais c'était de manière non spécifique.

La compréhension des mécanismes d'action du TNF- α a débouché sur cinq grandes possibilités de modulation (Figure 36):

- L'inhibition de la signalisation cellulaire productrice.
- La modulation de la régulation post-transcriptionnelle.
- L'inhibition de TACE.
- L'inhibition directe du TNF- α .
- L'inhibition de la signalisation cellulaire effectrice.

Actuellement, seule l'inhibition directe du TNF- α a abouti à plusieurs médicaments. Il existe :

- Adalimumab: Humira®
- Infliximab (IFX): Remicade®
- Certolizumab pegol : Cimzia®
- Golimumab : Simponi®

Nous les décrivons plus en détail dans la partie concernant les traitements de la PR.

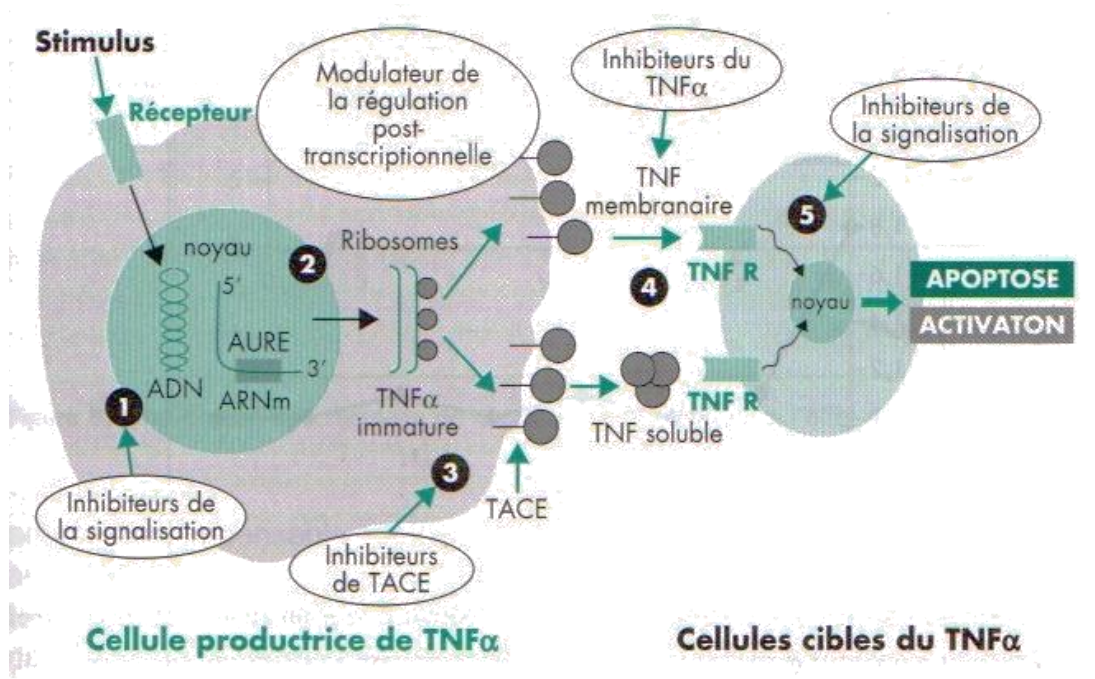


Figure 36 : Les diverses possibilités de modulation du TNF- α .
(Sany, 2003)

2.1.3.2 Régulation de IL-1

D'après le mécanisme d'action de l'IL-1, on peut théoriquement empêcher sa production par (Figure 37) :

- Le blocage du contact direct des lymphocytes T–macrophages.
- L'inhibition de l'enzyme ICE qui permet la maturation de l'IL-1 intracellulaire.
- Le blocage de l'IL-1 soit par son récepteur soluble de type II ou par le récepteur de type II lui-même ou par l'antagoniste du récepteur IL-1.

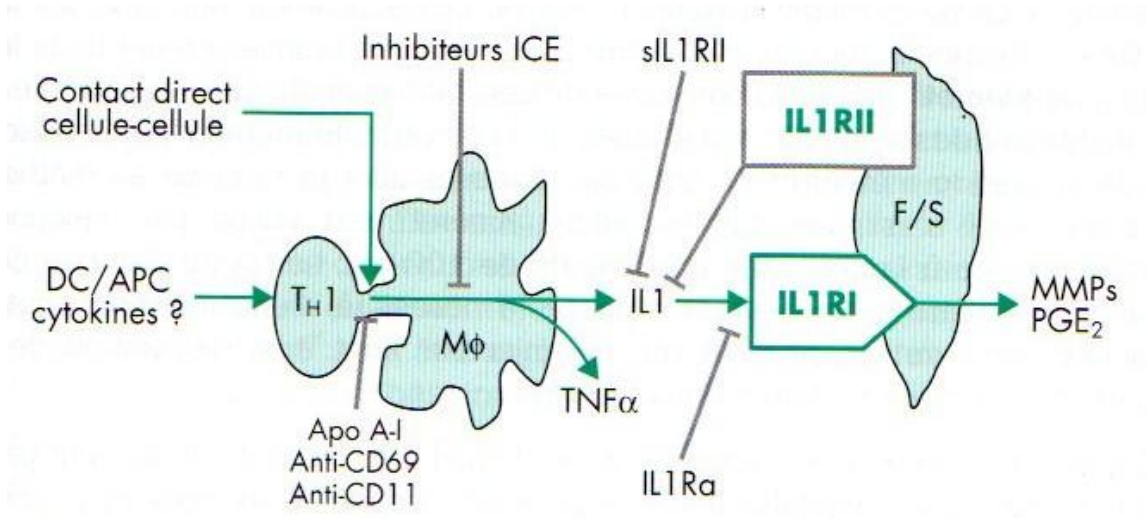


Figure 37 : Les diverses possibilités de modulation de l'IL-1.
 APC : antigen presenting cell ; Apo A-1 : apolipoprotein A-1 ; DC : dendritic cell ; F/S : fibroblastsynoviocyte ; ICE : IL-1 converting enzyme ; IL-1 Ra : IL-1 receptor antagonist ; IL-1 RI : IL-1 receptor type I ; sIL-1 RII : soluble IL-1 receptor type II ; MΦ : monocyte-macrophage ; MMPs = matrix metalloproteases ; PGE2 : prostaglandine E2 ; TH1 : T helper cell type I
 (Sany, 2003)

Actuellement, il n'existe qu'un médicament inhibiteur de la liaison de l'IL-1 à l'IL-1 RI, il s'agit de l'anakinra (Kineret®). Il est commercialisé depuis 2002.

2.1.3.3 Régulation de IL-6

Les différentes possibilités envisagées pour bloquer l'action de l'IL-6 sont (Figure 38):

- Le blocage de l'IL-6 par des anticorps anti-IL-6 ou par le sgp130Fc qui est une cytokine qui se lie spécifiquement aux complexes IL-6 / sIL-6R et qui bloque la trans-signalisation.
- Le blocage du récepteur membranaire à l'IL-6.
- Le blocage de la signalisation intracellulaire de l'IL-6 par la voie des JAK (Figure 28).

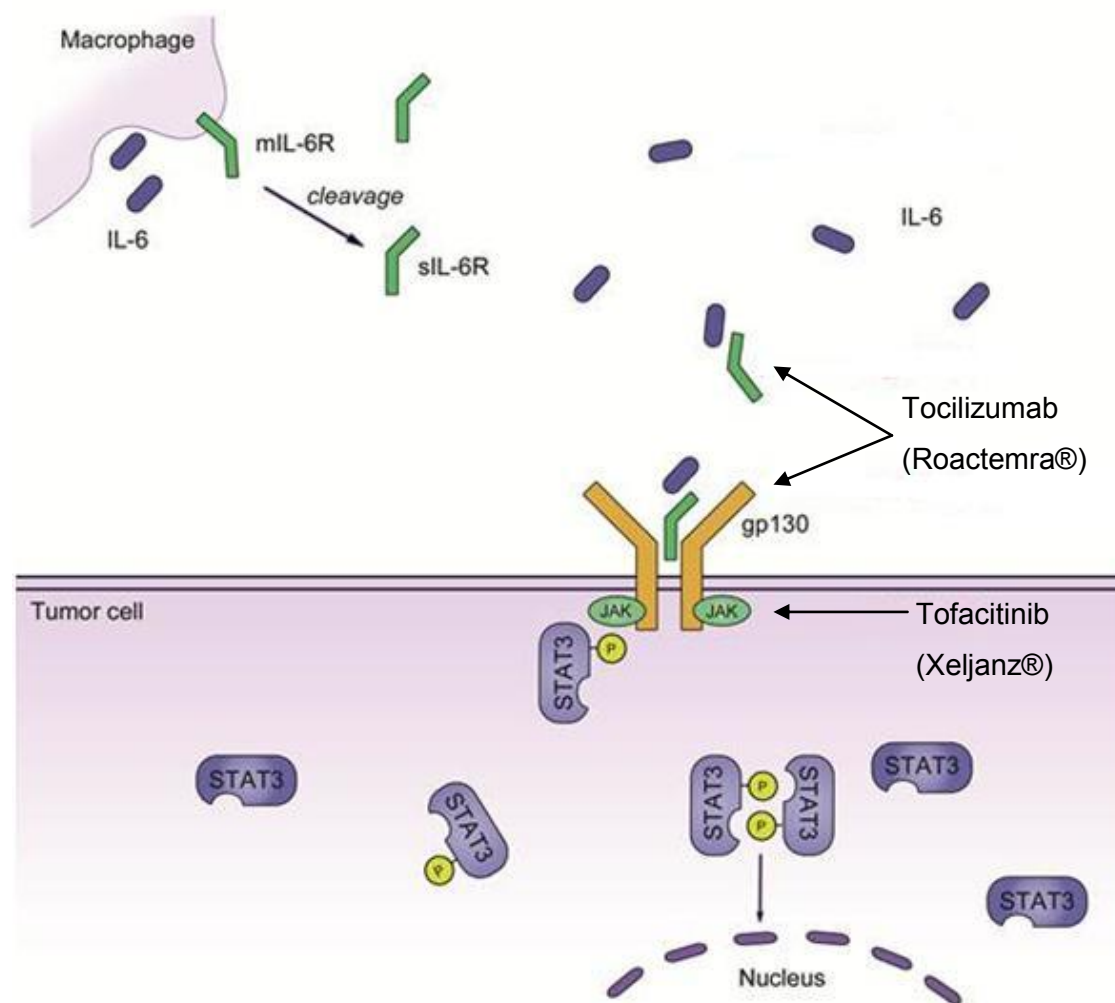


Figure 38 : Les diverses possibilités de modulation de l'IL-6.
(Waldner et al., 2012)

Actuellement il n'existe qu'un médicament dirigé contre les récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6, il s'agit du tocilizumab (Roactemra®).

Citons également le tofacitinib (Xeljanz®) qui est une molécule permettant l'inhibition de la voie des JAK (Figure 38). Cette molécule a eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en novembre 2012. Elle est commercialisée par les laboratoires Pfizer sous le nom de Xeljanz® avec comme indication les adultes ayant une PR modérée à sévère active et qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance au méthotrexate. En Europe, le 25 avril 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments n'a pas recommandé l'approbation de Xeljanz®. Le comité a invoqué un bénéfice trop faible par rapport aux risques d'apparition d'infections opportunistes, voire sévères, et de tumeurs secondaires. En ce qui concerne la FDA, l'efficacité du Xeljanz® ainsi que la possibilité

d'administrer le produit par voie orale ont pesé dans leur positionnement (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013).

2.2 Lymphocyte B (LB)

2.2.1 Mécanismes d'actions

2.2.1.1 *Propriétés du lymphocyte B*

Le LB joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire spécifique de l'organisme face à un agent pathogène. Ils possèdent 3 fonctions importantes :

- Un rôle de présentation de l'antigène. Les LB sont capables de présenter un antigène aux LT par le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 qui s'exprime à leur surface.
- Un rôle de production d'anticorps. Lorsque le système immunitaire rencontre un agent étranger, les LB sont stimulés, se multiplient et se mettent à produire des anticorps. Les anticorps sont des protéines qui se fixent sur les protéines étrangères; c'est le point de départ de la destruction du pathogène.
- Un rôle de production de cytokines pro-inflammatoires.

La production de cytokines pro-inflammatoires avec la présentation antigénique permet l'activation des lymphocytes T dont nous développerons leurs rôles dans un chapitre suivant qui lui est consacré.

2.2.1.2 *Marqueurs cellulaires spécifiques du lymphocyte B*

A chaque stade de maturation du LB, il y aura un marquage spécifique sur la surface membranaire. Ainsi la molécule CD20 a un rôle important dans la PR et dans son traitement (Figure 39). En effet elle est présente à la surface des LB matures, des LB activés, des LB mémoires, et sur les cellules pré-B. En revanche elle n'est pas présente sur la membrane des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

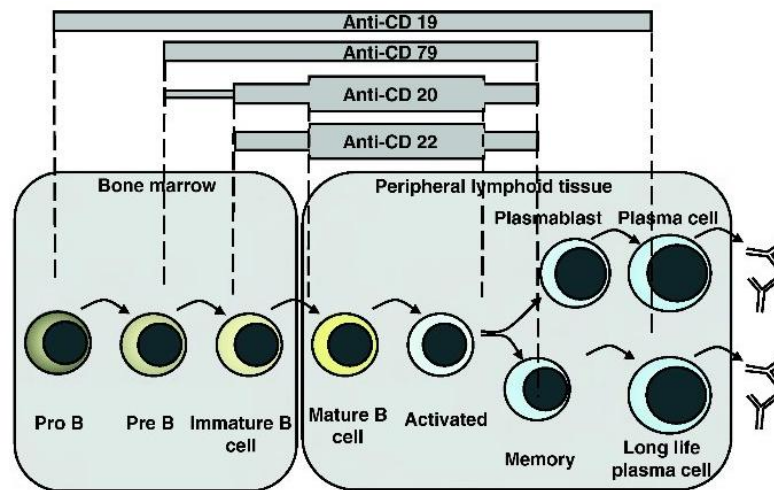


Figure 39 : Spectre d'action des anticorps spécifiques de la lignée lymphoïde B.
(Si Fuentes Giraldo et al., 2012).

La fonction physiologique du CD20 est incertaine : elle pourrait avoir une action de canal calcique et être impliquée dans l'initiation du cycle cellulaire et dans la différenciation des LB. Ce marquage cellulaire va permettre de cibler certaines cellules de la lignée lymphoïdes B.

2.2.2 Rôle des LB dans la PR

Pendant longtemps, on pensait que le rôle du LB était secondaire dans la PR, intervenant uniquement par le biais de la production de facteur rhumatoïde. Or des études ont montré que les LB ont un rôle important dans les maladies auto-immunes où ils agissent par l'intermédiaire de la sécrétion d'anticorps dirigés contre soi, mais aussi par leur capacité à présenter les antigènes aux lymphocytes T, et par leur capacité à sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires vues précédemment (Pertuiset, 2007).

Le rôle des LB a été confirmé par deux résultats *in vivo*. Tout d'abord dans le modèle murin K/BxN de souris, développant spontanément des arthrites directement liées à des anticorps dirigés contre un antigène ubiquitaire, le transfert simplement du sérum de ces souris est capable d'induire une arthrite chez d'autres animaux.

D'autre part et surtout, l'inhibition chez l'homme des LB par des anticorps monoclonaux anti-CD20 produit une diminution significative des manifestations inflammatoires et la destruction articulaire dans la PR (Combe, 2008).

2.2.2.1 Activation spécifique des cellules T

Comme nous l'avons dit, les LB sont capables de présenter un antigène aux LT. Dans certaines formes familiales de PR, le LB peut avoir la particularité d'exprimer l'épitope partagé. Pour rappel, ce dernier a un rôle important puisqu'il exprime des antigènes dirigés contre soi.

2.2.2.2 Production du FR et de l'anti-CCP

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-6 agit sur la phase tardive des mécanismes de différenciation des LB en plasmocytes. Ces plasmocytes produisent des IgM, IgG, IgA et notamment des anticorps anti-CCP et du facteur rhumatoïde dans la PR (Figure 40) (Constein et al., 2008 ; Lequerré, Vittecoq, 2009). Ces complexes immuns activent la voie classique du complément ce qui entraîne le recrutement de cellules immunitaires, la dégranulation et la perméabilisation vasculaire ayant pour conséquence l'inflammation de l'articulation (Immediato-Daien, 2014).

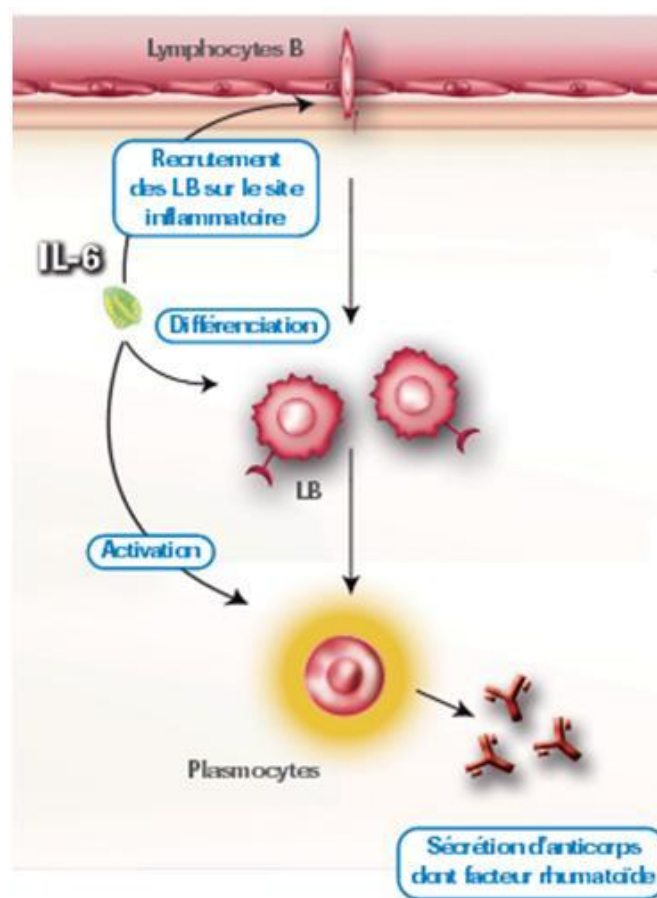


Figure 40 : Influence de l'IL-6 sur les lymphocytes B.
(Constein et al., 2008)

2.2.2.3 Production de cytokines pro-inflammatoires

Les LB produisent également des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α ou l'IL-6. Ceci conduit aux mécanismes de destruction osseuse et cartilagineuse ainsi qu'à l'inflammation de l'articulation comme vu dans le paragraphe 2.1.2.

2.2.3 Cible thérapeutique

Le marquage cellulaire spécifique du LB a conduit à la création d'un médicament contre la PR. Il s'agit du Rituximab (Mabthera®) qui est un anticorps monoclonal anti-CD20. Ce

dernier se fixe de manière spécifique et permet de diminuer le nombre de lymphocytes B. Il était déjà commercialisé en 1998 dans les lymphomes non-hodgkiniens et à partir de 2006 dans la PR.

2.3 Lymphocyte T (LT)

2.3.1 Mécanismes d'actions

Classiquement on oppose deux sortes de LT. Il se différencie par leur marquage cellulaire : les CD4+ et les CD8+.

2.3.1.1 Rôles des CD4+

Ce sont des lymphocytes pivots de la réaction immunitaire spécifique. Ils vont collaborer notamment avec le LB pour produire des anticorps. On distingue quatre sous populations qui se différencient par les cytokines qu'elles sécrètent (Figure 41) :

- LTh1 qui est responsable de l'immunité à médiation cellulaire et des réactions d'hypersensibilité retardée.
- LTh2 qui active les lymphocytes B. Elle est également responsable des mécanismes allergiques.
- LTh17 qui serait un élément important dans l'inflammation locale, agissant grâce à plusieurs cytokines pro-inflammatoires qu'il sécrète.
- LT régulateur (LTreg) qui ont la propriété de supprimer l'activation des LT CD4+. Leur action régulatrice peut s'exercer soit par contact cellulaire soit par la sécrétion de cytokines.

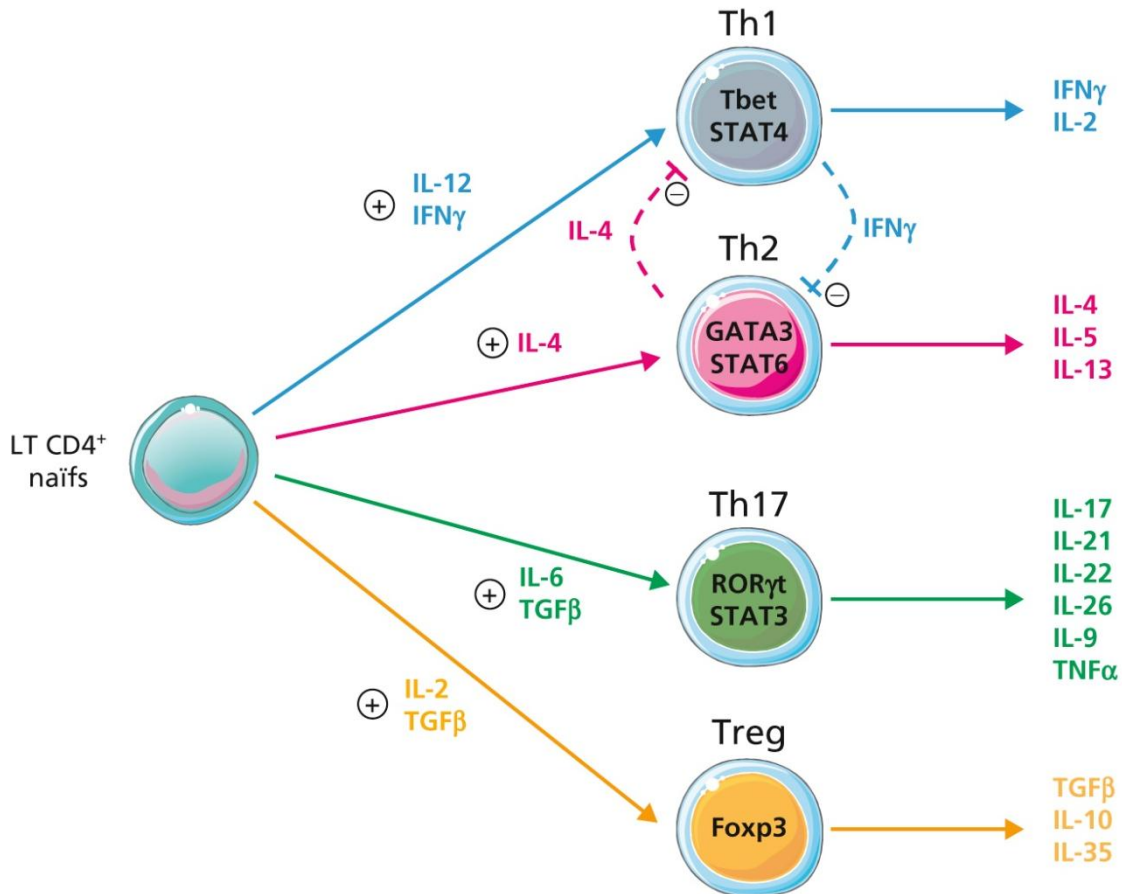


Figure 41 : Les différentes maturations du LT CD4⁺ sous l'influence de cytokines.
(Boschetti et al., 2012)

2.3.1.2 Rôle des CD8⁺

Les CD8⁺ sont des lymphocytes cytotoxiques. Ils sont responsables de l'immunité cellulaire aboutissant à la mort de la cellule cible. Cette destruction est réalisée par deux molécules que l'on appelle des cytotoxines :

- La perforine est une protéine qui forme des pores dans la membrane de la cellule cible.
- Les sérine-estérases ont pour but de détruire l'ADN afin d'induire l'apoptose.

2.3.1.3 Activation cellulaire du lymphocyte T

Pour comprendre le mécanisme d'action de certains médicaments dans la PR, il faut d'abord expliquer la modulation de l'activation du LT par les CPA (cellule présentatrice de l'antigène, exemple : les cellules dendritiques, les macrophages et les LB).

L'activation des LT nécessite deux signaux transmis par les CPA (Figure 42). Le premier est déclenché par la reconnaissance d'un antigène présenté par une CPA au récepteur du LT (TCR). Le second est appelé « signal de co-stimulation ». Il implique la formation d'un

couple ligand-récepteur entre des molécules exprimées à la surface des CPA (molécules CD80 et CD86) et du récepteur sur le LT (récepteur CD28) (Combe et al., 2009).

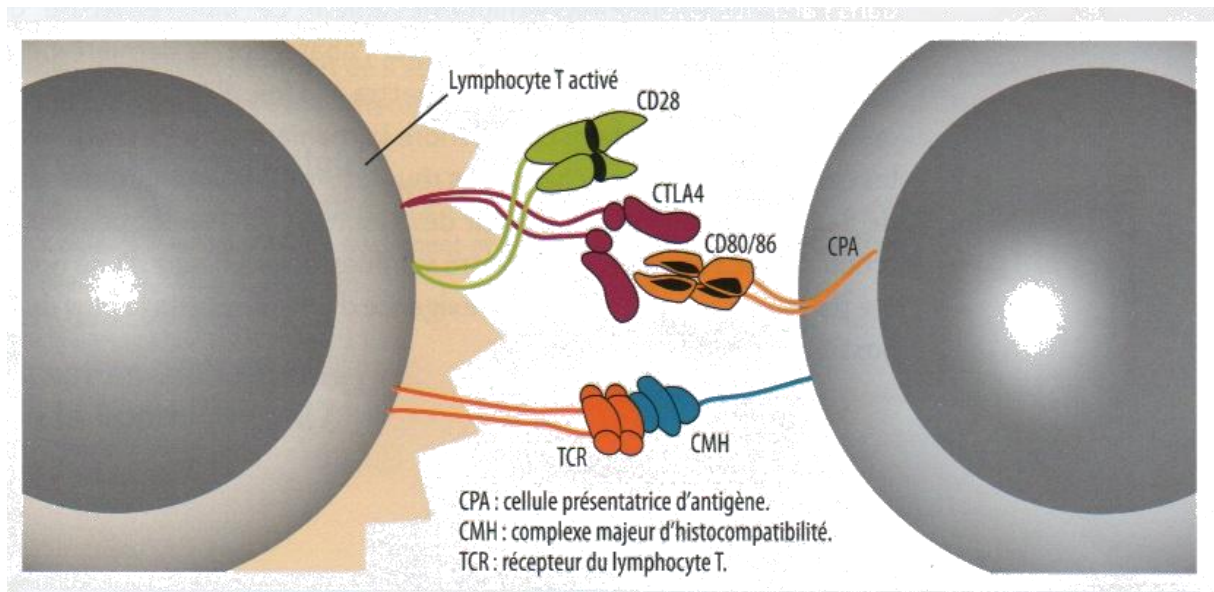


Figure 42 : Modulation physiologique de l'activation des lymphocytes T par le CTLA4.
(Combe et al., 2009)

La modulation physiologique de la co-stimulation des LT est réalisée grâce à la différence d'affinité de CD80/86 pour les récepteurs CD28 et CTLA4. Si CD80/86 se lie à CTLA4, il y aura inhibition de l'activation cellulaire T. En revanche, si CD80/86 se lie à CD28, il y aura activation des LT. Or l'affinité de CD80/86 est plus forte pour CTLA4 que pour CD28, il y a donc physiologiquement un contrôle négatif de l'activation des LT et modulation de la réponse immunitaire ultérieure (Combe et al., 2009).

2.3.2 Rôles des LT dans la PR

Les rôles du LT dans la PR ne sont pas encore totalement identifiés. Toutefois beaucoup d'arguments sont en faveur d'un rôle majeur du LT dans la PR.

2.3.2.1 Argument morphologique

On s'aperçoit que la synoviale rhumatoïde s'organise comme un infiltrat cellulaire avec la présence en grande quantité de LT et notamment des LT CD8⁺ (Figure 19). A l'état physiologique ces LT en sont absents. Ceci montre une forte implication du LT dans la PR.

2.3.2.2 Argument génétique

Nous avons vu dans le paragraphe 1.3.1.2.1, que le gène PTPN22 s'exprime dans les organes lymphoïdes et permet d'inhiber l'activation intracellulaire du lymphocyte T. Or un polymorphisme particulier de ce gène augmente le risque de PR. On peut donc penser que la modification de ce gène empêche la régulation des LT. D'où ce rôle important dans la PR.

2.3.2.3 Argument immunologique

2.3.2.3.1 Rôle du LTreg dans la PR

Dans la PR, cette population de LTreg est déficiente, avec une diminution de leur nombre et/ou de leur fonction, mais pourrait se normaliser sous l'action des traitements anti-TNF. Par ailleurs, on s'aperçoit que dans des modèles expérimentaux de souris avec une arthrite provoquée, si on transfère ces LTreg à ces souris, il y aura une régulation de cette arthrite. Ces deux notions sont en faveur d'un rôle non négligeable des LTreg dans la PR.

2.3.2.3.2 Rôle du LTh17 dans la PR

Les LTh17 sont produits en excès dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont la PR. Les mécanismes d'activation de la voie Th17 sont complexes et les avis des auteurs divergent sur le rôle des cytokines impliquées. Cependant plusieurs études montrent que l'IL-6 avec le TGF β est indispensable à la différenciation des cellules Th17 (Cambier et al., 2010).

Les LTh17 ont pour rôle de sécréter de l'IL-17. L'excès d'IL-17 dans la PR favorise :

- la prolifération cellulaire des synoviocytes responsable de l'inflammation des articulations.
- l'activation des chondrocytes et ostéoblastes par le système RANK/RANK L provoquant un déséquilibre aboutissant à une résorption osseuse sous-chondrale (Figure 35). Ceci va entraîner la destruction cartilagineuse de la PR.

2.3.3 Cibles thérapeutiques

Il existe actuellement un modulateur des lymphocytes T avec l'Abatacept (Orencia®). Il était déjà utilisé dans le traitement de certains lymphomes, mais il ne fut commercialisé qu'en juin 2007 pour traiter la PR. Il s'agit d'une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de CTLA-4 lié à une partie Fc modifiée d'IgG1 (Figure 42). Ce médicament se lie spécifiquement à CD80 et CD86 présents à la surface des CPA. Il y aura comme conséquence une inhibition sélective de cette voie de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des LT.

L'inhibition des IL-17 est également une piste de recherche importante même si pour l'instant aucun inhibiteur n'est pressenti.

3 Traitements et risques infectieux associés

Après avoir expliqué la pathogénie de la PR, nous allons rappeler les différents traitements médicamenteux proposés dans la PR et les stratégies thérapeutiques les plus utilisées. Enfin nous développerons le risque infectieux lié aux principaux immunomodulateurs.

3.1 Traitements médicamenteux

Le traitement se divise en deux parties :

D'une part, une thérapeutique à visée symptomatique qui regroupe la classe des antalgiques et des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

D'autre part, des traitements étiologiques appelés DMARD (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) qui permettent de contrôler, de freiner, d'interrompre la maladie.

3.1.1 Traitement symptomatique

Il apporte un soulagement immédiat en complément des traitements étiologiques. L'association antalgiques et anti-inflammatoires apporte un confort important pour le patient.

3.1.1.1 Les antalgiques

Les effets indésirables sont moindres par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : moins de risque sur le plan gastrique, rénal, vasculaire (moindre risque d'hypertension artérielle) mais souvent insuffisants à eux seuls.

Les plus utilisés sont les médicaments à base de paracétamol seul ou en association :

- Paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®)
- Paracétamol + Codéine (Codoliprane®, Dafalgan codéine®)
- Paracétamol + Opium (Izalgi®)
- Paracétamol + Opium + Caféine (Lamaline®)

Le tramadol est aussi utilisé contre la douleur :

- Tramadol (Contramal®, Topalgic®, ...)
- Tramadol + Paracétamol (Ixprim®)

Les dérivés morphiniques ont moins d'indication dans cette pathologie :

- Morphine (Skenan®, Actiskenan®)
- Fentanyl transcutané (Durogesic®)

3.1.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils trouvent une place de choix dans cette pathologie inflammatoire mais sont à manier avec prudence en tenant compte des co-morbidités en particulier chez les personnes âgées. Ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines par le biais de la cyclo-oxygénase 1 (les anti-COX-1) ou la cyclo-oxygénase 2 (les anti-COX-2). Ces anti-COX-2 sont moins représentés au niveau de la pharmacopée, mieux tolérés sur le plan gastrique, mais ont des effets secondaires, particulièrement dans le domaine de l'hypertension.

- Les anti-COX-1 :
 - Dérivés propioniques (Profénid®, Apranax®, Naprosyne®, Cébutid®)
 - Indoliques (Indocid®)
 - Dérivés aralacétiques (Voltarène®)
 - Oxicams (Feldène®, Tilcotil®, Mobic®)
- Les anti-COX-2 :
 - Celecoxib (Celebrex®)
 - Nabumétone (Nabucox®)

Les formes orales, intramusculaires ou suppositoires, disponibles selon les spécialités, permettent de moduler au mieux les traitements selon les besoins.

3.1.1.3 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : glucocorticoïdes

La corticothérapie est très employée dans la PR. Dans une enquête sur les PR suivies en milieu libéral, 52% des malades étaient traités par des corticoïdes (Sany, 2003).

Les corticoïdes facilitent, entre autres, l'émergence de macrophages régulateurs dits M2. Si les macrophages M1 ont un effet pro-inflammatoire, d'autres macrophages dits M2 ont une action anti-inflammatoire. Le remplacement de macrophages M1 par les M2 contribue à stopper l'inflammation. Il est possible que la stimulation des M2 soit une des spécificités de l'action des corticoïdes (Berthelot, 2012).

L'administration des corticoïdes se fait en général par voie orale. On utilisera des produits à durée de vie courte comme la prednisolone (Solupred®) ou la prednisone (Cortancyl®).

La corticothérapie par voie intraveineuse à forte dose peut être employée dans certains cas particulièrement graves ou évolutifs de la maladie mais sera mise en oeuvre en milieu hospitalier. La méthylprednisolone (Solumédrol®) et la bétaméthasone (Célèstène®) sont les produits les plus utilisées en voie parentérale. Il s'agit de « bolus » de dérivés cortisonnés, les protocoles d'utilisation du fait de l'hospitalisation sont souvent limités dans le temps.

Quant à la corticothérapie par voie intramusculaire, elle est à éviter dans la PR qui est une pathologie chronique dans laquelle une corticothérapie est prescrite souvent au long cours et dans ce cas la forme orale est plus adaptée.

Enfin, précisons que, chez la personne âgée surtout, le risque d'une corticothérapie « raisonnable » c'est-à-dire à moins de 5 mg d'équivalent prednisolone par jour, est moindre qu'un traitement AINS, ces derniers étant souvent moins efficaces et plus toxiques sur le plan rénal et gastrique.

3.1.2 Traitement de fond : les DMARDs

On distingue deux groupes de DMARDs, ceux qui ont une action symptomatique et ceux qui ont un effet sur les lésions structurales.

3.1.2.1 Les DMARDs à action uniquement symptomatique

3.1.2.1.1 Méthotrexate

Si la thérapeutique de la PR a considérablement évolué après l'apparition des biothérapies, les traitements de fond conventionnels dont le méthotrexate (MTX) est le chef de file incontesté, conservent une place essentielle dans la stratégie thérapeutique de la maladie.

3.1.2.1.1.1 Pharmacodynamique

Le MTX fait partie de la classe des médicaments antimétaboliques. Au début de sa commercialisation, il était utilisé contre de nombreux cancers et leucémies. Ce n'est que par la suite qu'il fut utilisé en rhumatologie et notamment dans la PR. Il agit sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase (DHFR) (Figure 43). Par conséquent la synthèse des purines nécessaires à la fabrication de l'ARN et de l'ADN sera bloquée.

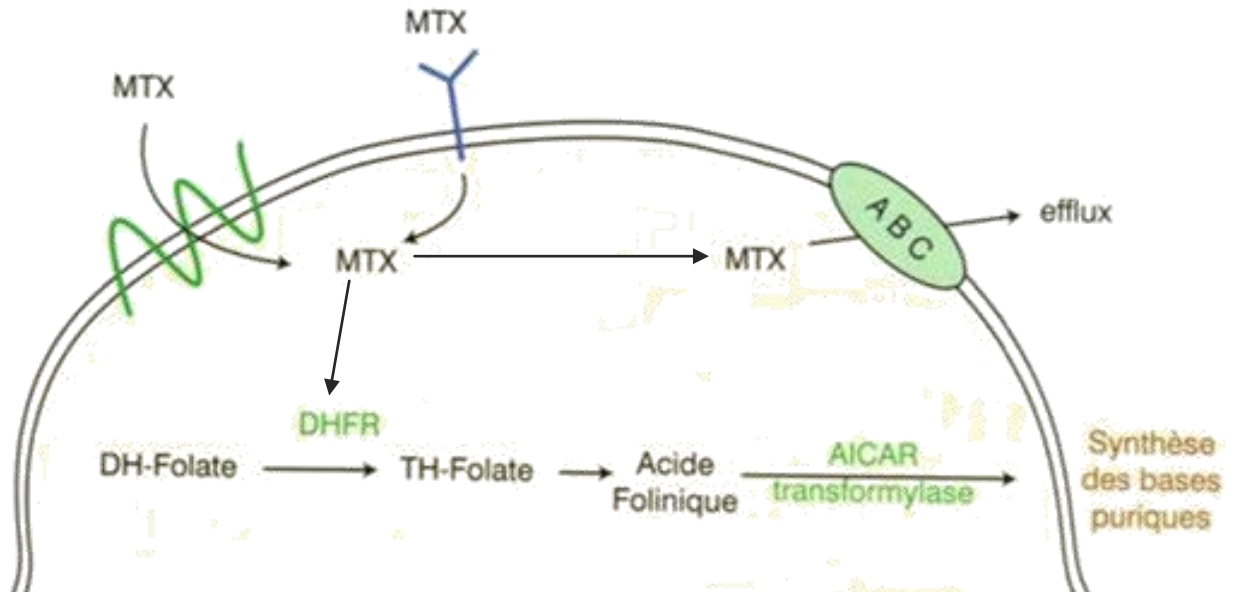


Figure 43 : Pharmacologie du méthotrexate.
 En vert : les enzymes. En rouge : l'action inhibitrice du méthotrexate et de ses métabolites. MTX : méthotrexate. DH-Folate : dihydrofolate. TH-Folate : tétrahydrofolate. DHFR : dihydrofolate réductase. AICAR : aminoimidazole carboxamide ribonucleotide.
 (Schaefferbeke, 2010b).

Cette activité antimitotique s'exerce essentiellement à forte dose. A faibles doses, comme celles utilisées dans la PR, l'effet cytostatique est moindre. Toutefois, les effets indésirables ne sont pas négligeables comme : alopecie, troubles gastro-intestinaux, élévation des transaminases, cytopénie, fibrose pulmonaire, aphtose buccale.

Pour limiter ces complications, la surveillance est stricte. Un contrôle clinique mensuel doit être réalisé au début du traitement puis de façon trimestrielle, et un contrôle biologique mensuel est fait.

Des mesures préventives comme un bilan pré-thérapeutique pulmonaire avec une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) permettra de contre indiquer le traitement en cas de pathologie pulmonaire préalable ou dans le suivi de dépister précocement une fibrose devant une dyspnée d'apparition récente. L'association systématique d'acide folique (Spéciafoldine®) deux ou trois comprimés à cinq milligrammes, 48 heures après la prise de MTX, limite les complications hépatiques (Sany, 2003).

L'accumulation intracellulaire des métabolites, du MTX et de ses dérivés, empêche la transformation et l'interférence des folates avec de multiples autres voies métaboliques, expliquant l'extraordinaire variété des effets biologiques du MTX qui ont été mis en évidence dans la PR :

- Diminution de la production de cytokine pro-inflammatoire

- Inhibition de la production de prostaglandines, de peroxydes et de métalloprotéinases
- Inhibition du chimiotactisme des polynucléaires et de l'angiogenèse
- Inhibition de l'activation des macrophages
- Diminution de la production d'immunoglobulines et de facteur rhumatoïde
- Induction de l'apoptose des lymphocytes T activés (Schaefferbeke, 2010b)

3.1.2.1.1.2 Pharmacocinétique

L'absorption après administration orale est variable selon la dose et l'individu. Elle représente de 30% à 80% de la dose ingérée. Elle n'est pas modifiée par l'alimentation.

On sait que 10% du MTX absorbé est transformé par le foie et que dans ce cas il est lié à 93% aux protéines plasmatiques. Les autres 90% du produit circulent sous forme non transformée avec une liaison protéique beaucoup plus faible (35% à 55%). On voit bien que la fixation protéique joue un rôle modeste dans les variations pharmacologiques du MTX, ce qui explique l'absence de précaution d'emploi en association aux AINS à des doses « rhumatologiques ».

L'élimination est essentiellement rénale, sous forme intacte. L'insuffisance rénale est donc un facteur majeur de toxicité du produit.

La demi-vie d'élimination sérique du MTX est de 5 heures à 8 heures. Il faut 5 demi-vies pour éliminer totalement le produit : la prise idéale de l'acide folique se situe donc 48 heures après l'absorption du MTX pour éviter toute compétition entre l'absorption des deux produits (Schaefferbeke, 2010b).

3.1.2.1.1.3 Interactions médicamenteuses

L'ensemble des interactions médicamenteuses est résumé dans le Tableau V.

Tableau V : Résumé des interactions médicamenteuses.
(Schaefferbeke, 2010b).

Médicaments	Effet sur le MTX	Commentaires/précautions
Néomycine, nystatin, vancomycine	↓ absorption de 30% à 50%	↓ efficacité
Cholestyramine	↑ élimination	↓ efficacité
Salicylates > 500 mg	↓ élimination urinaire	↑ efficacité et toxicité
AINS	↓ élimination urinaire (40%) modification liaison protéines ↓ élimination biliaire	↑ efficacité et toxicité A éviter chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal
Probénécide	Inhibition sécrétion tubulaire	↑ toxicité, ↓ clairance 60%
Aminosides, ciclosporine, amphotéricine B	↓ élimination rénale et hépatique	↑ toxicité, surtout chez l'insuffisant rénal
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Toxicité cumulée, ↓ sécrétion tubulaire, modification liaison aux protéines	Risque majeur de pancytopenie voire d'aplasie médullaire
β-lactamines	↓ sécrétion tubulaire	Aucune recommandation
Acide folique	Blocage de la réabsorption tubulaire	↓ toxicité ± efficacité à dose élevée
Corticoïdes	↑ absorption et ↓ clairance 20%	Uniquement dans les traitements au long cours
Hydroxychloroquine	↓ clairance et ↑ réabsorption tubulaire	↑ concentration sériques de 65% (impact clinique ?)

Il faut insister sur le fait que ces interactions s'exercent surtout aux fortes posologies de MTX et non aux doses utilisées en rhumatologie. Donc l'association AINS et MTX qui est fréquente n'a strictement aucune conséquence aux faibles posologies utilisées dans les pathologies inflammatoires.

Par contre l'interaction avec le Bactrim® présente un risque bien réel du fait de l'accumulation de l'action inhibitrice directe sur la DHFR avec le MTX même à des posologies faibles (Schaefferbeke, 2010b).

3.1.2.1.1.4 Spécialités commercialisées

Il existe actuellement quatre spécialités de MTX commercialisées pour la PR.

Tableau VI : Spécialités commercialisées à base de méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.

Spécialités	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie	Coût par mois
Novatrex®	comprimé	2,5 mg	3 à 10 comprimés par semaine en une seule prise	13,60 €
Méthotrexate Bellon®	comprimé	2,5 mg	3 à 10 comprimés par semaine en une seule prise	10,68 €
Imeth®	comprimé	2,5 mg, 10 mg	1 à 2 comprimés de 10 mg par semaine en une seule prise	8,40 €
Metoject®	Sous cutanée en seringue pré-remplie	7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg	1 injection par semaine	110,60 €
Méthotrexate Biodim®	Sous cutanée en seringue pré-remplie	5 mg, 25 mg	1 injection par semaine	36,04 €

On a constaté que les taux de réponse sont meilleurs pour la forme parentérale par contre il y a une moins bonne tolérance avec deux fois plus d'arrêts (Schaeffer, 2010b).

Ces spécialités ne nécessitent pas de précautions de prescription particulières, contrairement aux biothérapies.

3.1.2.1.2 Autres traitements

Tout comme le MTX, ce sont des médicaments qui n'ont pas été conçus pour répondre à une physiopathologie de la maladie telle que nous l'appréhendons aujourd'hui.

Ils ont généralement été employés de façon empirique pour traiter un agent causal hypothétique, et leur application en rhumatologie a souvent été le fruit du hasard.

Ces molécules étaient utilisées en association avec le MTX ou non.

Aujourd'hui, leur intérêt a considérablement décru avec l'avènement des biothérapies. Ils gardent cependant, dans des cas particuliers, un certain intérêt. Cependant, dans le cadre de ce travail, nous ne ferons que les citer :

- Antipaludéens de synthèse : Plaquenil®
- Sels d'OR : Allochrysine®, Ridauran®
- D-penicillamine et tiopronine : Trolovol®, Acadione®
- Sulfasalazine : Salazopyrine®
- Léfluonamide : Arava®
- Azathioprine : Imurel®
- Ciclosporine A : Néoral®

3.1.2.2 Les DMARDs à action symptomatique et structurale : les biothérapies

La biothérapie est une thérapie utilisant des molécules, des cellules, voire des tissus à des fins thérapeutiques par opposition aux médicaments de la famille précédemment citée dont l'origine est chimique. La biothérapie agit sur des cibles thérapeutiques très spécifiques, au « cœur » de la maladie, elle est par conséquent plus efficace. Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'il existait actuellement 6 cibles thérapeutiques dans la PR :

- Les cytokines pro-inflammatoires :
 - TNF- α
 - interleukine 1
 - interleukine 2
- Le lymphocyte B
- Le lymphocyte T

3.1.2.2.1 Modulation du TNF- α

Commençons par développer les anti-TNF- α . Ils ont pour but de se lier avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α . Ils ont été les premières biothérapies utilisées en PR et sont très importants dans la prise en charge des patients.

3.1.2.2.1.1 Les spécialités utilisées

Pour moduler le TNF- α , deux possibilités sont offertes :

- Soit un anticorps anti-TNF- α avec les spécialités suivantes :
 - Adalimumab (ADA) : Humira®
 - Infliximab (IFX): Remicade®
 - Certolizumab pegol : Cimzia®
 - Golimumab : Simponi®

- Soit un récepteur soluble du TNF- α avec l'etanercept (ETA): Enbrel®

Ces spécialités sont à prescription initiale hospitalière et renouvelées par les médecins spécialistes en rhumatologie et en médecine interne sauf pour le Remicade® qui est réservé à l'usage hospitalier du fait de sa galénique sous forme de perfusion. Pour les spécialités qui ne sont pas réservées au milieu hospitalier, ils sont prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception ».

Tableau VII : Spécialités anti-TNF- α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Spécialités	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie	Cout par mois
Humira® Adalimumab	Sous-cutanée en flacon	40 mg	1 injection toute les deux semaines	924,21 €
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie			834,01 €
	Sous-cutanée en stylo			834,01 €
Remicade® Infliximab	Intraveineuse en flacon	100 mg/10 mL	3 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines	965,34 € pour les 2 premiers mois puis 482,67 € *
Cimzia® Certolizumab pegol	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	200 mg	2 injections aux semaines 0, 2, 4 puis 1 injection toutes les 2 semaines	867,97 €
Simponi® Golimumab	Sous-cutanée en stylo	50 mg	1 injection par mois	828,00 €
	Sous-cutanée en seringue pré-remplie			
Enbrel® Etanercept	Sous-cutanée en seringue pré-remplie	25 mg ou 50 mg	50 mg par semaine en une ou deux prises	989,19 € pour les formes à 50 mg 1028,66 € pour les formes à 25 mg
	Sous-cutanée en stylo	50 mg		
	Sous-cutanée en flacon	25 mg		

* Hors frais hospitaliers

3.1.2.2.1.2 Structures des différents anti-TNF- α

Ces traitements constituent une avancée majeure dans la prise en charge de la PR. Ils sont capables de réduire de manière spectaculaire les symptômes cliniques, la progression des lésions radiographiques, et d'améliorer la qualité de vie des patients. Mais la réponse clinique peut varier selon la structure moléculaire de l'anti-TNF- α utilisé ou son rythme d'administration (Figure 44).

La structure de l'étanercept correspond à un récepteur soluble du TNF (TNF-RII) lié à une partie constante (Fc) d'une immunoglobuline humaine (IgG1).

Pour l'adalimumab, l'infliximab, le golimumab, ils se différencient par leur région de reconnaissance antigénique (Fab') d'origine murine pour l'infliximab, et d'origine humaine pour l'adalimumab et le golimumab.

Le certolizumab pegol quand à lui est monomérique, il ne contient qu'un seul fragment Fab' humanisé. Deux molécules de polyéthylène glycol sont fixées à distance du site de reconnaissance de l'antigène. Sa petite taille lui explique sa demi-vie plus longue (Perdriger, 2009).

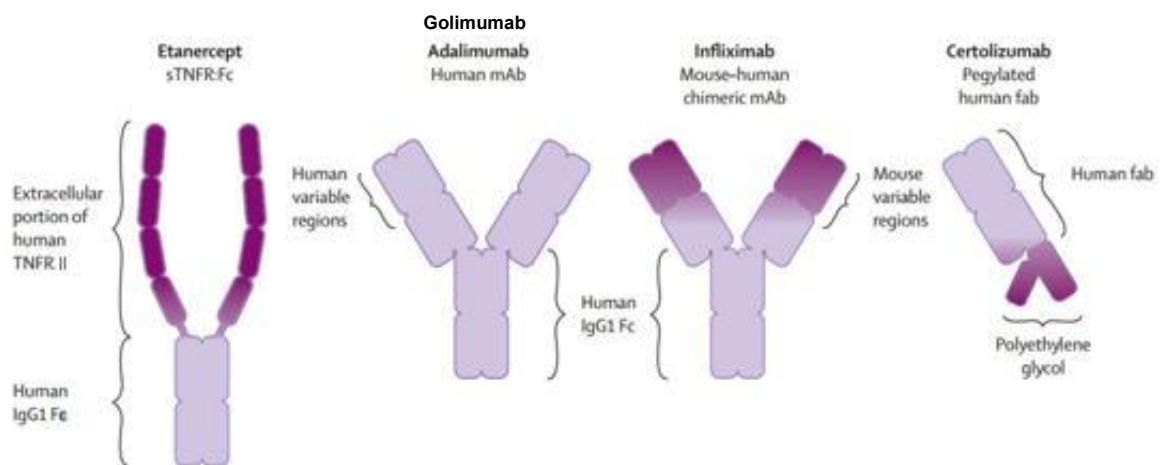


Figure 44 : Structures des différents anti-TNF- α .
Fab=fragment antigen binding. mAb=monoclonal antibody. TNFRII=tumour necrosis factor receptor 2.
sTNFR=soluble tumour necrosis factor receptor.
(Wallis, 2008).

3.1.2.2.2 Les autres biothérapies

Il existe quatre autres biothérapies en plus des anti-TNF- α .

Un agent anti-interleukine 1 avec l'anakinra : Kineret®. Ce médicament est un inhibiteur de la liaison de l'IL-1 à l'IL-1 RI bloquant ainsi l'une des voies de production de l'inflammation dans la PR (Figure 30).

Un modulateur de l'interleukine 6 avec le tocilizumab : Roactemra®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) (Figure 28).

Un modulateur des lymphocytes B avec le rituximab : Mabthera®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin / humain. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des LB et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes (Figure 39).

Un modulateur des lymphocytes T avec l'abatacept : Orencia®. Il s'agit d'une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de CTLA-4 lié à une partie Fc modifiée d'IgG1 (Figure 42). Ce médicament se lie spécifiquement à CD80 et CD86 présent à la surface des CPA. Il y aura pour conséquence une inhibition sélective de cette voie de costimulation nécessaire à l'activation complète des LT.

Le Kineret® est à prescription initiale hospitalière et renouvelé par les médecins spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. Le principe est le même pour la forme sous cutanée d'Orencia®. En revanche Roactemra®, Mabthera® et la forme intra-veineuse d'Orencia® sont réservés à l'usage hospitalier du fait de leurs galéniques sous forme de perfusion. Pour les spécialités qui ne sont pas réservées au milieu hospitalier, elles sont prescrites sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception ».

Tableau VIII : Biothérapies autres que les anti-TNF- α commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Spécialités	Forme pharmaceutique	Dosage	Posologie	Cout
Kineret® Anakinra	Sous-cutanée en seringue pré remplie	100 mg	1 injection par jour	982,71 € par mois
	Sous-cutanée en flacon			1137,08 € par mois
Roactemra® Tocilizumab	Intraveineuse en flacon	80 mg/4 mL	8 mg/kg par mois	133,22€ pour un flacon de 4 mL*
		200 mg/10 mL		333,04 € pour un flacon de 10 mL*
		400 mg/20 mL		666,08 € pour un flacon de 20 mL*
Mabthera® Rituximab	Intraveineuse en flacon	100 mg/10 mL	1000 mg aux semaines 0 et 2 puis renouveler le cycle si besoin 6 mois après	263,67 € pour un flacon de 10 mL*
		500 mg/50 mL		1318,35 € pour un flacon de 50 mL*
Orencia® Abatacept	Intraveineuse en flacon	250 mg/15 mL	< 60 kg : 500 mg ≥60 kg à ≤100 kg : 750 mg >100 kg : 1000 mg aux semaines 0 et 2 puis tous les mois	366,16 € pour un flacon de 15 mL*
	Sous-cutanée en seringue pré remplie	125 mg	1 injection toutes les semaines	840,72 € par mois

* Hors frais hospitaliers

La diversité de ces biothérapies permet de répondre aux besoins cliniques variés (résistance au médicament, intolérance, poussée évolutive de la maladie). L'arrivée de nouvelles molécules reste très attendue afin d'enrichir l'arsenal thérapeutique

3.2 Stratégie thérapeutique

De nouvelles recommandations ont été proposées pour la prise en charge thérapeutique de la PR par la société française de rhumatologie en 2014 actualisant celles faites en 2007.

3.2.1 Les grands principes

La PR étant une affection chronique, l'accent est mis sur l'implication éclairée du patient dans la prise en charge de son traitement et l'organisation de celui-ci avec l'émergence du concept de patient-partenaire.

Pour ce faire, le patient doit être parfaitement informé. Cet impératif conduit au concept « d'éducation thérapeutique », qu'elle soit organisée par le praticien lui-même ou dans le cadre de journées d'éducation thérapeutique dans des structures souvent hospitalières, mais aussi à tous les niveaux par tous les acteurs de cette prise en charge et notamment le pharmacien.

La PR est une urgence thérapeutique. Dès le diagnostic posé, grâce aux critères et score de l'*American College of Rheumatology* et de l'*European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR), le traitement de fond doit immédiatement être mis en route après la phase indispensable de l'établissement du diagnostic de certitude et de la discussion des diagnostics différentiels possibles. Cette phase préalable à l'instauration des traitements de fond doit être la plus courte possible afin de ne pas retarder leur mise en route.

L'objectif thérapeutique à atteindre est la rémission de la maladie ou un faible niveau d'activité de celle-ci. L'adaptation thérapeutique doit donc être dynamique et en permanence optimisée par des réévaluations régulières par l'équipe soignante pluridisciplinaire et en premier lieu le médecin généraliste en étroite collaboration avec le rhumatologue.

Les orientations thérapeutiques tiendront compte du coût de cette prise en charge sur le plan individuel et sociétal. Ce coût doit tenir compte du prix des médicaments mais aussi de toutes les autres mesures : chirurgie, orthèses, arrêts de travail, aide sociale ; la décision devant se baser cependant avant tout sur la tolérance et l'efficacité des médicaments.

3.2.2 Les recommandations de prise en charge de la PR

3.2.2.1 Le diagnostic et l'organisation de la prise en charge

Le diagnostic doit être précoce et nécessite une consultation rapide en rhumatologie. Il est en premier lieu clinique puis confirmé par les examens complémentaires et notamment la biologie.

Sur le plan clinique, le score ACR/EULAR fait référence. Sur le plan biologique, les bilans suivants sont recommandés : numération formule sanguine (NFS), VS, CRP, transaminases, créatinémie, bandelette urinaire (protéinurie, hématurie), facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP, anticorps anti-nucléaires (AAN).

On réalise également une sérologie virale de l'hépatite B, de l'hépatite C, du Virus de l'Immunodéficience Humaine à des fins de diagnostic différentiel. En effet, au début de ces infections, les patients peuvent souffrir de douleurs articulaires inflammatoires dont l'expression est très proche voire similaires à celle d'une PR.

Concernant les autres examens citons: la radiologie, l'échographie doppler et la scintigraphie.

Dès le diagnostic de PR confirmé et les diagnostics différentiels éliminés, le traitement de fond doit être débuté. La rémission doit être l'objectif principal ou au moins le faible niveau d'activité de la maladie (rémission = DAS 28 < 3,2).

Le nombre de réveils nocturnes, l'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA), les manifestations extra articulaires sont aussi à prendre en compte. La surveillance clinique doit se faire fréquemment : 1 fois par mois jusqu'à la rémission puis tous les 2 ou 3 mois.

Le traitement doit être efficace en 3 mois et la rémission ou le faible niveau d'activité doit être obtenu en 6 mois sans quoi le traitement doit être ajusté.

Dès radiographies de suivi (mains et pieds) seront faites à 6 mois et 1 an puis 1 fois par an pendant 5 ans puis plus espacées selon l'évolution.

3.2.2.2 *Traitement de première ligne*

Le MTX est le traitement de fond de première ligne, la dose optimale doit être atteinte en 4 à 8 semaines. La dose initiale est de 10 ou 15 mg/semaine en une prise. La dose maximale est de 20 à 25 mg/semaine.

Le MTX est utilisé en monothérapie en raison de l'absence de preuve d'une efficacité supérieure d'une bi ou tri thérapie. En cas d'insuffisance de réponse ou d'intolérance de la forme orale, la forme sous cutanée peut être proposée. La prise d'acide folique à 5 mg/semaine à distance de la prise de MTX est conseillée. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide à la dose de 20 mg/jour ou la sulfasalazine à la dose de 3 g/jour peuvent être utilisés.

Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, la corticothérapie peut être utilisée à la dose la plus faible possible (< 5 mg/j) pour une durée de moins de 6 mois. Il faut tenir compte de la notion de doses cumulées dans le risque d'effets secondaires de la corticothérapie.

L'association MTX-corticothérapie a montré une efficacité structurale (prévention des érosions) mais un risque accru, en particulier chez les personnes âgées, d'infections. De plus une prévention systématique de l'ostéoporose cortisonique doit être appliquée.

3.2.2.3 Le traitement de deuxième ligne et plus

En cas de non tolérance ou d'insuffisance de réponse au MTX :

- Si les scores composites clinico-biologiques que nous avons évoqués précédemment sont en faveur de facteurs de gravité : une association MTX et un biomédicament est conseillée.
- Si les scores d'activités ne présentent pas de signes de mauvaise évolution on recommande :
 - Une combinaison de traitement de fond synthétique (MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine)
 - Un autre traitement de fond synthétique (léflunomide, sulfasalazine)
 - Un biomédicament en cas d'échec ou de contre-indication

La place des médicaments en cours de commercialisation : anti-JAK, ou autre reste à définir.

3.2.2.4 Gestion de la rémission et prise en charge globale

En cas de rémission durable (> 6 mois) et après décroissance de la corticothérapie (< ou = à 5 mg/jour), il est proposé de diminuer le traitement de fond sans l'arrêter brutalement. Un arrêt brutal favoriserait les rechutes.

Une prise en charge globale du patient, certes médicamenteuse comme nous venons de l'expliquer mais aussi, physique, psychologique, socioprofessionnelle, rééducative, ergonomique avec aménagement de l'habitat et chirurgicale arrivera en complément.

La co-morbidité cardiovasculaire de la PR incite à prendre en charge les facteurs de risques associés : contrôle du diabète, de la dyslipidémie, de l'hypertension artérielle, arrêt du tabagisme, réduction de l'obésité.

Ainsi ces recommandations proposent-elles un algorithme simple et schématique mais aussi pratique répondant aux circonstances de la vraie vie. De ce fait, leur utilisation au

quotidien par tous les acteurs concernés par cette prise en charge, le patient lui-même, font de ces recommandations, le chef d'orchestre d'une partition complexe mais efficace.

3.3 Risques infectieux des traitements

Le risque de mortalité lié aux infections est très important au cours de la PR, ces infections constituent la troisième cause de mortalité après les complications cardio-pulmonaires. La fréquence accrue des infections au cours de la PR est expliquée d'une part par les désordres immunologiques et inflammatoires de la maladie elle-même et d'autre part par les mécanismes d'action des médicaments qui augmentent considérablement ce risque en diminuant les défenses de l'organisme (Akasbi et al., 2013). En effet, l'inhibition des effecteurs cellulaires aux différentes étapes du processus de réponse adaptative par les traitements de la PR a des répercussions non négligeables sur les défenses immunitaires (Figure 45).

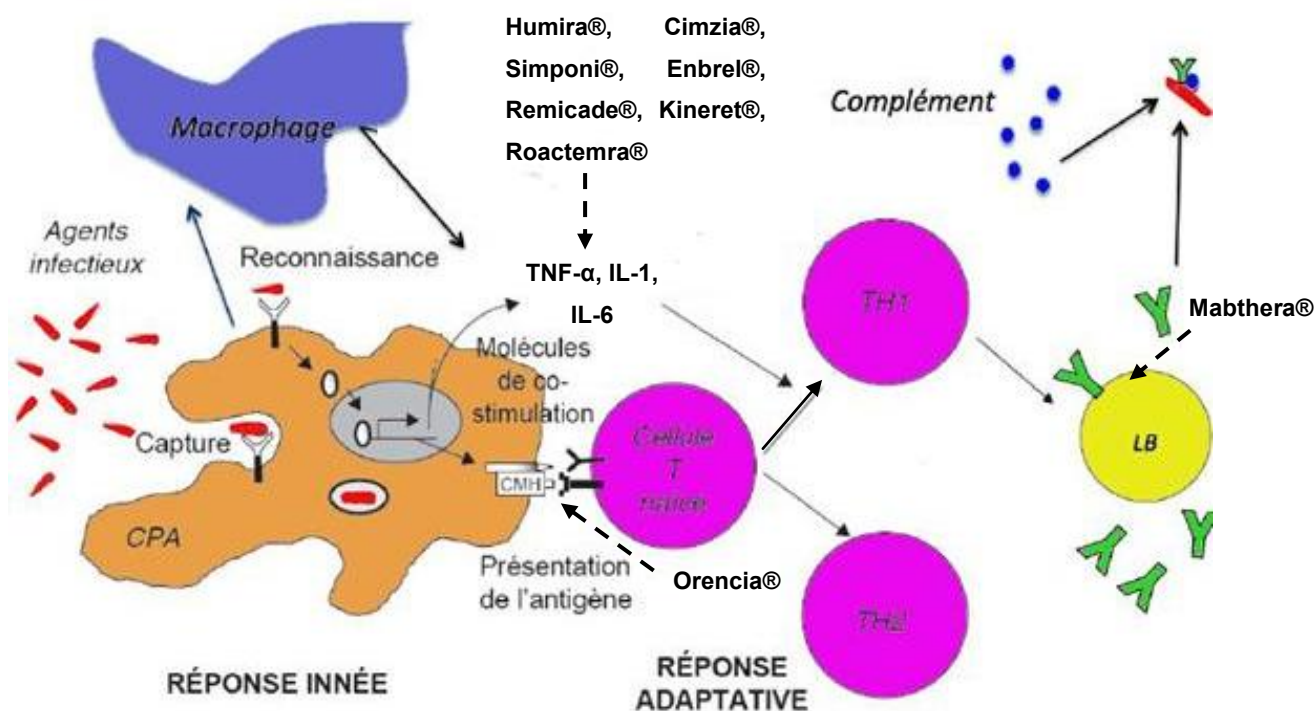


Figure 45 : La réponse immunitaire innée et adaptative et les lieux de modulation de cette réponse avec les traitements de la polyarthrite rhumatoïde.

En pointillé sur le schéma, les cibles des différentes biothérapies de la PR.

3.3.1 Intérêt des registres

Afin d'étudier les risques infectieux liés aux traitements administrés aux patients, l'utilisation des registres est particulièrement précieux. Ils recueillent des données sur des événements de santé dans une population définie. Ils permettent d'étudier un grand nombre de patients souffrants de PR et de détecter ainsi plus facilement des événements indésirables rares contrairement aux essais randomisés réalisés pour l'obtention des

autorisations de mises sur le marché (A.M.M.) des médicaments. En effet dans ces essais, le nombre de patients inclus est plus restreint que dans les registres en raison de critères de sélection à l'inclusion plus restrictifs. En outre, les essais, randomisés en double aveugle ou de non infériorité ou de supériorité, ont une durée d'exposition aux médicaments plus faible que dans les registres. Ainsi, ils reflètent moins la réalité que les registres.

Pour la PR, il existe de nombreux registres à travers le monde (Figure 46). L'addition des effectifs de ces registres, totalise plus de 45000 patients.

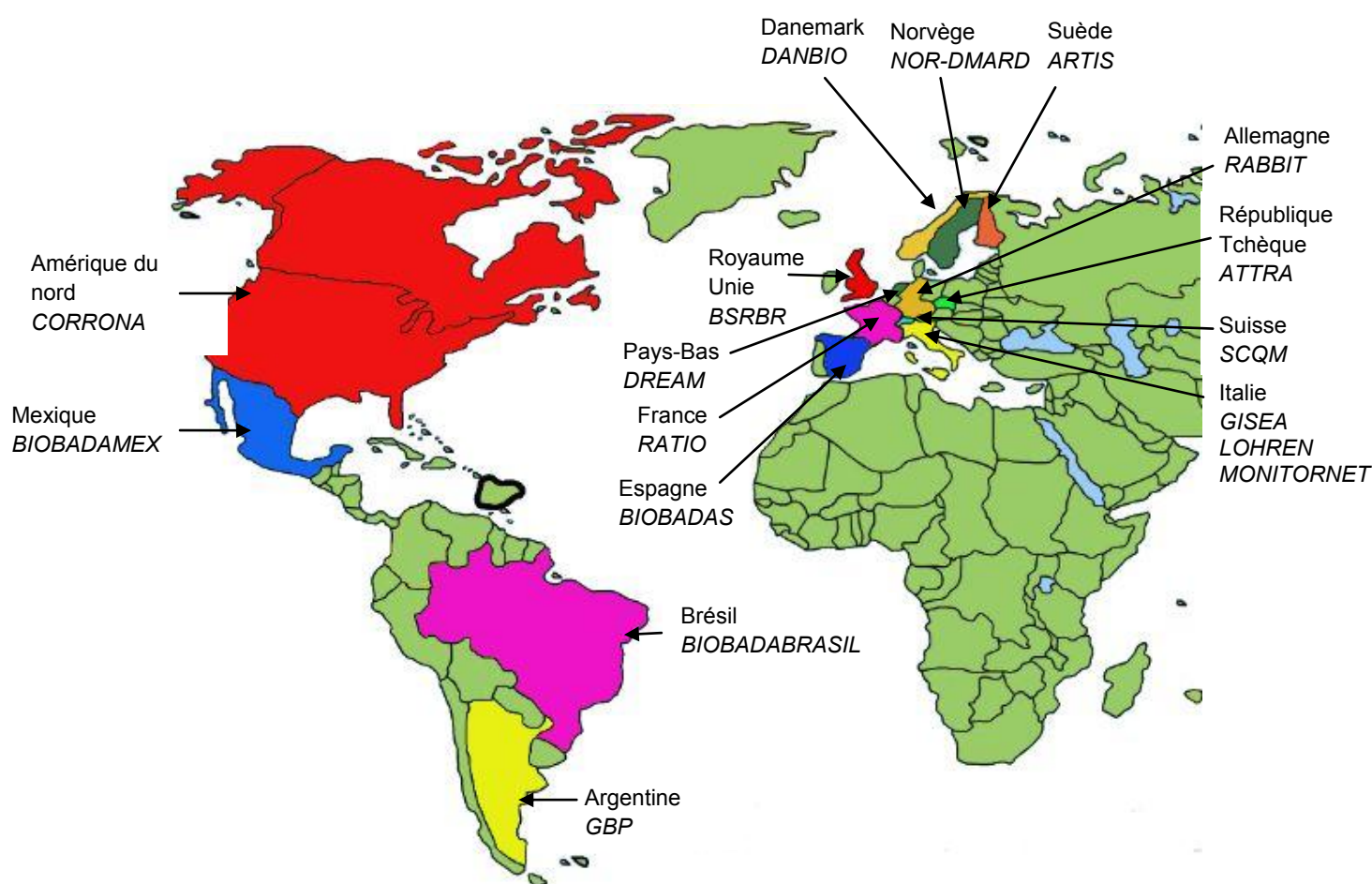


Figure 46 : Pays et nom des principaux registres de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation du risque d'infections sous anti-TNF- α porte principalement sur les 3 premiers produits commercialisés (infliximab, adalimumab, étanercept) car pour ces produits nous disposons d'un recul de plusieurs années ce qui n'est pas le cas des traitements plus récents (Cantagrel, Combe, 2004).

3.3.2 Evaluation du risque infectieux

3.3.2.1 Quantification du risque infectieux

Pour quantifier ce risque, nous allons utiliser le registre britannique BSRBR qui possède le plus grand échantillon de patients. Ce registre a pour but, d'établir la tolérance à long terme des biothérapies chez les patients atteints de PR.

Il comporte d'une part, pour plus de 80% de son effectif, des patients bénéficiant d'anti-TNF- α (depuis 2001: étanercept et l'infliximab et depuis 2003 : l'adalimumab) et d'autre part (cohorte témoin) des patients atteints de PR actives (DAS 28 > 4,2) traités par des traitements de fond classiques (DMARD) et naïfs de biothérapie.

Dans cette étude, il a été défini, comme infections sévères, les infections ayant nécessité un traitement antibiotique intraveineux et/ou une hospitalisation, ou encore une infection ayant entraîné un décès. Les infections sévères ont été recueillies jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement anti-TNF- α .

Les informations proviennent de 3 sources :

- des questionnaires adressés au rhumatologue traitant (tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans)
- des questionnaires adressés au patient (tous les 6 mois)
- le registre national de santé mentionnant les décès et les causes de décès

La médiane de suivi est de 3,9 ans dans la cohorte anti-TNF- α et de 2,6 ans dans la cohorte témoin.

Voici les résultats résumés dans le Tableau IX.

Tableau IX : Risque global d'infections sévères en fonction de différentes cohortes dans le registre BSRBR.
(Galloway et al., 2011)

Traitement	DMARD	Total TNF	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Nombre de patients	3598	11798	4129	3467	4202
Incidence* (personne – année)	9259	36230	15874	9622	10 733
Nombre d'infections sévères	296	1512	609	441	462
Ratio pour 100 personne- années	3,2	4,2	3,8	4,6	4,3
Risque relatif ** non ajusté	/	1,5	1,4	1,6	1,4
Risque relatif ajusté*	/	1,2	1,2	1,3	1,3

*L'incidence est une mesure du risque pour un individu de contracter cette pathologie pendant une période donnée

**Le risque relatif mesure le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

*** Ajusté en fonction de l'âge et d'un ensemble de facteurs influençant le risque infectieux comme les comorbidités (tabagisme, diabète, BPCO), l'activité de la PR et la corticothérapie associée.

Les données britanniques confirment que les anti-TNF- α augmentent de manière modérée (20%) mais significative le risque d'infections sévères.

3.3.2.2 Evolution dans le temps du risque infectieux sous biothérapie

Afin d'analyser ce point, nous allons exploiter le registre allemand RABITT qui a inclus des patients atteints de PR chez lesquels a été débutée une biothérapie ou un traitement de fond classique de 2001 à 2006. Ce registre RABITT permet de bien voir l'évolution dans le temps car il prend en compte toutes les infections sévères survenues chez les patients pendant 3 ans. A contrario, le registre britannique BSRBR n'analysait que la première infection sévère survenue chez les patients. Une fois la première infection contractée, le patient sort de l'étude.

L'étude RABITT comprend 5044 patients dont 3271 traités par anti-TNF- α et 1773 traités par traitement de fond classique.

Tableau X : Taux d'infections sévères pour 100 patient-années dans le registre allemand RABITT.
(Strangfeld et al., 2011).

	Incidence (personne – année)	Nombre d'infections sévères	Ratio pour 100 personne- années	Risque relatif
1^{ère} année				
Traitement classique	1765	40	2,3	/
Traitement anti-TNF-α	3041	147	4,8	2,13
2^{ème} année				
Traitement classique	1696	40	2,4	/
Traitement anti-TNF-α	2564	82	3,2	1,36
3^{ème} année				
Traitement classique	1397	35	2,5	/
Traitement anti-TNF-α	2186	48	2,2	0,88

On constate que l'incidence des infections sévères reste stable au cours des 3 premières années dans le groupe « traitement classique », mais qu'en revanche, il diminue au cours des 3 premières années dans le « groupe traitement anti-TNF- α ».

Comment expliquer cette réduction d'événements infectieux dans le groupe biothérapie?

En premier lieu, les patients ayant fait des infections sévères sont exclus de la cohorte anti-TNF- α . En effet, un patient faisant une infection sévère a entre 2,7 et 4,7 fois plus de chance d'arrêter le traitement anti-TNF- α qu'un patient qui ne fait pas d'infection sévère. Ces patients ont donc plus de chance de rentrer dans la cohorte avec traitement de fond classique et ainsi biaiser l'étude.

Par ailleurs, la surveillance très rapprochée dont bénéficient les patients sous biothérapie, en particulier vis-à-vis de ce risque infectieux qui préoccupe grandement les prescripteurs,

explique que les événements indésirables infectieux soient dépistés très tôt avant qu'ils n'évoluent vers des complications.

Enfin la corticothérapie, associée éventuellement aux traitements de fond, est un facteur favorisant les infections.

En analysant le risque relatif d'infection sévère indépendamment des autres facteurs, on obtient les chiffres suivants :

- 4,7 pour une corticothérapie supérieure ou égale à 15 mg/j
- 2,1 pour une corticothérapie entre 7,5 et 14 mg/j

Or, les doses de cortisone utilisées sous anti-TNF- α diminuent lors du suivi, alors qu'elles restent stables sous traitement classique.

Les données allemandes semblent donc montrer que la diminution du risque d'infection sévère avec la durée de traitement anti-TNF- α est liée à des modifications de la nature de la cohorte du fait de l'arrêt de l'anti-TNF- α chez les patients ayant fait une infection sévère et de la réduction de la corticothérapie (Pertuiset, 2007). On ne peut pas conclure à la diminution du risque infectieux dans le temps mais on peut constater qu'il n'y a pas d'augmentation de ce risque au fil du temps.

3.3.3 Les principales infections contractées

Si on prend l'exemple du registre français RATIO (Recherche sur les Anti-TNF- α et les Infections Opportunistes), qui intègre 57711 patients-années sur 3 ans de 2004 à 2007, constate que sur cette période, il y a eu 178 cas d'infections opportunistes réparties comme suit :

- 83 cas de tuberculoses
- 35 cas d'infections virales notamment causées par les virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), du virus herpès simplex (VHS) et du virus zona varicelle (VZV)
- 31 cas de légionelloses
- 29 autres cas dont : 4 cas d'infection à mycobactéries atypiques, 3 cas de salmonelloses, 5 cas de listérioses, 4 cas de nocardioses, 3 cas d'aspergilloses, 6 cas de pneumocystoses, 2 cas de cryptococcoses, 2 cas de leishmanioses

On retrouve ces infections dans la plupart des autres registres. Dans le cadre de notre thèse, nous décrirons uniquement les infections les plus fréquemment rencontrées.

3.3.3.1 Les infections virales

3.3.3.1.1 Les virus de l'hépatite

3.3.3.1.1.1 Le virus de l'hépatite B

3.3.3.1.1.1.1 Généralités

On estime que 2 milliards de personnes sont concernées par le VHB dans le monde, dont environ 350 millions de porteurs d'une hépatite B chronique. La France fait partie des pays de faible endémie. On estime que l'hépatite B chronique touche environ 0,65% des adultes âgés de 18 à 80 ans, soit environ 280 000 personnes.

Le VHB se transmet par le sang et les autres liquides organiques (salive, sécrétions génitales). En France, ce sont les transmissions par voie sexuelle et par voie parentérale (injections avec du matériel contaminé) qui sont majoritaires. Dans 30 % des cas, le mode de contamination reste inconnu.

Son délai d'incubation se situe entre 30 et 180 jours. Une fois dans l'organisme, le VHB circule dans le sang et atteint son organe cible, le foie. L'infection aiguë par l'hépatite B ne donne pas de manifestations apparentes dans la majorité des cas. Seules 40 % des infections aiguës par VHB vont s'accompagner de symptômes : fatigue, perte de l'appétit, douleurs abdominales, nausées et vomissements, syndrome grippal (fièvre et courbatures). Plus rarement, ces symptômes peuvent s'associer à une jaunisse (ou « ictère » en terme médical), et une coloration foncée des urines.

Dans de rares cas, l'hépatite B aiguë peut être sévère, voire même atteindre le stade d'hépatite aiguë fulminante (moins de 1% des cas). Cette forme d'hépatite B aiguë est mortelle 8 fois sur 10 en l'absence d'une transplantation hépatique en urgence. Enfin, dans les 5 à 10% de cas restants, l'hépatite B persiste et devient chronique. Le virus persiste alors dans le sang, pendant des mois, des années, voire à vie. Ces formes chroniques s'accompagnent souvent de lésions du foie, menant à la cirrhose et au cancer (<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp>, 2015).

3.3.3.1.1.1.2 Réactivation du VHB sous immunomodulateurs

On constate quelques cas d'hépatite grave dans la littérature chez des patients porteurs chroniques de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) sous traitement anti-TNF- α . (Michel, Godeau, 2005).

Concernant le rituximab, en raison du faible nombre d'études sur le sujet dans le domaine de la rhumatologie, on doit se fier aux longues années d'expérience du rituximab en

oncologie dans le traitement notamment les lymphomes non hodgkiniens. Ces études nous permettent de bien apprécier le risque de réactivation d'hépatites virales B.

Voici un tableau qui résume les cas rapportés de réactivation du VHB chez des patients traités pour un lymphome. A préciser qu'en oncologie, le rituximab est le plus souvent associé à une chimiothérapie cytolytique qui accentue l'effet immunosupresseur.

Tableau XI : Cas rapportés de réactivation du virus de l'hépatite B chez des patients traités pour lymphomes par du rituximab.

V : vincristine ; A et H : anthracyclines ; D : dexaméthasone ; C : cyclophosphamide ; P : prednisone ; O : Doxorubicine.
(Somogyi-Demerjian, 2008)

Références	Indication	Traitement associé au rituximab	Evolution du patient
Sarrechia, 2005	Leucémie lymphoïde chronique	/	Décès
Law, 2005	Lymphome B	V,A,D,C	Décès
Dai, 2004	Lymphome B	C, H, O, P Lamivudine 1 semaine avant et 4 semaines après la chimiothérapie	3 réactivations 6 mois après le traitement anti-cancéreux 1 hépatite aigue
Timm, 2003	/	/	Décès
Zell, 2005	Lymphome malin non hodgkinien	C, H, O, P	Décès
Hernandez, 2003	Lymphome folliculaire	V, D, C	Décès
Tsutsumi, 2004	Lymphome malin non hodgkinien	Autre chimiothérapie	Lamivudine administrée puis guérison
Ozgöznzl, 2006	Lymphome B	/	Hépatite fulminante

Concernant les anti-TNF- α , le Tableau XII résume quelques cas de réactivation du VHB chez des patients rhumatisants ayant reçu des anti-TNF- α .

**Tableau XII : Cas rapportés de réactivation du virus de l'hépatite B chez des patients sous anti-TNF- α .
(Somogyi-Demerjian, 2008)**

Références	Indication	Anti-TNF- α	Traitement associé	Evolution
Michael, 2003	Still juvénile	IFX 5 mg/kg	/	Transplantation
Ostuni, 2003	PR	IFX 6 mg/kg	/	Lamivudine
Calabrese, 2004	PR	IFX puis ETA	MTX 10 mg/semaine	Lamivudine → guérison*
Oniankitan, 2004	SPathie	IFX 5 mg/kg	MTX avant	Lamivudine → guérison*
Wandling, 2005	SPathie	IFX 5 mg/kg	/	Lamivudine **

* réactivation VHB sous MTX et traitement préventif par lamivudine, switch anti-TNF- α

** réactivation VHB sous Infiximab, traitement par lamivudine, reprise infliximab

SPathie : spondylarthropathie ; ETA ; étanercept ; IFX : infliximab ; MTX : méthotrexate ; LAM : lamivudine

La réactivation du VHB chez des patients sous biothérapie reste globalement rare mais souvent grave. Il faut donc un dépistage systématique du virus avant d'instaurer un traitement immunomodulateur.

A noter que la lamivudine est un analogue nucléosidique qui inhibe la transcriptase reverse, enzyme responsable de la réplication de l'ADN viral. Elle est utilisée pour le traitement de l'hépatite chronique B et en cas de cirrhose. En instaurant un traitement de lamivudine à 100 mg/j *per os* chez des patients rhumatisants recevant des immunomodulateurs, on peut contrôler des réactivations du VHB. Cette possibilité thérapeutique est susceptible d'intéresser le rhumatologue qui suit des patients recevant des anti-TNF- α pendant plusieurs années (Somogyi-Demerjian, 2008).

3.3.3.1.1.2 Le virus de l'hépatite C

3.3.3.1.1.2.1 Généralités

On estime à 170 millions le nombre de personnes touchées par le VHC dans le monde et approximativement 370 000 individus ayant été en contact avec l'hépatite C en France.

A l'heure actuelle en France, c'est l'utilisation de drogues injectées ou inhalées, associée au partage de matériel usagé (seringue, petit matériel de préparation à l'injection, paille, pipe à crack...) qui représente le mode de contamination le plus fréquent.

Son temps d'incubation est de 30 à 100 jours. Comme le VHB, le VHC se manifeste généralement par une fatigue intense, des douleurs abdominales, accompagnées parfois

d'une jaunisse (ou ictère). Ces symptômes peuvent être très présents, ou au contraire passer totalement inaperçus.

A l'issue de cette phase aiguë qui dure environ 3 mois :

- soit le virus va disparaître progressivement du sang : c'est la guérison complète, dans 30 à 35% des cas
- soit le virus va persister durablement dans le sang : c'est le passage à une hépatite C chronique, 65 à 70% des cas.

L'hépatite C chronique peut se manifester par un état de fatigue prolongé et inexpliqué. Très souvent, elle passe inaperçue pendant longtemps. Pendant ce temps, le virus va attaquer et détruire progressivement le foie, entraînant des lésions de cirrhose (prolifération anarchique de cellules, lésions de fibrose...), voire l'apparition d'un cancer (<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-C.asp>, 2015).

3.3.3.1.1.2 Réactivation du VHC sous immunomodulateurs

Même si de rares cas de réactivation du VHC dans les registres ont été montrés, on constate que le profil sous biothérapie du VHC est très différent de celui du VHB. Dans la littérature, on affirme même que l'utilisation d'anti-TNF- α serait efficace sur l'éradication du virus en complément de l'interféron gamma et de ribavirine qui était le traitement classique pour le VHC.

En effet, d'après (Zein, Etanercept Study Group, 2005), le groupe de patient VHC positif recevant le traitement par interféron gamma + ribavirine + étanercept a mieux répondu que le groupe VHC positif traité par interféron gamma + ribavirine + placebo. Cette réponse favorable a été évaluée tant sur le taux de transaminases que sur la virémie et les lésions histologiques du foie.

Dans le Tableau XIII sont représentés quelques exemples des dernières publications sur l'utilisation des anti-TNF- α dans diverses pathologies chez des patients porteurs du VHC.

Tableau XIII : Utilisation d'anti-TNF- α chez des patients porteurs de VHC.
ETA : étanercept ; IFX : infliximab ; ADA : adalimumab.
(Somogyi-Demerjian, 2008).

Références	Patients	Biothérapies	Pathologies traitées
Campbell, 2001	1	IFX	Crohn
Biancone, 2002	1	ETA / IFX	Crohn
Khanna, 2003	1	ETA	/
Peterson, 2003	24	ETA / IFX	PR
Holtmann, 2003	2	IFX	Crohn
Parke, 2004	5	ETA / IFX	PR
Magliocco, 2004	2	ETA	Rhumatisme Psoriasique
Oniankitan, 2004	1	IFX	Rhumatisme Inflammatoire
Esteve, 2004	1	IFX	Crohn
Calabrese, 2004	1	ETA / IFX	/
Zein, 2005	19	ETA	/
Roux, 2006	6	ETA / IFX / ADA	PR / Spondylarthropathie
Marotte, 2006	9	ETA	/

Toutes ces publications rapportent une bonne tolérance des anti-TNF- α chez les patients porteurs du VHC. Dans la plus grande série, celle de Peterson en 2003 qui comportait 24 patients, il n'avait pas été observée d'augmentation significative des transaminases ni de la virémie (Somogyi-Demerjian, 2008).

Pour ce qui concerne le rituximab, l'incidence des complications infectieuses est faible. Ceci s'explique probablement par le fait que les LB mémoires sont respectés par ce traitement.

3.3.3.1.2 Le virus herpes simplex et le virus zona varicelle

3.3.3.1.2.1 Généralités

Le virus herpes simplex (VHS) et le virus zona varicelle (VZV) font partie de la même classe de virus : les herpèsvirus.

Le VZV est une infection "obligatoire" de l'enfance : 90 % des enfants contractant l'infection avant l'âge de 12 ans. D'après les données du réseau "Sentinelles" le nombre de cas de varicelle symptomatique en 2007 est estimé à 778 000 cas en France. La transmission est avant tout respiratoire. L'incubation dure en moyenne : 14 jours. D'abord le

virus provoque : fièvre, céphalées et éventuelles douleurs abdominales pendant 24 à 48 heures. Puis une phase d'état s'installe avec une fièvre modérée et une éruption vésiculeuse avec des éléments en nombre très variable disséminés sur tout le corps et en particulier le cuir chevelu, la face, le tronc. Le zona est une complication tardive de la varicelle correspondant à la réactivation des VZV restés latents. Il s'exprime sous forme de lésions érythémateuses puis vésiculeuses siégeant sur le trajet d'une racine nerveuse ([http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVZV?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVZV?OpenDocument), 2015).

Le VHS est un virus très fréquent avec une présence dans 70% de la population générale voire parfois 100% dans les pays en voie de développement. Le contact direct avec les sécrétions ou les muqueuses infectées, ou les lésions cutanées d'un patient asymptomatique ou symptomatique excréant le virus est le principal mode de transmission du VHS. Ce virus a une période d'incubation qui varie entre 2 et 12 jours. Il se manifeste principalement par des lésions vésiculaires et ulcéreuses douloureuses intéressant la muqueuse buccale, la langue, les gencives et le pharynx.

3.3.3.1.2.2 Réactivation du VHS et du VZV sous immunomodulateurs

Les auteurs (Che, Morel, 2014) ont analysé le risque de réinfection à virus herpes simplex (VHS) et virus zona varicelle (VZV) chez les patients traités par anti-TNF. Ils ont comparé la prévalence de ces infections entre une population traitée par anti-TNF- α et une population traitée par traitement fond conventionnel.

Les données proviennent de 5 registres :

- BIOBADASER pour l'Espagne
- BSRBR pour la Grande-Bretagne
- RABBIT pour l'Allemagne
- CORRONA pour l'Amérique du Nord
- McDonald qui est une base de données de vétérans américains

Le suivi total de l'ensemble des patients est de 124966 patients-années et les résultats sont les suivants.

Tableau XIV : Méta-analyse du risque d'infection à virus du groupe herpes (VHS, VZV) au cours d'un traitement anti-TNF par rapport à un traitement de fond conventionnel.
(Che, Morel, 2014).

Registres	Anti-TNF- α		Traitement de fond classique		Risque Relatif
	Evènements	Total patients (patients-années)	Evènements	Total patients (patients-années)	
BIOBADASER	75	11636	6	2270	2,45
BSRBR	322	41235	46	11417	1,95
CORRONA	82	6161	39	6804	2,34
McDonald	96	9054	208	25986	1,33
RABBIT	62	6112	24	4291	1,82
Total	637	74198	323	50768	1,75

Le risque relatif de réinfections à herpes virus est de 1,75 sous anti-TNF- α par rapport à un traitement de fond conventionnel. Cela signifie qu'un patient sous anti-TNF- α à 1,75 fois plus de risque de réactiver l'infection à herpes virus qu'un patient sous traitement de fond classique. L'existence d'une différence de risque entre les 3 anti-TNF- α analysés (etanercept, infliximab et adalimumab) n'est pas claire. D'après les données de la base McDonald, l'infliximab a risque infectieux augmenté et dans le registre RABBIT les autres anticorps monoclonaux ont à leur tour un risque accru. (Pertuiset, 2012).

3.3.3.2 Les infections bactériennes

3.3.3.2.1 La tuberculose

3.3.3.2.1.1 Généralités

La tuberculose est une des principales causes de mortalité dans le monde. Chaque année, 8,8 millions de personnes sont atteintes d'une tuberculose dont 3,9 millions sont contagieuses. En France, le nombre de cas de tuberculose diminue progressivement depuis les années 70. Cependant, il reste élevé dans certaines régions et pour certains groupes de population (<http://www.sante.gouv.fr/la-tuberculose.html>, 2015).

La tuberculose à un temps d'incubation de 1 à 3 mois. C'est une maladie infectieuse due au bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis*, aussi appelé bacille de Koch (BK). Elle se transmet par voie aérienne. Toutes les personnes infectées par le BK ne développent pas la maladie : seules 5 à 10% d'entre elles feront une tuberculose. Le bacille peut rester dans

l'organisme à l'état "dormant" pendant des années. La tuberculose pulmonaire est la plus fréquente, mais il existe des tuberculoses extra-pulmonaires. La tuberculose pulmonaire provoquera de la fièvre, des troubles respiratoires, des expectorations parfois hémorragiques.

3.3.3.2.1.2 Réactivation de tuberculose sous immunomodulateurs

En 2001, 2 ans après la mise sur le marché de l'infliximab, 70 cas de tuberculose ont été rapportés (Keane et al., 2001). La prise de conscience du risque qu'une tuberculose latente devienne active sous anti-TNF- α est depuis bien connue ainsi le bilan pré-thérapeutique des anti-TNF- α , comporte obligatoirement un dépistage des ces formes latentes de tuberculose.

Ce risque de tuberculose concerne environ 0,2% des patients atteints de PR évoluée. Si l'on prend le registre français RATIO par exemple, on recense au cours d'une période de 3 ans (2004 à 2007) avec un total de 57711 patients-année, 178 cas d'infections opportunistes survenant chez des patients recevant un anti-TNF- α dont 83 de ces cas étaient dus à la tuberculose. Le SIR (Standardized Incidence Ratio) qui correspond au ratio de patients souffrant de PR et ayant eu la tuberculose par rapport à la population générale s'établit globalement à 12,2.

Si l'on compare à présent ce risque en fonction des anti-TNF- α administrés, on obtient des disparités dans les résultats. On constate que le SIR est de 18,6 pour l'infliximab et de 29,3 pour l'adalimumab alors qu'il n'est que de 1,8 pour l'éta nercept. On a donc un risque de tuberculose 17 à 28 fois supérieur chez les patients recevant de l'infliximab ou de l'adalimumab par rapport à ceux sous éta nercept. Le graphique qui suit, illustre bien la variabilité de l'incidence de la tuberculose en fonction de l'anti TNF- α utilisé.

Incidence cumulative de la
tuberculose (patients-année)

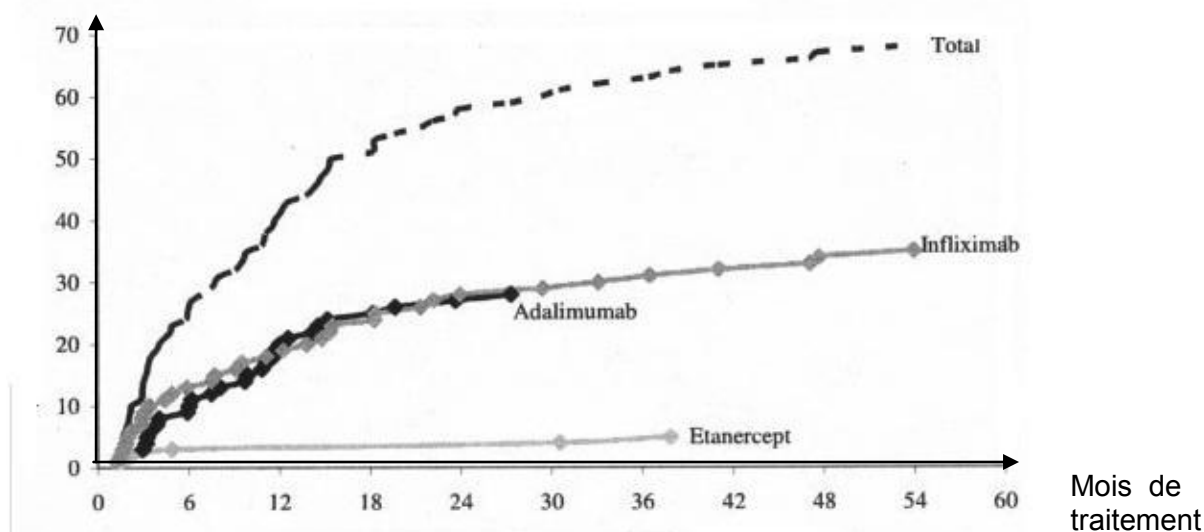


Figure 47 : Incidence cumulative de la tuberculose en fonction de la durée de l'anti-TNF- α utilisée. (Tubach et al., 2009)

Comparativement le registre britannique BSRBR montre des résultats qualitatifs similaires (Hilliquin, 2009).

Cette différence s'explique peut-être par la structure de l'étaercept qui est composé du récepteur TNF-R pour capter le TNF- α alors que l'adalimumab et l'infliximab sont des anticorps dirigés directement contre le TNF- α .

3.3.3.2.2 La légionellose

3.3.3.2.2.1 Généralités

En 2014, 1348 cas de légionellose ont été notifiés en France dont 122 ont conduit à un décès.

La légionellose est due à une de la famille des *Legionellaceae* dont la plus connue en France est *Legionella pneumophila*. Les *Legionellaceae* sont présentes à l'état naturel dans les eaux douces (lacs et rivières) et les sols humides. À partir du milieu naturel, la bactérie peut coloniser les installations qui leur offrent des conditions favorables à leur développement (stagnation de l'eau, température de l'eau comprise entre 25 et 45 °C, présence de nutriments). La contamination se fait par voie respiratoire, par inhalation d'eau contaminée diffusée en aérosol.

Les symptômes sont généralement similaires à ceux d'une grippe : fièvre, frissons, toux, difficultés respiratoires et parfois autres signes comme la nausée et la confusion. Ils apparaissent au bout de 2 à 10 jours après la contamination par les légionelles, et dans la majorité des cas dans les 5 à 6 jours (<http://www.sante.gouv.fr/legionellose.html>, 2015).

3.3.3.2.2.1 Risque de légionellose sous immunomodulateurs

Les travaux réalisés par Lanternier et al., en 2013, à partir du registre RATIO français, a permis de quantifier ce risque de légionellose chez les patients traités par immunomodulateurs et notamment les anti-TNF- α . Dans cette étude on apprend que l'incidence de la légionellose a été supérieure de 13 fois pour les patients recevant un traitement anti-TNF- α par rapport à la population française globale. Ce chiffre est donc en faveur d'un rôle important de l'immunomodulateur dans la contraction de la légionellose chez ces patients.

4 Stratégie vaccinale

Comme nous l'avons rappelé précédemment, les traitements de la PR peuvent entraîner une immunodépression qui augmente le risque infectieux. Il faut par conséquent protéger les malades à risque et la vaccination est un des aspects de cette protection.

4.1 Vaccination

4.1.1 Généralités

La vaccination est un procédé qui consiste à injecter des antigènes de manière à stimuler le système immunitaire. Une mise en mémoire de ces antigènes va permettre lors d'une véritable infection d'activer de façon plus rapide et plus forte la réaction immunitaire afin d'éliminer un agent infectieux.

On distingue différents groupes de vaccins selon leur préparation (Harlay et al., 2004) :

- Les vaccins inactivés sont des bactéries ou des virus tués par différentes méthodes (chimique, physique).
- Les vaccins vivants atténués sont des bactéries ou des virus chez les quels la virulence a été amoindrie. Ils deviennent inoffensifs pour le receveur.
- Les vaccins sous-unités sont des fractions protéiques ou glycosidiques de l'agent infectieux produits par recombinaison génétique.
- Les vaccins à bases d'anatoxines qui sont des exotoxines bactériennes protéiques dont le pouvoir toxique a été enlevé, mais dont le pouvoir antigénique est conservé.

Pour augmenter l'intensité de la réponse immunitaire et, par conséquent, obtenir une meilleure protection, on ajoute un adjuvant. Ceci est particulièrement vrai pour les vaccins inactivés qui sont moins immunogènes. Pour prévenir une croissance bactérienne et stabiliser l'antigène, on peut rajouter un conservateur. Enfin l'ensemble des composants du vaccin est véhiculé dans un milieu liquide qui peut être de l'eau physiologique, une solution tampon, ou un milieu de culture.

La valence vaccinale désigne le nombre d'antigènes spécifiques incorporés dans un vaccin donné. Ainsi un vaccin peut être monovalent, bivalent, trivalent, etc. La quantité d'antigènes présents peut varier d'un vaccin à l'autre. Par exemple pour les vaccins dirigés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, il existe un vaccin enfant avec des concentrations normales d'antigènes et d'anatoxines dont la valence est notée : « DTCaPolio » et un vaccin adulte avec des doses d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux réduits dont la valence est notée : « dTcaPolio ».

Lorsque les antigènes de l'agent infectieux présents dans un vaccin ne suffisent pas à eux seul pour produire la réaction immunitaire attendue, ils sont couplés à une protéine porteuse qui va accentuer les effets attendus. On parle alors de vaccin conjugué.

4.1.2 Vaccins disponibles en France

Les vaccins disponibles en France sont résumés dans le Tableau XV.

Tableau XV : Tableau de correspondance entre les valences vaccinales et les vaccins commercialisés en France en 2014.

* Vaccin à réaliser au centre de vaccination

En gras : vaccins vivants atténués

Valences contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	Vaccin BCG SSI®
Diphtérie / Tétanos	DTvax® (vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant)
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite	Revaxis® (valences dTP)
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	Enfants (valences DTCaP) : InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire®
	Adultes (valences dTcaP) : Boostrixtetra® / Repevax®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / Haemophilus Influenzae b	InfanrixQuinta® Pentavac®
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / Haemophilus Influenzae b / Hépatite B	Infanrix Hexa®
Fièvre jaune	Stamaril® *
Grippe saisonnière	Agrippal® / Fluarix® / Immugrip® / Influvac® / Vaxigrip® Optaflu® (agréé à l'usage des collectivités)
Haemophilus influenzae b	Act-Hib®
Hépatite A	Enfants : Havrix® 720 / Avamix® 80 U
	Adultes : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440
Hépatite B	Enfants : Engerix® B10 / HBVaxpro® 5µg / Genhevac B Pasteur®
	Adultes : Engerix® B20 / HBVaxpro® 10µg / GenhevacB Pasteur®

Valences contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
Hépatite A & Hépatite B	Enfants : Twinrix® Enfant
	Adultes : Twinrix® Adulte
Leptospirose	Spirolept®
Méningocoque A & C	A partir de l'âge de 2 ans : Vaccin méningococcique A+C® (non conjugué)
Méningocoque A, C, Y, W135	A partir de l'âge de 1 an : Nimenrix® (conjugué)
	A partir de l'âge de 2 ans : Menveo® (conjugué)
Méningocoque C	Meningitec® / Menjugatekit® / Neisvac® (conjugués)
Méningocoque B	Bexsero®
Papillomavirus humains (HPV)	Cervarix® (vaccin bivalent) Gardasil® (vaccin quadrivalent)
Pneumocoque	Prevenar13® (conjugué) Pneumo23® (non conjugué)
Poliomyélite	Imovax Polio®
Rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®
Rougeole	Rouvax®
Rougeole / Oreillons / Rubéole	M-M-RVaxPro® Priorix®
Tétanos	Vaccin tétanique Pasteur®
Typhoïde (fièvre)	Typhim Vi® Typherix®
Typhoïde et Hépatite A	Tyavax®
Varicelle	Varilrix® Varivax®
Encéphalite à tiques	Encepur®
Encéphalite japonaise	Ixiaro®
Rotavirus	Rotarix® Rotateq®

4.1.3 Recommandation pour la population générale

Chaque année, le haut conseil de la santé publique (HCSP) dévoile un calendrier vaccinal qui fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge. La Figure 48 est le calendrier résumé de 2015. Ces recommandations s'appliquent également aux patients souffrant de PR sous immunomodulateur et notamment les vaccins à réaliser pour les adultes. En effet, la PR est une maladie rhumatismale de l'adulte. Il sera important de vacciner les patients contre le DTpolio à 25 ans, 45 ans, 65ans, puis tous les 10 ans.

Âge approprié	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG												
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite												Tous les 10 ans
Coqueluche												
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)												
Hépatite B												
Pneumocoque												
Méningocoque C												
Rougeole-Oreillons-Rubéole												
Papillomavirus humain (HPV)												
Grippe												Tous les ans

Figure 48 : Calendrier simplifié des recommandations vaccinales pour la population générale.
(<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/images/calendrier2015.jpg>, 2015)

4.1.4 Recommandation pour les patients sous immunomodulateurs

Le HCSP a publié en 2012 des recommandations complémentaires sur la vaccination des sujets en état d'immunodépression. Ce déficit immunitaire peut être héréditaire, primitif ou congénital mais également secondaire ou acquis comme dans les traitements immunomodulateurs de la PR. L'objectif du groupe de travail était d'élaborer des recommandations de vaccination spécifiques afin d'intégrer cette population au calendrier vaccinal, d'en assurer la diffusion et l'application dans le but d'améliorer la couverture vaccinale de ces populations à risque d'infection sévère et *in fine* de diminuer la morbidité et la mortalité de ces patients.

Ces recommandations ont pour but d'aider les cliniciens en charge de ces patients. Elles sont susceptibles d'évoluer au cours des prochaines années en fonction de l'acquisition de

nouvelles connaissances et de l'arrivée de nouveaux vaccins. (Haut Conseil de la Santé Publique, 2012)

4.1.4.1.1 Patients concernés

Dans le cadre de la PR, les patients concernés par ces recommandations sont les suivants :

- Les patients traités par immunomodulateur comme le MTX
- Les patients traités par une biothérapie
- Les patients traités par corticothérapie au-delà de 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines ou les corticoïdes en bolus.

4.1.4.2 Principes généraux

Pour ces patients, il est important de vérifier systématiquement le carnet de vaccination et d'effectuer les mises à jour nécessaires. On vaccinera le plus tôt possible dans la prise en charge. On suit les recommandations émises par les autorités de santé : calendrier vaccinal en vigueur, recommandations aux voyageurs et vaccinations professionnelles le cas échéant.

4.1.4.3 Recommandations particulièrement indiquées

Nous avons vu précédemment que des infections du tractus respiratoire et notamment des cas de sepsis à pneumocoque fatals survenus lors d'un traitement par infliximab ou etanercept ont été rapportés. La vaccination contre le pneumocoque est donc d'un grand intérêt pour ces patients.

Le TNF- α exercerait une activité antivirale efficace contre le virus de la grippe. Par conséquent, son inhibition par les traitements de la PR majorerait le risque de complication de la grippe. La vaccination antigrippale est donc un moyen de protection indéniable pour ces patients.

4.1.4.3.1 Vaccination antipneumococcique

Le HCSP recommande de réaliser systématiquement la vaccination antipneumococcique selon le schéma suivant : une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après. Ce protocole particulier fait suite à la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué. Cependant les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par ce schéma vaccinal. Les recommandations sont donc susceptibles d'être modifiées dans l'avenir, en fonction des données disponibles (Haut Conseil de la Santé Publique, 2012).

Pour les patients ayant des antécédents de vaccination antipneumococcique, il est conseillé d'attendre au minimum trois ans après la dernière injection pour revacciner selon ce protocole.

Contrairement à d'autres populations à risque qui bénéficient d'une revaccination tous les cinq ans, il n'existe pas actuellement de recommandation pour les patients atteints d'une PR et traités par immunomodulateur (Launay, 2009).

Les vaccins conjugués et non conjugués sont pris en charge à 65% par l'assurance maladie dans le cadre des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur comme dans la PR.

4.1.4.3.2 Vaccination antigrippale

Le HCSP recommande la vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé (cf. Tableau XV).

Ce vaccin est pris en charge à 100% par l'assurance maladie dans le cadre des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur comme dans la PR.

4.1.4.4 Vaccinations contre-indiquées

Les vaccins vivants ont un pouvoir pathogène atténué. Cependant ce pouvoir pathogène pourrait suffire à déclencher l'infection dans des populations fragiles comme dans le cas des patients traités pour une PR. Par conséquent, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez ces patients.

Il faut donc les réaliser au moins deux semaines avant le début du traitement. C'est à ce moment qu'il faudra envisager la vaccination contre la fièvre jaune, pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone endémique.

Si la vaccination avec un vaccin vivant atténué est nécessaire sous traitement, il faudra arrêter le traitement 3 mois avant (6 mois pour le rituximab) et le reprendre 3 semaines après la vaccination.

4.2 Tolérance et immunogénicité des vaccins

4.2.1 Etudes

Le HCSP a listé l'ensemble des travaux réalisés sur la vaccination et les patients traités par immunomodulateurs afin de rédiger les recommandations citées. Les principaux vaccins sont étudiés et particulièrement les deux vaccins recommandés spécifiquement pour les populations traités pour une PR (vaccin antigrippal et antipneumococcique).

On dénombre ainsi :

- Une vingtaine d'études sur la vaccination antipneumococcique (Annexe 1).
- Une quarantaine d'études sur la vaccination antigrippale (Annexe 2).
- Cinq études sur la vaccination contre le VHB (Annexe 3).
- Une dizaine d'études sur les autres vaccins comme les vaccins ROR, les vaccins contre la varicelle ou le méningocoque C (Annexe 4).

Le but de ces études était de conclure à l'efficacité et à la bonne tolérance des vaccins. Le nombre important de patients observés permet de tirer des conclusions solides.

4.2.2 Conclusion

4.2.2.1 La tolérance du vaccin

En ce qui concerne la tolérance du vaccin chez les patients traités par immunomodulateurs, les études sont unanimes. La tolérance est bonne pour l'ensemble des vaccins étudiés et ce quel que soit le traitement administré.

On note une seule étude qui montre une différence de tolérance entre population vaccinée et population non vaccinée. Il s'agit de l'étude réalisée par Schattner en 1992 portant sur des patients souffrant de lupus érythémateux systémiques. Dans cette étude, 73 patients ont été vaccinés contre la poliomyélite et 37 patients n'ont pas reçu le vaccin. Sur les 3 mois suivant la vaccination, il y a eu 4 poussées de la maladie alors qu'aucune poussée n'a été relevée dans le groupe des patients non vaccinés.

4.2.2.2 L'immunogénicité du vaccin

En ce qui concerne l'immunogénicité du vaccin chez les patients traités par immunomodulateurs, les études sont plus nuancées.

Un grand nombre d'études mentionne une diminution de l'immunogénicité. Cette diminution est constatée entre 4 et 6 semaines après la vaccination mais également plusieurs mois après.

Cette diminution est accentuée par l'addition de traitements immunomodulateurs. Ainsi un patient traité par cortisone + MTX ou cortisone + anti-TNF- α a une immunogénicité réduite par rapport à un patient traité par MTX seul.

L'âge élevé est également un facteur qui accentue la diminution de l'immunogénicité du vaccin.

On s'aperçoit également que la répétition des vaccins permet de gommer cette diminution d'immunogénicité. En effet, si on prend l'exemple du vaccin antigrippal qui est réalisé

annuellement. On constate qu'au fil des années, l'immunogénicité comparée entre patient traité par immunomodulateur et non traité tend à être identique.

Cette diminution nous montre l'importance de réaliser les vaccins avant l'instauration du traitement afin qu'ils soient les plus efficaces possibles.

Quoi qu'il en soit, un taux de séroprotection correct est en général atteint chez ces patients et sera de toute façon plus élevé qu'en l'absence de vaccination.

5 Questionnaires sur la prise en charge vaccinale par les médecins généralistes et les pharmaciens d'officines

Pour illustrer la prise en charge des patients souffrant de PR à propos de leurs vaccinations, nous avons mis en place un questionnaire à compléter directement sur internet. Ce questionnaire est anonyme. Il a été envoyé à l'ensemble des pharmacies d'officine de la région Lorraine (Annexe 5) par l'intermédiaire de l'ordre des pharmaciens de Lorraine. Il a également été envoyé à des médecins généralistes (Annexe 6) habitués à correspondre avec le Docteur Touba Josiane, rhumatologue à Thionville en Moselle.

5.1 Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine de Lorraine

Ce questionnaire a été envoyé par mail le 13 août 2015 aux officines. Après deux semaines, nous avons récolté 54 réponses. Aucune nouvelle réponse n'a été enregistrée par la suite.

Il y a donc eu peu de réponses par rapport aux nombres de mails envoyés. En effet il y a plus de 700 officines en Lorraine. Avec nos 54 réponses cela correspond à un taux de participation inférieur à 8%.

Pourtant le questionnaire sous forme informatique permettait de toucher un maximum de pharmaciens. Il était complétable simplement et rapidement. Pour avoir plus de réponses, une nouvelle relance aurait peut être été utile.

Toutefois nous pouvons quand même tirer un certain nombre d'informations sur ces 54 réponses des pharmaciens.

5.1.1 Représentation des pharmaciens interrogés

La première partie du questionnaire (de la question 1 à 3) permet de définir l'échantillon de pharmaciens qui ont répondu au questionnaire. Nous avons obtenus les résultats suivants.

Sur les 54 réponses obtenues, il y a :

- 31 pharmaciens titulaires
- 17 pharmaciens adjoints
- 3 pharmaciens remplaçants
- 3 stagiaires

■ Pharmacien titulaire ■ Pharmacien adjoint ■ Pharmacien remplaçant ■ Stagiaire

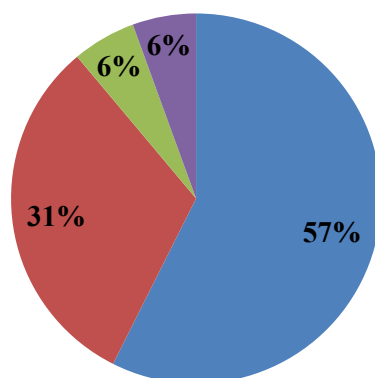


Figure 49 : Représentation des pharmaciens en fonction de leur statut.

Sur l'ensemble des pharmaciens qui ont participé à ce questionnaire, 88 % sont des pharmaciens titulaires ou adjoints. Cela permet d'avoir une véritable idée sur la prise en charge au quotidien des patients souffrants de PR face aux problématiques de la vaccination.

Les 54 pharmaciens qui répondus au questionnaire se répartissent de la manière suivante :

- Selon leurs situations démographiques :
 - 14 pharmaciens exercent en milieu urbain
 - 20 pharmaciens exercent en milieu périurbain
 - 20 pharmaciens exercent en milieu rural

■ Urbaine (>10 000 habitants) ■ Périurbaine (<10 000 habitants et >3 000 habitants) ■ Rurale (<3 000 habitants)

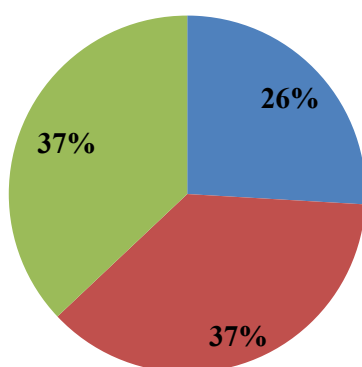


Figure 50 : Représentation des officines en fonction de leur lieu démographique.

- Selon leurs situations géographiques :
 - 16 pharmaciens exercent en Meurthe et Moselle
 - 5 pharmaciens exercent en Meuse
 - 18 pharmaciens exercent en Moselle

- 12 pharmaciens exercent dan les Vosges
- 3 pharmaciens n'ont pas répondu à cette question

■ Meurthe et Moselle ■ Meuse ■ Moselle ■ Vosges

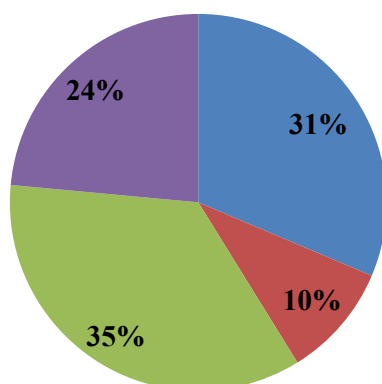


Figure 51 : Représentation des officines en fonction de leur lieu géographique.

■ Urbain ■ Périurbain ■ Rural

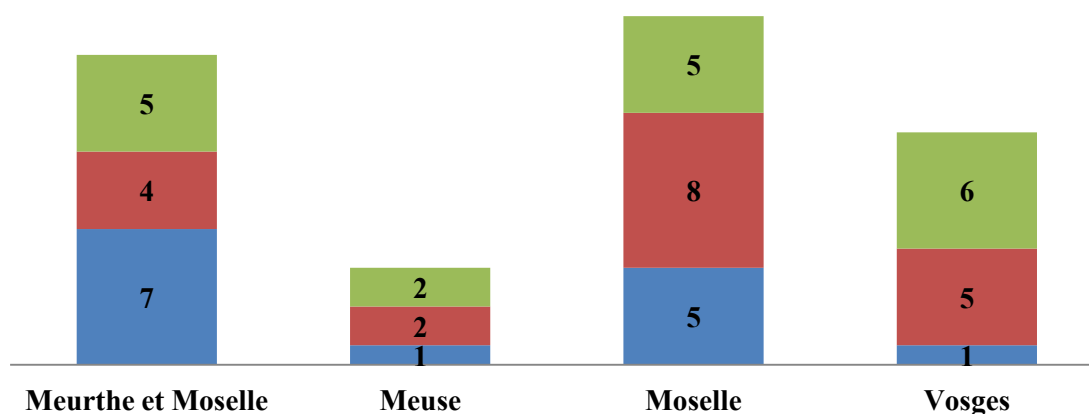


Figure 52 : Représentation des officines selon le département et la situation urbaine.

5.1.2 Répartition des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde dans les officines

La quatrième interrogation du questionnaire demandait aux pharmaciens, combien de patients atteints de PR ils rencontraient par mois.

En moyenne, les pharmaciens ont répondu 7,10 patients par officine.

La répartition des patients en moyenne par officine en fonction des zones démographiques est la suivante :

- 7,43 patients pour les officines en zone urbaine
- 6,1 patients pour les officines en zone périurbaine
- 6,8 patients pour les officines en zone rurale

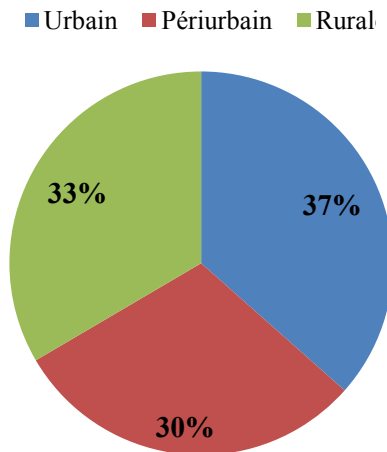


Figure 53 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction de la zone démographique de leur officine.

La répartition des patients en moyenne par officine en fonction des départements lorrains est la suivante :

- 6,56 patients pour les officines de Meurthe et Moselle
- 3,6 patients pour les officines de Meuse
- 7 patients pour les officines de Moselle
- 7,08 patients pour les officines des Vosges

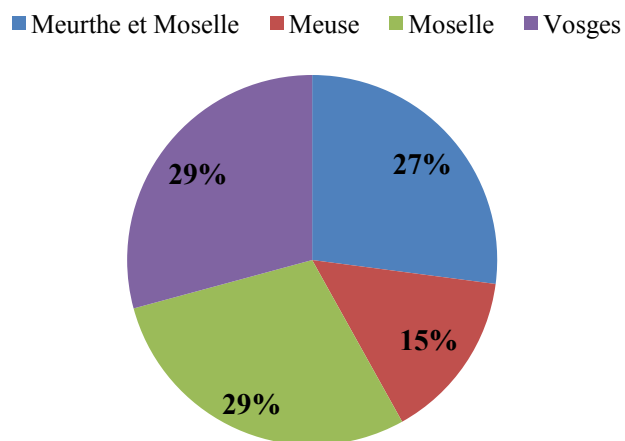


Figure 54 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction des départements lorrains.

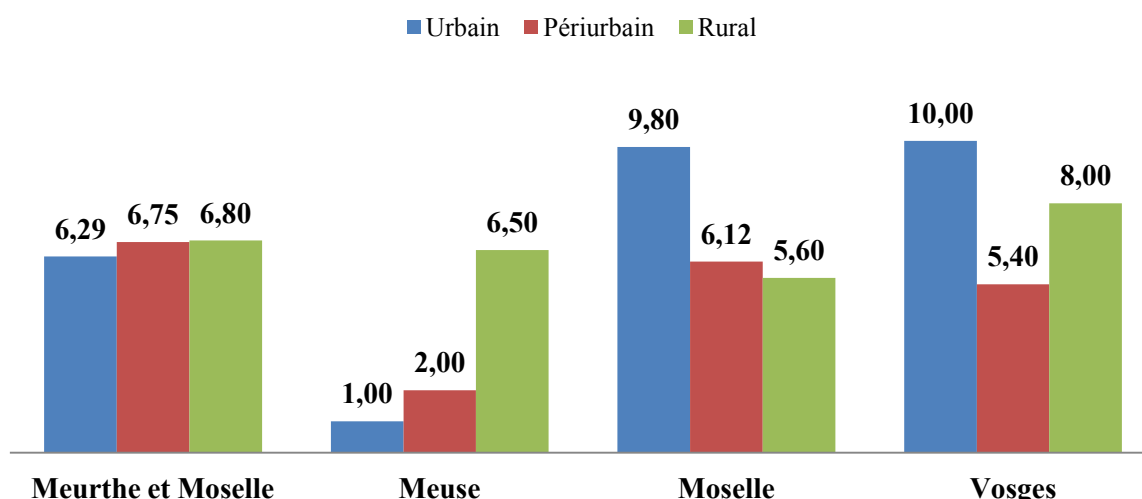


Figure 55 : Représentation de la moyenne des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par officine selon le département et la situation démographique de l'officine.

La répartition des patients souffrants de PR dans les officines est assez homogène. Avec une moyenne de 7.10 patients par officine, les zones démographiques ou géographiques n'influencent pas ce chiffre. Les valeurs pour le département de la Meuse sont biaisées par la faible participation au questionnaire. Ces chiffres nous montrent que quel que soit le lieu d'exercice du pharmacien, il est confronté à la problématique de la vaccination des personnes traitées pour une PR.

5.1.3 Prise en charge du patient souffrant de PR par les pharmaciens d'officine

Les questions 5 à 13 permettaient d'apprécier la prise en charge de la vaccination de personnes souffrantes de PR à l'officine par les pharmaciens.

5.1.3.1 Communication du pharmacien avec le patient sur ce sujet

Les questions 5, 6, 7 du questionnaire étaient liées. Elles permettaient de savoir si le pharmacien a évoqué avec le patient atteint de PR le sujet de la vaccination, en fonction de quels traitements et à quel moment de la prise en charge.

Sur la totalité des réponses, seulement 4% des pharmaciens ont répondu qu'ils évoquent le sujet de la vaccination avec leurs patients souffrants de PR. Pour la moitié, ils l'évoquent chez tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quels que soient leurs traitements après le début de ce dernier. Pour l'autre moitié, ils l'évoquent chez les patients traités par methotrexate, par cortisone et par biothérapies après le début de ces derniers.

Sur ces questions nous nous attendions à un pourcentage plus élevé de pharmaciens qui prendraient en considération le sujet de la vaccination avec leurs patients atteints de PR. Ce faible pourcentage s'explique probablement par le caractère très spécifique et rare de cette prise en charge. En effet nous avons vu à propos de la question précédente qu'en moyenne

un pharmacien rencontre 7,10 patients souffrant de PR dans le mois alors qu'il voit une centaine de personnes par jour. En plus la problématique de la vaccination chez ces patients ne se pose pas à chaque rencontre. Il est donc tout naturel que le pharmacien ne pense pas à évoquer ce sujet.

Cependant, il serait bien d'évoquer ce sujet au moins lors d'une première délivrance de traitement pour une PR qu'elle qu'en soit la molécule. En effet il est plus simple de gérer la prise en charge vaccinale avant la mise en place du traitement qu'après.

5.1.3.2 Connaissance du pharmacien sur les recommandations de vaccinations dans la population atteinte de PR

Les questions 8, 10, 11 et 12 permettaient d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur les recommandations et contre-indications vaccinales chez les patients souffrants de PR.

En ce qui concerne les recommandations de vaccination particulières pour ces patients les pharmaciens ont répondu de la manière suivante :

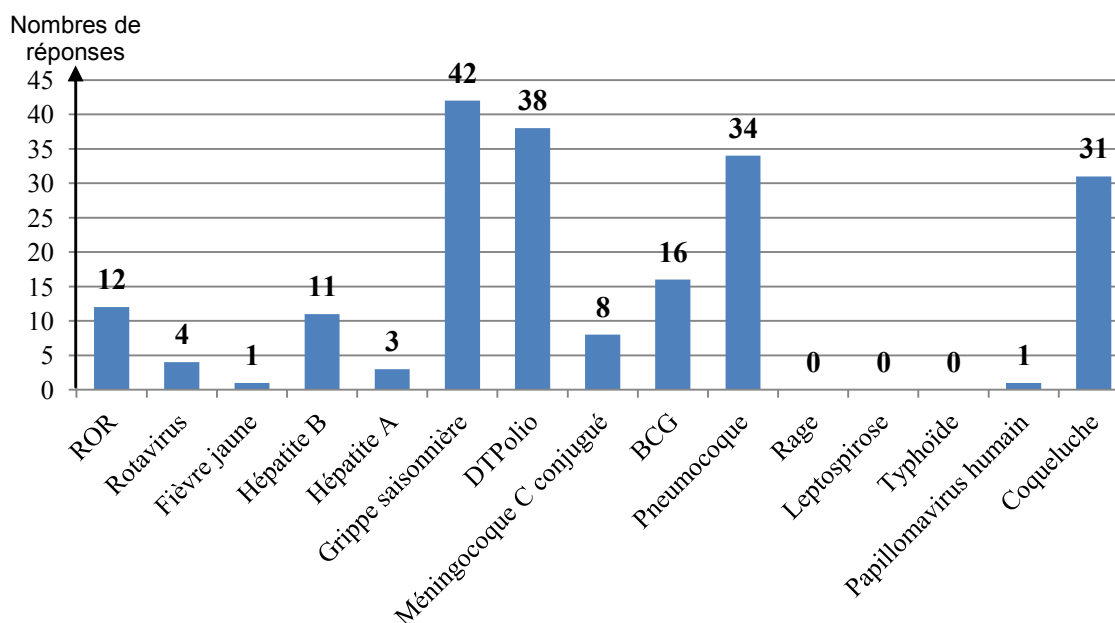


Figure 56 : Répartition des vaccinations particulièrement recommandées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les pharmaciens.

Les réponses attendues étaient en premier lieu le vaccin contre la grippe saisonnière et le pneumocoque. Ce sont les vaccins spécifiquement recommandés pour les patients traités par immunomodulateur dans le cadre de leur PR. Ensuite nous pouvons inclure les vaccins DTPolio qui est obligatoire en France et le vaccin contre la coqueluche qui est fortement recommandé dans la population générale. Cependant la question était bien formulée comme suit : « Les quels recommanderiez-vous particulièrement chez ces patients par rapport à la

population générale ? » donc les deux réponses étaient bien celles du vaccin contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque.

On a donc 78% des pharmaciens qui ont conseillé le vaccin contre la grippe saisonnière et 63% qui ont conseillé le vaccin contre le pneumocoque. Cela montre que dans leur majorité, ils connaissent les vaccins recommandés.

En revanche 30% ont proposé le BCG et 22% le ROR, qui sont des vaccins contre-indiqués !

En ce qui concerne les vaccinations contre-indiquées pour ces patients les pharmaciens ont répondu de la manière suivante :

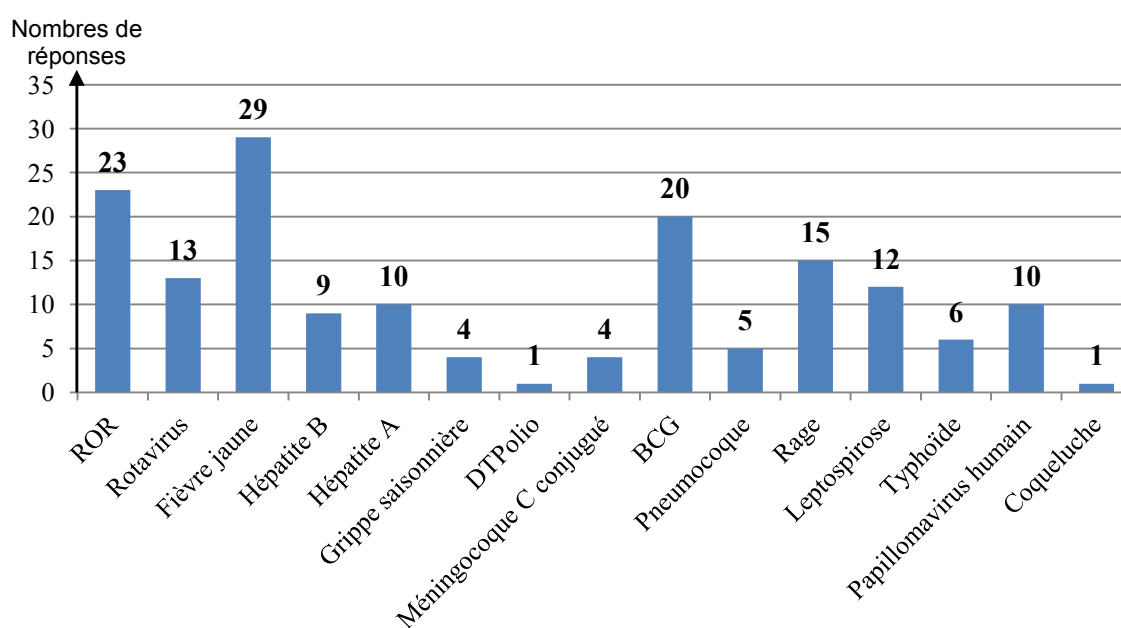


Figure 57 : Répartition des vaccinations contre-indiquées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les pharmaciens.

Les réponses attendues étaient les vaccins vivant atténués, c'est-à-dire ceux contre :

- ROR
- Rotavirus
- Fièvre jaune
- BCG

On a 43% de réponses pour le vaccin ROR, 24% pour le vaccin contre le rotavirus, 54% pour le vaccin contre la fièvre jaune et 37% pour le BCG. Les résultats sont donc moins bons que pour les vaccins recommandés et confirment ce que l'on présentait à la question précédente : les pharmaciens, dans leurs majorités, ne connaissent pas les vaccins contre-indiqués chez les patients souffrants de PR sous immunomodulateurs.

A la question sur le délai à respecter entre les vaccinations contre-indiquées et la mise en route du traitement, les pharmaciens ont répondu comme suit :

- 50% pharmaciens ont répondu 3 semaines
- 43% pharmaciens ont répondu 2 mois
- 7% n'ont pas répondu à la question

La réponse attendue était celle d'un délai de 3 semaines. La moitié des pharmaciens ont répondu correctement.

A la question sur le protocole de vaccination contre le pneumocoque chez les patients traités pour une PR, les pharmaciens ont répondu comme suit :

- 36% pharmaciens optent pour une injection de Prevenar® 13 suivie d'une injection de Pneumo® 23 huit semaines plus tard
- 34% pharmaciens optent pour une injection de Pneumo® 23 suivie d'une injection de Prevenar® 13 huit semaines plus tard
- 30% pharmaciens optent pour une injection de Pneumo® 23 suivie d'une injection de Prevenar® 13 six mois plus tard

La réponse attendue était une injection de Prevenar® 13 suivie d'une injection de Pneumo® 23 huit semaines plus tard. Seulement 36% des pharmaciens ont répondu correctement. Cette question a permis de sensibiliser les pharmaciens au nouveau protocole de vaccination contre le pneumocoque.

Ces deux questions renforcent l'idée que les pharmaciens manquent d'informations sur les recommandations vaccinales chez ces patients.

5.1.3.3 Communication du pharmacien avec le médecin traitant

Les questions 9 et 13 concernaient la communication entre le pharmacien et le médecin traitant sur ce sujet.

Sur la totalité des réponses, seulement 9% des pharmaciens auraient pensé à orienter le patient vers son médecin traitant afin de réaliser la vaccination avant le début du traitement. Et 2% des pharmaciens communiquent parfois avec le médecin traitant sur ce sujet, les autres n'ont jamais communiqué.

Les réponses à ces deux questions montrent le manque cruel de communication entre le pharmacien et le médecin. Dans le concept actuel de la prise en charge coordonnée, multidisciplinaire, de cette pathologie chronique qui est la PR, les relations pharmaciens médecins traitants doivent être optimisées par des supports appropriés. En sachant que la charge de travail considérable des médecins généralistes surtout pour ceux qui ne disposent

pas d'un secrétariat, risque d'être difficile à gérer. D'autres moyens de communication et d'échange : mails, fax, plateforme téléphonique pourraient être utilisés pour permettre ces échanges sans perturber le praticien durant sa consultation.

5.1.3.4 Intérêt et solutions du pharmacien pour améliorer cette prise en charge

Les questions 14 à 16 étaient destinées à connaître l'intérêt et les souhaits d'optimisation des pharmaciens sur ce sujet.

Sur les 54 pharmaciens interrogés, 96% souhaitent être mieux informés sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients et 78% souhaitaient s'investir plus dans cette prise en charge.

Parmi ces 78% de pharmaciens :

- 88% optent pour la sensibilisation orale du patient lors de la première délivrance du traitement immunomodulateur.
- 81% optent pour la distribution d'un livret d'information au patient qui servirait également de carnet de suivi du traitement et des vaccinations.
- 50% optent la rédaction d'un commentaire sur la fiche patient ou la fiche produit du logiciel de gestion pharmaceutique.
- 24% optent l'intégration de cette problématique lors de séances d'entretiens pharmaceutiques réalisées à l'officine.

A une quasi-unanimité, les pharmaciens souhaitent être mieux informés sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients et s'investir dans cette prise en charge. Ce demande est en corrélation avec le nombre important de mauvaises réponses lors des questions sur les recommandations vaccinales. Un travail important de formation reste à réaliser mais le pharmacien saura être réceptif.

La distribution d'un livret d'information au patient ainsi que l'information orale de ce dernier semblent être les méthodes les plus appréciées par les pharmaciens pour renseigner le patient.

Pour notre part, l'idée d'un document d'information au patient qui servirait également de carnet de suivi du traitement et des vaccinations nous semble être une bonne solution. Il pourrait être facilement distribué avec une première délivrance et permettrait d'avoir un suivi efficace, là où la communication entre pharmaciens et médecins fait défaut.

5.1.3.5 Vaccination des patients par le pharmacien

La dernière question portait sur la vaccination réalisée par le pharmacien. Il s'agit d'un sujet d'actualité qui permet d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le métier de pharmacien d'officine.

Toujours parmi ces 78% de pharmaciens qui souhaitent s'investir plus dans la prise en charge des patients souffrants de PR:

- 43% auraient la volonté de réaliser la vaccination des patients.
- 43% pensent que la vaccination par le pharmacien a un intérêt.
- 55% pourraient réaliser cette vaccination à l'officine.
- 45% pourraient réaliser cette vaccination au domicile des personnes à mobilité réduite.

Il est intéressant de noter que 43% des pharmaciens sont prêt à réaliser eux-mêmes cette vaccination. Il paraît effectivement logique que, dans la mesure où la vaccination de cette population fait partie d'un protocole standardisé, le pharmacien puisse se charger de cette vaccination. Ce qui permettrait de soulager le médecin de ce geste pour lui laisser à charge des points plus complexes. Reste aux autorités de santé de définir les rémunérations de ces vaccinations en fonction de l'exécutant.

5.2 Questionnaire destiné aux médecins généralistes

Ce questionnaire a été envoyé par Apcrypt (logiciel de communication sécurisé d'information entre médecins) à 150 médecins généralistes le 13 août 2015. Après deux semaines, nous avons récolté 10 réponses. Aucune nouvelle réponse n'a été enregistrée par la suite.

Nous obtenons ainsi un taux de participation de 7%, ce qui est inférieur à nos espérances.

5.2.1 Représentation des médecins interrogés

La première partie du questionnaire (de la question 1 à 3) permet de définir l'échantillon de médecins traitants qui ont répondu au questionnaire. Nous avons obtenu les résultats suivants.

La totalité des participants sont des médecins titulaires de leur cabinet. Nous avons ainsi un échantillon qui illustre bien la prise en charge au quotidien de ces patients par leurs médecins traitants.

Ils se répartissent de la manière suivante :

- Selon leurs situations démographiques :

- 4 médecins exercent en milieu urbain
- 3 médecins exercent en milieu périurbain
- 3 médecins exercent en milieu rurale

■ Urbaine (>10 000 habitants) ■ Périurbaine (< 10 000 habitants et > 3 000 habitants) ■ Rurale (< 3000 habitants)

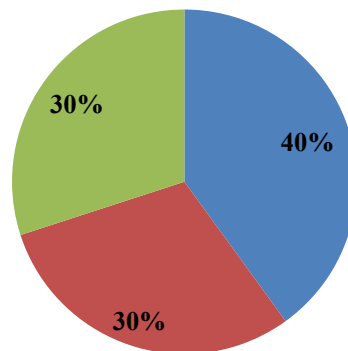


Figure 58 : Représentation des cabinets médicaux en fonction de leur lieu démographique.

- Selon leurs situations géographiques :
 - 20% des médecins exercent en Meurthe et Moselle
 - 80% des médecins exercent en Moselle

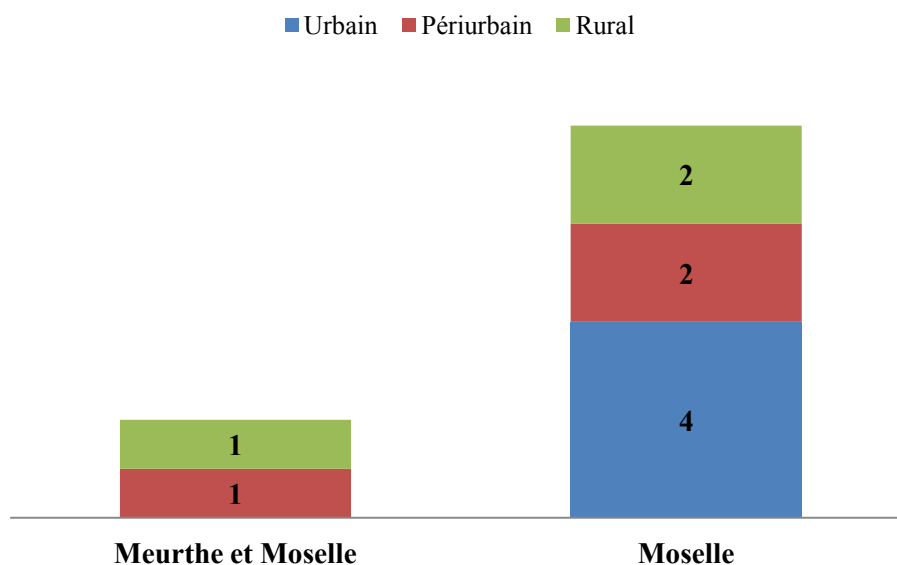


Figure 59 : Représentation des médecins selon le département et la situation urbaine.

5.2.2 Répartition des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde dans les cabinets médicaux

La quatrième question du questionnaire demandait aux médecins traitants, combien de patients atteints de PR ils rencontraient par mois.

En moyenne, les médecins ont répondu 4,7 patients par cabinet.

La répartition des patients en moyenne par médecin en fonction des zones démographiques est comme suit :

- 6 pour les cabinets en zone urbaine
- 3 pour les cabinets en zone périurbaine
- 4,7 pour les cabinets en zone rural

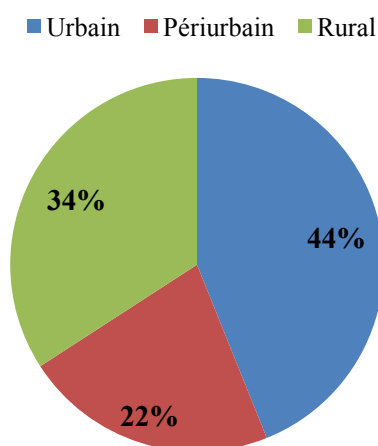


Figure 60 : Représentation des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde en fonction de la zone démographique de leur médecin.

La répartition des patients en moyenne par médecin en fonction des départements est la suivante :

- 2 pour les cabinets de Meurthe et Moselle
- 5,38 pour les cabinets de Moselle

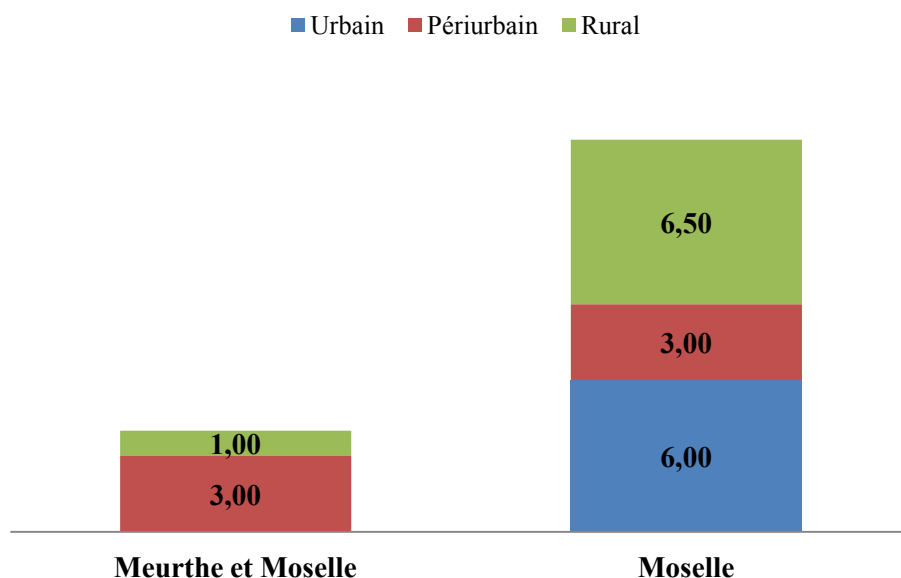


Figure 61 : Représentation de la moyenne des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde par médecin selon le département et la situation démographique du cabinet.

Malgré le faible nombre de médecins interrogés, nous pouvons tout de même affirmer que chaque médecin suit au moins un patient atteint de PR. Par conséquent il doit être informé sur sa prise en charge.

5.2.3 Prise en charge du patient souffrant de PR par les médecins traitants

Les questions 5 à 13 permettaient de révéler la prise en charge de la vaccination de personnes souffrantes de PR chez leurs médecins traitants.

5.2.3.1 Communication du médecin traitant avec le patient sur ce sujet

Les questions 5, 6, 7 du questionnaire étaient liées. Elles permettaient de savoir si le médecin aborde avec le patient atteint de PR le sujet de la vaccination, en fonction de quels traitements et à quel moment de la prise en charge.

Sur la totalité des réponses, 60% des médecins ont répondu qu'ils évoquent le sujet de la vaccination avec leurs patients souffrants de PR. Ils l'évoquent avec tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quels que soient leurs traitements. Parmi ces 60% de médecins, 67% évoquent ce sujet avant le début du traitement.

Les médecins ont donc dans leur majorité le bon réflexe de parler de la vaccination avec leurs patients atteints de PR avant l'instauration de leur traitement. Ainsi la vaccination éventuelle du patient sera d'autant plus efficace, si elle est réalisée en dehors d'un traitement immunomodulateur. De même, la problématique de la vaccination par des vaccins vivants atténués en association avec le traitement immunomodulateur ne se posera pas.

5.2.3.2 Connaissance du médecin traitants sur les recommandations de vaccinations dans la population atteinte de PR

Les questions 8 à 12 permettaient d'évaluer les connaissances des médecins sur les recommandations et contre-indications vaccinales chez les patients souffrants de PR.

En ce qui concerne les recommandations de vaccination particulières pour ces patients les médecins ont répondu de la manière suivante :

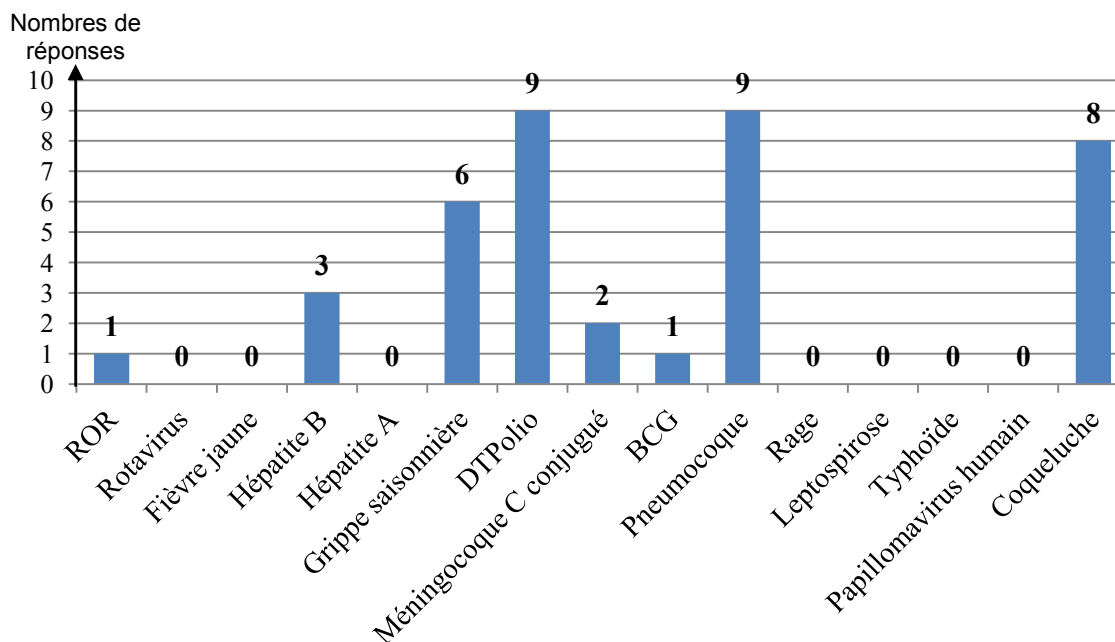


Figure 62 : Répartition des vaccinations particulièrement recommandées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les médecins.

Les réponses attendues étaient en premier lieu le vaccin contre la grippe saisonnière et le pneumocoque. Ce sont les vaccins spécifiquement recommandés pour les patients traités par immunomodulateur dans le cadre de leur PR. Ensuite nous pouvons inclure les vaccins DTPolio qui est obligatoire en France et le vaccin contre la coqueluche qui est fortement recommandé dans la population générale. Cependant la question était bien formulée comme suit : « Lesquels recommanderiez-vous particulièrement chez ces patients par rapport à la population générale ? » donc les deux réponses étaient bien le vaccin contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque.

On a donc 60% des médecins qui ont cité le vaccin contre la grippe saisonnière et 90% qui ont cité le vaccin contre le pneumocoque. Cela montre que dans leur majorité, ils connaissent les vaccins recommandés.

Dix pourcent des réponses concernaient le vaccin BCG et le vaccin ROR, qui sont des vaccins contre-indiqués.

Sur la totalité des réponses, 40 % des médecins auraient pensé à vacciner le patient avant le début du traitement. Ce chiffre est en corrélation avec les réponses obtenues à la question 7.

En ce qui concerne les vaccinations contre-indiquées pour ces patients les médecins ont répondu de la manière suivante :

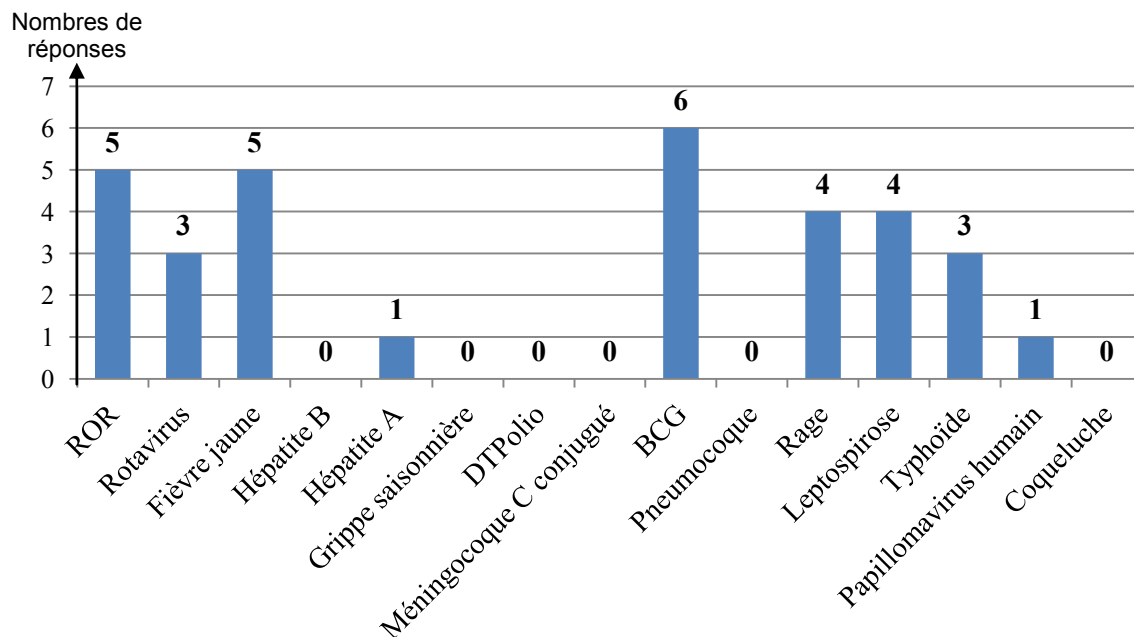


Figure 63 : Répartition des vaccinations contre-indiquées pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde selon les médecins.

Les réponses attendues étaient les vaccins vivant atténués, c'est-à-dire :

- ROR
- Rotavirus
- Fièvre jaune
- BCG

On a 50% de réponses pour le vaccin ROR, 30% pour le vaccin contre le rotavirus, 50% pour le vaccin contre la fièvre jaune et 60% pour le vaccin BCG.

Les résultats sont donc plutôt encourageants : les médecins, dans leur majorité, connaissent les vaccins contre-indiqués dans le cadre des patients souffrants de PR sous immunomodulateurs. Mais un rappel sur cette prise en charge serait bénéfique.

A la question sur le délai à respecter entre les vaccinations contre-indiquées et la mise en route du traitement, les médecins ont répondu comme suit :

- 60% des médecins ont répondu : 3 semaines
- 40% des médecins ont répondu : 2 mois

La réponse attendue était un délai de 3 semaines. La majorité des médecins a répondu correctement.

A la question sur le protocole de vaccination contre le pneumocoque chez les patients traités pour la PR, les médecins ont répondu comme suit :

- 70% des médecins optent pour une injection de Prevenar® 13 suivie d'une injection de Pneumo® 23 huit semaines plus tard

- 20% des médecins optent pour une injection de Pneumo® 23 suivie d'une injection de Prevenar® 13 huit semaines plus tard
- 10% des médecins optent pour une injection de Pneumo® 23 suivie d'une injection de Prevenar® 13 six mois plus tard

La réponse attendue était une injection de Prevenar® 13 suivie d'une injection de Pneumo® 23 huit semaines plus tard. Avec 70% de réponses correctes, les médecins ont donc une bonne connaissance des recommandations et contre-indications vaccinales chez ces patients.

5.2.3.3 Communication du médecin traitant avec le pharmacien

La question 13 concernait la communication entre le médecin et le pharmacien sur ce sujet.

Trente pourcent des médecins communiquent parfois avec le pharmacien sur ce sujet, les autres ne communiquent jamais. Ce chiffre est plus élevé que pour le questionnaire des pharmaciens. Comme nous l'avons déjà évoqué dans le questionnaire précédent, la communication entre le médecin et le pharmacien peut largement s'améliorer en utilisant des outils adéquats.

5.2.3.4 Intérêt du médecin traitant et sa vision du rôle du pharmacien d'officine sur cette prise en charge

Les questions 14 à 16 étaient destinées à connaître l'intérêt du médecin traitant et sa vision du rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge.

Sur l'ensemble des médecins interrogés, 90% d'entre eux souhaitent être mieux informés sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients. A une quasi-unanimité, les médecins souhaitent être mieux informés sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients. Ce plébiscite est en corrélation avec les conclusions évoquées lors des questions sur les recommandations vaccinales. Un travail de formation reste à réaliser comme avec les pharmaciens.

Il y a 70% des médecins qui trouveraient utiles que le pharmacien participe à cette prise en charge. Ce point montre que le pharmacien a toute sa place dans cette prise en charge.

Parmi l'ensemble des médecins interrogés:

- 30% se déclare favorable pour la sensibilisation orale du patient lors de la première délivrance du traitement immunomodulateur.
- 40% se déclare favorable pour la distribution d'un livret d'information au patient qui servirait également de carnet de suivi du traitement et des vaccinations.

- 20% se déclare favorable la rédaction d'un commentaire sur la fiche patient ou la fiche produit du logiciel de prescription.
- 20% se déclare favorable l'intégration de cette problématique lors de séances d'entretiens pharmaceutiques réalisées à l'officine.

La distribution d'un livret d'information au patient ainsi que l'information orale de ce dernier semblent être les méthodes les plus appréciées par les médecins pour que le pharmacien puisse renseigner le patient. Ces idées sont identiques avec ceux des pharmaciens.

5.2.3.5 *Avis du médecin traitant sur la vaccination des patients par le pharmacien*

Dans la question 17, on demande au médecin traitant s'il trouve un intérêt à ce que le pharmacien réalise la vaccination. Aucun médecin n'adhère au projet de confier la vaccination au pharmacien.

Ceci est parfaitement compréhensible, dans le contexte des prises en charge vaccinales pratiquées par le médecin traitant jusqu'à présent. Cependant, ce contexte doit être modifié pour permettre au médecin de se consacrer à d'autres problématiques sans que ce transfert constitue un appauvrissement de ces connaissances mais au contraire valorise son travail de réflexion.

Conclusion

Notre travail de thèse nous a menés à une réflexion concernant la stratégie vaccinale envisagée par le haut conseil de la santé publique (HCSP) dans ses recommandations de 2012. Nous avons rappelé la présentation clinique de la maladie, exposé la physiopathologie actuellement admise, ce qui éclaire les différentes voies thérapeutiques habituellement utilisées. Les traitements immunomodulateurs sont le centre de notre intérêt. Chaque classe thérapeutique a été analysée indépendamment.

La prise en charge vaccinale des personnes immunodéprimées ou aspléniques rédigée par le haut conseil de la santé publique a été expliquée et constitue notre référence.

Nous avons voulu la corréler avec « la vraie vie » en réalisant une enquête auprès des médecins traitants et des pharmaciens d'officine. Notre questionnaire révèle que si les pharmaciens et médecins généralistes connaissent les recommandations vaccinales, ils n'abordent pas spontanément cette problématique avec leurs patients. L'évolution de l'officine accorde de plus en plus d'importance aux conseils, c'est probablement dans ce cadre qu'il faudra aborder cette problématique vaccinale.

Bibliographie

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ, 2013. Ordres du jour/comptes rendus des groupes de travail/comités/commissions - Commissions - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. In : [en ligne]. 2013. [Consulté le 5 juin 2015]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>.

AKASBI, Nessrine, TAHIRI, Latifa, HOUSSAINI, Ghita Sqalli et HARZY, Taoufik, 2013. Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde. In : *The Pan African Medical Journal* [en ligne]. 1 octobre 2013. Vol. 16. [Consulté le 17 octobre 2015]. DOI 10.11604/pamj.2013.16.35.2571. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126344/>.

ARMITAGE, Gary C. et ROBERTSON, Paul B., 2009. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. In : *Journal of the American Dental Association (1939)*. septembre 2009. Vol. 140 Suppl 1, p. 36S-43S.

AVOUAC, J., GOSSEC, L. et DOUGADOS, M., 2006. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. In : *Annals of the Rheumatic Diseases*. juillet 2006. Vol. 65, n° 7, p. 845-851. DOI 10.1136/ard.2006.051391.

BEDEL, Romain, BORG, Christophe et WIJDENES, John, 2009. Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6. In : *Réflexions Rhumatologiques*. avril 2009. Vol. 13, n° 118, p. 179-182.

BERTHELOT, Jean-Marie, 2010. Polyarthrite rhumatoïde. Génétique et pathogénie. In : *Réflexions Rhumatologiques*. février 2010. Vol. 14, n° 126, p. 23-28.

BERTHELOT, Jean-Marie, 2012. Corticothérapie à faible dose dans la polyarthrite rhumatoïde : 10 raisons pour ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain ! In : *RhumatOs*. octobre 2012. Vol. 9, n° 81, p. 305-312.

BOSCHETTI, Gilles, NANCEY, Stéphane, KANJARAWI, Reem, ALMERAS, Thibaut, RUEL, Karine, KAISERLIAN, Dominique et FLOURIE, Bernard, 2012. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. In : *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1 juin 2012. Vol. 19, n° 6, p. 446-454. DOI 10.1684/hpg.2012.0742.

BOTTINI, Nunzio, MUSUMECI, Lucia, ALONSO, Andres, RAHMOUNI, Souad, NIKA, Konstantina, ROSTAMKHANI, Masoud, MACMURRAY, James, MELONI, Gian Franco, LUCARELLI, Paola, PELLECCIA, Maurizio, EISENBARTH, George S., COMINGS, David et MUSTELIN, Tomas, 2004. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. In : *Nature Genetics*. avril 2004. Vol. 36, n° 4, p. 337-338. DOI 10.1038/ng1323.

BRAUN, Tobias et ZWERINA, Jochen, 2011. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. In : *Arthritis Research & Therapy*. 28 juillet 2011. Vol. 13, n° 4, p. 235. DOI 10.1186/ar3380.

BRIÈRE, Claire, 2011. Polyarthrite rhumatoïde et facteurs environnementaux généraux: Les différentes expositions au cours de la vie. In : *Rhumatos*. 2011. Vol. 8, n° 68, p. 166-169.

BROCP, Olivier, 2013. L'Anakinra en 2013. In : *Réflexions Rhumatologiques*. octobre 2013. Vol. 17, n° 161, p. 13-18.

CAMBIER, Ludivine, DEFAWEUX, Valérie, BALDO, Aline, MATHY, Anne, TABART, J., BAGUT, E. T., ANTOINE, Nadine et MIGNON, Bernard, 2010. Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. In : *Ann. Méd. Vét.* 2010. Vol. 154, p. 104-112.

CAMPBELL, Ian K., ROBERTS, Lynden J. et WICKS, Ian P., 2003. Molecular targets in immune-mediated diseases: the case of tumour necrosis factor and rheumatoid arthritis. In : *Immunology and Cell Biology*. octobre 2003. Vol. 81, n° 5, p. 354-366. DOI 10.1046/j.0818-9641.2003.01185.x.

CANTAGREL, Alain et COMBE, Bernard, 2004. Les anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde. In : *DIU - Immunothérapies ciblées des maladies inflammatoires et auto-immunes*. S.l. 2004.

CHE, H et MOREL, J., 2014. Risk of herpes viruses infections (HSV,VZV) during anti-tnf therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases. Systematic review and meta-analysis. In : *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. Vol. 71, n° Suppl 3, p. 280-280. DOI 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2333.

CLUB RHUMATISMES ET INFLAMMATIONS, 2015. Club Rhumatismes et Inflammations. In : [en ligne]. 5 juin 2015. [Consulté le 5 juin 2015]. Disponible à l'adresse : http://www.cri-net.com/base_image/display_rub.asp?rub=polyart_rhum.

COMBE, Bernard, 2008. La polyarthrite rhumatoïde : de l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde. In : *Immuno-Rhumatologie pour le praticien* [en ligne]. janvier 2008. Disponible à l'adresse : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro_polyarthrite_rhumatoide_7.pdf.

COMBE, Bernard, DOUGADOS, Maxime, MARIETTE, X., QUARTIER, P., SCHAEVERBEKE, T., SIBILIA, Jean et VITTECOQ, O., 2009. Le point sur l'abatacept : 1er modulateur sélectif de la costimulation des lymphocytes T. In : *La lettre du rhumatologue*. juillet 2009. p. 4-6.

CONSTEIN, B.N., GABAY, Cem, BINARD, A., KISHIMOTO, T. et KIMURA, A., 2008. *L'IL-6 un rôle majeur dans l'inflammation locale et systémique de la polyarthrite rhumatoïde*. S.l. : LABORATOIRES ROCHE. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

DAYER, J.M., 2015. Polyarthrite Rhumatoïde, Il-1 Et Il-1 Ra. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 5 juin 2015]. Disponible à l'adresse : http://www.santor.net/pdf/rhumato/map/IL-1_IL-1_Ra.pdf.

DE SÈZE, Stanislas et RYCKEWAERT, Antoine, 1954. *Maladies des os et des articulations*. S.l. : Flammarion.

DINARELLO, Charles A., 2011. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. In : *Blood*. 7 avril 2011. Vol. 117, n° 14, p. 3720-3732. DOI 10.1182/blood-2010-07-273417.

FIRESTEIN, Gary S., 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. In : *Nature*. 15 mai 2003. Vol. 423, n° 6937, p. 356-361. DOI 10.1038/nature01661.

FOURNET, Jean-Christophe, 2015. Cours 8 - Dysimmunité. In : [en ligne]. S.l. 4 juin 2015. [Consulté le 4 juin 2015]. Disponible à l'adresse : <http://fr.slideshare.net/PBC2060/cours-8-dysimmunit-1133523>.

GALLOWAY, James B., HYRICH, Kimme L., MERCER, Louise K., DIXON, William G., FU, Bo, USTIANOWSKI, Andrew P., WATSON, Kath D., LUNT, Mark, SYMMONS, Deborah P. M., BSRBR CONTROL CENTRE CONSORTIUM et BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY BIOLOGICS REGISTER, 2011. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. In : *Rheumatology (Oxford, England)*. janvier 2011. Vol. 50, n° 1, p. 124-131. DOI 10.1093/rheumatology/keq242.

HAMAÏ, Ahmed, MURET, Jane, CAVALCANTI, Andrea, BONVALOT, Sylvie et CHOUAÏB, Salem, 2009. Le facteur de nécrose tumorale : de la biologie à la thérapie oncologique. In : *Hématologie*. 1 juillet 2009. Vol. 15, n° 4, p. 291-304. DOI 10.1684/hma.2009.0366.

HARLAY, Alain, HUARD, Alain et RIDOUX, Lionel, 2004. *Guide du préparateur en pharmacie*. Paris : Masson. ISBN 2-294-01515-0.

HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE, 2012. *Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques - Recommandations*. S.l.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2011. Commission de la transparence Avis du 14 décembre 2011. In : [en ligne]. 14 décembre 2011. Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_avis_ct10890.pdf.

HILLIQUIN, Pascal, 2009. Tolérance des anti-TNF. Données actualisées. In : *Réflexions Rhumatologiques*. septembre 2009. Vol. 13, n° 121, p. 340-341.

[HTTP://I-CMS.JOURNALDESFEMMES.COM/IMAGE_CMS/ORIGINAL/671035-QUAND-L-INFLAMMATION-NE-S-ARRETE-PLUS.JPG](http://i-cms.journaldesfemmes.com/image_cms/original/671035-quand-l-inflammation-ne-s-arrete-plus.jpg), 2015. http://i-cms.journaldesfemmes.com/image_cms/original/671035-quand-l-inflammation-ne-s-arrete-plus.jpg. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 10 novembre 2015]. Disponible à l'adresse : http://i-cms.journaldesfemmes.com/image_cms/original/671035-quand-l-inflammation-ne-s-arrete-plus.jpg.

[HTTP://WWW.COURS-PHARMACIE.COM/IMAGES/CMH1-CMH2.PNG](http://www.cours-pharmacie.com/images/CMH1-CMH2.png), 2015. *CMH1-CMH2.png (Image PNG, 1109 × 849 pixels) - Redimensionnée (0%)* [en ligne]. 2015. S.l. : s.n. [Consulté le 10 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.cours-pharmacie.com/images/CMH1-CMH2.png>.

[HTTP://WWW.DR-GUENTER.DE/IMAGES/3R52IMG1B.JPG](http://www.dr-guenter.de/images/3r52img1b.jpg), 2015. *3r52img1b.jpg (Image JPEG, 2197 × 3124 pixels) - Redimensionnée (20%)* [en ligne]. 2015. S.l. : s.n. [Consulté le 10 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.dr-guenter.de/images/3r52img1b.jpg>.

[HTTP://WWW.INPES.SANTE.FR/10000/THEMES/HEPATITES/HEPATITE-B.ASP](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp), 2015. INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) - L'hépatite B. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 17 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp>.

[HTTP://WWW.INPES.SANTE.FR/10000/THEMES/HEPATITES/HEPATITE-C.ASP](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-C.asp), 2015. INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) - L'hépatite C. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 17 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-C.asp>.

[HTTP://WWW.INPES.SANTE.FR/10000/THEMES/VACCINATION/CALENDRIER/IMAGES/CALENDRIER2015.JPG](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/images/calendrier2015.jpg), 2015. *calendrier2015.jpg (Image JPEG, 858 × 600 pixels) - Redimensionnée (0%)* [en ligne]. 2015. S.l. : s.n. [Consulté le 14 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/images/calendrier2015.jpg>.

[HTTP://WWW.INRS.FR/EFICATT/EFICATT.NSF/\(ALLDOCPARREF\)/FCVZV?OPENDOCUMENT](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVZV?OpenDocument), 2015. VIRUS VARICELLE-ZONA (VZV) - Agent de la Varicelle. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 17 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVZV?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVZV?OpenDocument).

[HTTP://WWW.RESPIR.COM/DOC/ABONNE/BASE/NODULEFIBROHYALIN.ASP](http://www.respir.com/doc/abonne/base/nodulefibrohyalin.asp), 2015. Nodule rhumatoïde | Imagerie. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 9 septembre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.respir.com/doc/abonne/base/NoduleFibroHyalin.asp>.

[HTTP://WWW.SANTE.GOUV.FR/LA-TUBERCULOSE.HTML](http://www.sante.gouv.fr/la-tuberculose.html), 2015. La tuberculose - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 17 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/la-tuberculose.html>.

[HTTP://WWW.SANTE.GOUV.FR/LEGIONELLOSE.HTML](http://www.sante.gouv.fr/legionellose.html), 2015. Légionellose - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 17 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/legionellose.html>.

IMMEDIATO-DAIEN, Claire, 2014. *Analyse des lymphocytes B dans la polyarthrite rhumatoïde : phénotypage, étude des B régulateurs et des lymphocytes B comme biomarqueurs de réponse aux biomédicaments*. Montpellier : Université de Montpellier 1.

KAKUMANU, Prasanthi, YAMAGATA, Hajime, SOBEL, Eric S., REEVES, Westley H., CHAN, Edward K. L. et SATOH, Minoru, 2008. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. In : *Arthritis and Rheumatism*. juin 2008. Vol. 58, n° 6, p. 1576-1581. DOI 10.1002/art.23514.

KEANE, J., GERSHON, S., WISE, R. P., MIRABILE-LEVENS, E., KASZNICA, J., SCHWIETERMAN, W. D., SIEGEL, J. N. et BRAUN, M. M., 2001. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. In : *The New England Journal of Medicine*. 11 octobre 2001. Vol. 345, n° 15, p. 1098-1104. DOI 10.1056/NEJMoa011110.

KYOGOKU, Chieko, LANGEFELD, Carl D., ORTMANN, Ward A., LEE, Annette, SELBY, Scott, CARLTON, Victoria E. H., CHANG, Monica, RAMOS, Paula, BAECHLER, Emily C., BATLIWALLA, Franak M., NOVITZKE, Jill, WILLIAMS, Adrienne H., GILLET, Clarence, RODINE, Peter, GRAHAM, Robert R., ARDLIE, Kristin G., GAFFNEY, Patrick M., MOSER, Kathy L., PETRI, Michelle, BEGOVICH, Ann B., GREGERSEN, Peter K. et BEHRENS, Timothy W., 2004. Genetic Association of the R620W Polymorphism of Protein Tyrosine Phosphatase PTPN22 with Human SLE. In : *American Journal of Human Genetics*. septembre 2004. Vol. 75, n° 3, p. 504-507.

LANTERNIER, Fanny, TUBACH, Florence, RAVAUD, Philippe, SALMON, Dominique, DELLAMONICA, Pierre, BRETAGNE, Stephane, COURET, Marie, BOUVARD, Beatrice, DEBANDT, Michel, GUEIT, Isabelle, GENDRE, Jean-Pierre, LEONE, Jean, NICOLAS, Nathalie, CHE, Dider, MARIETTE, Xavier et LORTHOLARY, Olivier, 2013. Incidence and risk factors of legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: A prospective french study. In : *Chest*. 1 septembre 2013. Vol. 144, n° 3, p. 990-998. DOI 10.1378/chest.12-2820.

LAUNAY, Odile, 2009. Anti-TNF : certaines vaccinations sont nécessaires. In : *Synoviale*. juin 2009. n° 173, p. 12-14.

LEQUERRÉ, Thierry et VITTECOQ, O., 2009. Implication de l'interleukine-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. In : *Réflexions Rhumatologiques*. avril 2009. Vol. 13, n° 118, p. 179-182.

LOEUILLE, D. et CHARY-VALCKENAERE, I., 2015. Radiothèque - Arthrolink. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 5 juin 2015]. Disponible à l'adresse : <http://pro.arthrolink.com/radiotheque/avancee?page=57>.

MICHEL, M. et GODEAU, B., 2005. Complications infectieuses des maladies systémiques. In : *Réanimation*. novembre 2005. Vol. 14, n° 7, p. 621-628. DOI 10.1016/j.reurg.2005.10.009.

MIOSSEC, Pierre, 2015. Module Immunopathologie - Réaction inflammatoire ; auto-immunité ; polyarthrite rhumatoïde ; lupus et connectivites. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 5 juin 2015]. Disponible à l'adresse : <http://player.slideplayer.fr/3/1150387/>.

MOLTÓ, Anna et OLIVÉ, Alejandro, 2010. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. In : *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. mars 2010. Vol. 77, n° 2, p. 102-107. DOI 10.1016/j.jbspin.2009.10.011.

NETTER, Frank H., 2014. *Atlas of human anatomy*. Sixth edition. Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier. ISBN 978-1-4557-0418-7. QM25 .N46 2014

ONENGUT-GUMUSCU, S., EWENS, K. G., SPIELMAN, R. S. et CONCANNON, P., 2004. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type

I diabetes in multiplex families. In : *Genes and Immunity*. décembre 2004. Vol. 5, n° 8, p. 678-680. DOI 10.1038/sj.gene.6364138.

ØSTERGAARD, M., EDMONDS, J., MCQUEEN, F., PETERFY, C., LASSERE, M., EJBJERG, B., BIRD, P., EMERY, P., GENANT, H. et CONAGHAN, P., 2005. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. In : *Annals of the Rheumatic Diseases*. février 2005. Vol. 64 Suppl 1, p. i3-7. DOI 10.1136/ard.2004.031773.

PERDRIGER, A., 2009. Pourquoi utiliser un anticorps PEGylé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ? In : *Réalités en Rhumatologie*. octobre 2009. n° 19, p. 40-43.

PERTUISET, Edouard, 2007. Les nouvelles biothérapies de la PR. In : *RhumatOs*. octobre 2007. Vol. 4, n° 31.

PERTUISET, Edouard, 2012. Infections. In : *Réflexions Rhumatologiques*. mars 2012. Vol. 16, n° 147, p. 18-20.

Sany, Jacques. 2003. *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle*. Montrouge (Hauts-de-Seine): John Libbey Eurotext.

SCHAEVERBEKE, T., 2010a. Actualités sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde précoce. In : *RhumatOs*. mai 2010. Vol. 7, n° 58, p. 130-136.

SCHAEVERBEKE, T., 2010b. Pharmacologie du méthotrexate : Tout pour une utilisation optimale. In : *RhumatOs*. mai 2010. Vol. 7, n° 58.

SCHER, Jose U., UBEDA, Carles, EQUINDA, Michele, KHANIN, Raya, BUISCHI, Yvonne, VIALE, Agnes, LIPUMA, Lauren, ATTUR, Mukundan, PILLINGER, Michael H., WEISSMANN, Gerald, LITTMAN, Dan R., PAMER, Eric G., BRETZ, Walter A. et ABRAMSON, Steven B., 2012. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. In : *Arthritis and Rheumatism*. octobre 2012. Vol. 64, n° 10, p. 3083-3094. DOI 10.1002/art.34539.

SIBILIA, Jean, 2010. Schéma physiopathologique de la PR. In : *Réflexions Rhumatologiques*. mars 2010. Vol. 14, n° Spécial, p. 6.

SI FUENTES GIRALDO, Walter A., GARCÍA VILLANUEVA, María J., BOTEANU, Alina L., LOIS IGLESIAS, Ana et ZEA MENDOZA, Antonio C., 2012. New Therapeutic Targets in Systemic Lupus. In : *Reumatología Clínica (English Edition)*. juillet 2012. Vol. 8, n° 4, p. 201-207. DOI 10.1016/j.reumae.2012.06.011.

SMOLEN, Josef S., LANDEWÉ, Robert, BREEDVELD, Ferdinand C., DOUGADOS, Maxime, EMERY, Paul, GAUJOUX-VIALA, Cecile, GORTER, Simone, KNEVEL, Rachel, NAM, Jackie, SCHOELS, Monika, ALETAHA, Daniel, BUCH, Maya, GOSSEC, Laure, HUIZINGA, Tom, BIJLSMA, Johannes W. J. W., BURMESTER, Gerd, COMBE, Bernard, CUTOLO, Maurizio, GABAY, Cem, GOMEZ-REINO, Juan, KOULOUMAS, Marios, KVIEN, Tore K., MARTIN-MOLA, Emilio, MCINNES, Iain, PAVELKA, Karel, VAN RIEL, Piet, SCHOLTE, Marieke, SCOTT, David L., SOKKA, Tuulikki, VALESINI, Guido, VAN VOLLENHOVEN, Ronald, WINTHROP, Kevin L., WONG, John, ZINK, Angela et VAN DER HEIJDE, Désirée, 2010. EULAR recommendations for the management of

rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. In : *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2010. Vol. 69, n° 6, p. 964-975. DOI 10.1136/ard.2009.126532.

SOMERS, William, STAHL, Mark et SEEHRA, Jasbir S., 1997. 1.9 Å crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. In : *The EMBO Journal*. 1 mars 1997. Vol. 16, n° 5, p. 989-997. DOI 10.1093/emboj/16.5.989.

SOMOGYI-DEMERJIAN, Nathalie, 2008. Traitements rhumatologiques et hépatites virales B et C. In : *RhumatOs*. mars 2008. Vol. 5, n° 36, p. 126-131.

STOENOIU, Maria, 2015. Un défi de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : détecter l'arthrite précoce. In : *Infos médicales* [en ligne]. 4 juin 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.arthrites.be/documents/ecrits/polyarthrite/Prise%20en%20charge%20pr%C3%A9coce.pdf>.

STRANGFELD, A., EVESLAGE, M., SCHNEIDER, M., BERGERHAUSEN, H. J., KLOPSCH, T., ZINK, A. et LISTING, J., 2011. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? In : *Annals of the Rheumatic Diseases*. novembre 2011. Vol. 70, n° 11, p. 1914-1920. DOI 10.1136/ard.2011.151043.

SZKUDLAREK, Marcin, COURT-PAYEN, Michel, JACOBSEN, Søren, KLARLUND, Mette, THOMSEN, Henrik S. et ØSTERGAARD, Mikkel, 2003. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. In : *Arthritis and Rheumatism*. avril 2003. Vol. 48, n° 4, p. 955-962. DOI 10.1002/art.10877.

TOUBA, Josiane, 2014. *Nodules rhumatoïdes sur la face d'extension de l'avant bras*. Photographie. novembre 2014. S.l. : s.n.

TUBACH, F., SALMON, D., RAVAUD, P., ALLANORE, Y., GOUPILLE, P., BRÉBAN, M., PALLOT-PRADES, B., POUPLIN, S., SACCHI, A., CHICHEMANIAN, R. M., BRETAGNE, S., EMILIE, D., LEMANN, M., LORTHOLARY, O., LORTHOLOLARY, O., MARIETTE, X. et RESEARCH AXED ON TOLERANCE OF BIOTHERAPIES GROUP, 2009. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. In : *Arthritis and Rheumatism*. juillet 2009. Vol. 60, n° 7, p. 1884-1894. DOI 10.1002/art.24632.

VAN DE STADT, Lotte A., DE KONING, Margret H. M. T., VAN DE STADT, Rob J., WOLBINK, Gertjan, DIJKMANS, Ben A. C., HAMANN, Dörte et VAN SCHAARDENBURG, Dirkjan, 2011. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. In : *Arthritis & Rheumatism*. 1 novembre 2011. Vol. 63, n° 11, p. 3226-3233. DOI 10.1002/art.30537.

WALDNER, Maximilian J., FOERSCH, Sebastian et NEURATH, Markus F., 2012. Interleukin-6 - A Key Regulator of Colorectal Cancer Development. In : *International Journal of Biological Sciences*. 24 octobre 2012. Vol. 8, n° 9, p. 1248-1253. DOI 10.7150/ijbs.4614.

WALLIS, Robert S., 2008. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. In : *The Lancet. Infectious Diseases*. octobre 2008. Vol. 8, n° 10, p. 601-611. DOI 10.1016/S1473-3099(08)70227-5.

ZEIN, Nizar N. et ETANERCEPT STUDY GROUP, 2005. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. In : *Journal of Hepatology*. mars 2005. Vol. 42, n° 3, p. 315-322.

**Annexe 1 : Etudes portant sur la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2012)**

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Coulson E, Ann Rheum Dis, 2011	PR	Pneumo23	Etude rétrospective PR traitées par MTX Deux groupes : vaccinés et non vaccinés Immunogénicité et efficacité	152 patients, dont 28 non vaccinés	Titre d'anticorps plus élevés chez les vaccinés. Augmentation du risque de pneumonie chez les patients recevant une corticothérapie et chez ceux n'ayant pas été vaccinés.
Kapetanovic MC, ArthritisRheum 2011	PR SPA	Prevenar	Essai prospectif ouvert 6 groupes de patients - PR traités par MTX - PR traités anti-TNF - SPA traités par MTX - SPA traités anti-TNF - SPA sans MTX ni anti-TNF (contrôles) Immunogénicité à 4-6 semaines	505 patients	L'âge croissant et le MTX diminuent l'immunogénicité. Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF.
Kapetanovic MC, Clin Rheumatol 2011	PR	Pneumo23 Prevenar	Essai prospectif ouvert 3 groupes de patients - PCV7 : PR traités par MTX +/- anti-TNF - P23 : PR traités par MTX +/- anti-TNF - P23 : contrôles Immunogénicité à 4-6 semaines	PCV : 253 PR P23 : 149 PR P23 : 47 contrôles	Pas de différence entre les deux vaccins. L'âge croissant et le MTX diminuent l'immunogénicité.
Bingham CO, ArthritisRheum, 2010	PR	Pneumo23 Tétanos	Essai comparatif ouvert Deux groupes : RTX + MTX et MTX seul Immunogénicité à S4	65 RTX + MTX 28 MTX	Diminution de la réponse pneumocoque dans le groupe RTX. Pas de différences pour la réponse tétanos.

Rehnberg M, Arthritis Res Ther, 2010	PR	Grippe Pneumo23	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière et PNEUMO23® Trois groupes : 6 mois post RTX, 6 jours pré-RTX et PR jamais traitées par RTX	8 preRTX 11 postRTX 10 contrôles	Diminution de la réponse dans le groupe postRTX. Pas d'impact des anti-TNF sur les résultats.
Farmaki E, Vaccine 2010	AJI	Prevenar	Essai comparatif ouvert Deux doses de PREVENAR7® Deux groupes : avec ou sans anti-TNF Immunogénicité à S6, avant la 2ème dose	31 anti-TNF 32 sans anti-TNF	Diminution de la réponse dans le groupe anti-TNF, qui restait toutefois « protectrice ».
Kaine , J Rheumatol, 2007	PR	Pneumo23 Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin saisonnier 2 groupes : Adalimumab (8 jours après début du traitement) et placebo Immunogénicité à S4	99 Adalimumab 109 placebo	Pas de modification de l'immunogénicité pour pneumocoque et grippe.
Visvanathan S, J Rheumatol 2007	PR	Pneumo23	Essai prospectif ouvert 3 groupes de patients - PR traités par aTNF 3mg/kg + MTX - PR traités par anti-TNF 6mg/kg + MTX - PR traités par placebo + MTX Immunogénicité à 4-6 semaines	70 patients	Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF.
Kapetanovic MC, Rheumatology 2006	PR	Pneumo23	Essai comparatif ouvert Deux groupes de patients : PR et contrôles Immunogénicité à 4-6 semaines	149 PR 47 contrôles	Augmentation des titres d'anticorps dans les deux groupes, diminuée dans le groupe PR, essentiellement chez les patients recevant du MTX (pas chez les patients recevant un anti TNF seul).

Elkayam O, Autoimmunity, 2005	LES	Pneumo23	Essai prospectif ouvert 45% sous prednisone< 10mg/j 16,6% sous prednisone>10mg/j 66,7% sous MTX 4,2% sous cyclophosphamide Dosage Auto Ac à M0 et M2 SLEDAI	24 patients	Bonne tolérance clinique et immunologique.
Mease PJ, J Rheumatol, 2004	Rhum Pso	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Deux groupes : -MTX + Etanercept, -MTX + placebo Vaccination un mois après le début du traitement Immunogénicité à S4	205 patients randomisés etanercept vs placebo	Pas d'impact de l'etanercept sur l'immunogénicité. Réduction de l'immunogénicité avec l'âge et l'utilisation de MTX.
Mercado U, Rev Invest Clin, 2003	LES	Pneumocoque	Essai prospectif ouvert	12 patients atteints de LES (5 avec une atteinte rénale)	Immunogénicité diminuée à un mois et 8 mois.
Elkayam O, Clin Infect Dis, 2002	LES PR	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à M0 et M1	42 PR 24 LES Groupe contrôle	33,3% des PR et 20,8% des LES répondent à aucun ou à seulement 1/7 sérotypes testés Bonne tolérance
Tarjan P, Scand J Rheumatol, 2002	LES	Pneumocoque	Essai prospectif ouvert Prednisone<20mg/j 2 patients sous azathioprine Dosage AutoAc à M0 et M1	18 patients 9 sujets sains contrôles	Bonne tolérance immunologique à 1 mois
Battafarano DF, ArthritisRheum, 1998	LES	Pneumocoque Tétanos Hib	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à S0 et S12	73 patients	Immunogénicité diminuée à 3 mois chez les patients ayant un score d'activité du LES plus élevé, notamment en cas d'atteinte rénale et recevant les traitements IS les plus lourds. Bonne tolérance

Lipnick RN, J Rheumatol, 1985	LES	Pneumocoque (14 valent)	Essai randomisé en double aveugle vaccin vs placebo 17: prednisone+cyclophosphamide et/ou azathioprine 60 patients sans IS 51: prednisone Dosage Ac à M0, M1 et M6	77 patients	Réponse non modifiée par les IS.
McDonald E, J Rheumatol, 1984	LES	Pneumocoque	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à M0, M1 et A1 (première étude) puis A2, A3	38 patients (première étude) puis 19 patients 5 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée à trois ans. Vaccin bien toléré.
Jarrett MP, Arthritis Rheum, 1980	LES	Pneumocoque(14 valent)	Essai prospectif ouvert Prednisone seul chez 29/38 Prednisone+ azathioprine chez 9/38 Dosage Ac à M0, M1 et A1	38 patients vaccinés 23 patients contrôles non vaccinés 17 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée. Bonne tolérance.
Karsh J et al. Arthritis Rheum, 1980	Sjögren	Pneumocoque(14 valent)	Essai randomisé en double aveugle vaccin versus placebo Majorité des patients vaccinés était sous prednisone (6/16 vs 1/16) Pas d'IS Dosage Ac à M0, M1, M6	32 patients	Vaccin immunogène à 1 mois. Mais immunogénicité diminuée dès 6 mois. Bonne tolérance.
Klippel JH, Arthritis Rheum, 1979	LES	Pneumocoque	Essai randomisé, en double aveugle vaccin versus placebo Dosage Ac à M0, M1	40 patients	Vaccin immunogène à 1 mois. Bonne tolérance.

Abréviations : AJI : Arthrite juvénile idiopathique ; LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : Spondylarthrite ankylosante

Références :

Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthritis Rheum. 1998; 41(10): 1828-34.

Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2010; 62(1): 64-74.

- Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1289-91.
- Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(7): 1062-7.
- Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I, Caspi D. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38(7): 493-6.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, Theodoridou M. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010; 28(31): 5109-13.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, Theodoridou M. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010; 28(31): 5109-13.
- Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(11): 1287-93.
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(12): 3723-32.
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(12): 1555-61.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(1): 106-11.
- Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(11): 1294-8.
- Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979; 22(12): 1321-5.
- Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol*. 1985; 12(6): 1118-21.
- McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1984; 11(3): 306-8.
- Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004; 31(7): 1356-61.
- Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*. 2004; 56(1): 16-20.

Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3): R111. Epub 2010 Jun 8.

Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, et al. No short-term immunological effects of *Pneumococcus* vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):211-5.

Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007; 34(5): 952-7.

**Annexe 2 : Etudes sur la vaccination contre la grippe des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2012)**

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Kostianovsky A, ClinExpRheumatol. 2012	Diverses MAI	Grippe	Cohorte Vaccin saisonnier et/ou Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, deux doses	199	Séroprotection obtenue dans 64 % des cas pour le vaccin saisonnier et dans 83 % des cas pour le vaccin pandémique. Bonne tolérance.
Adler S, Rheumatology 2012	Diverses MAI	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec AS03, une dose Sujets préalablement vaccinés contre la grippe saisonnière	149 patients 40 sujets contrôles	Diminution de l'immunogénicité comparativement aux contrôles, d'autant plus marquée que les sujets recevaient du MTX, du RTX ou de l'abatacept (sans impact de la corticothérapie ni des anti-TNF). Bonne tolérance.
Dell'Era L, Vaccine, 2012	AJI	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière, adjuvant MF59 Trois groupes : PR avec etanercept, PR sans etanercept, contrôles Immunogénicité (S4, S12) Tolérance	30 PR avec etanercept 30 PR sans etanercept 30 contrôles	Immunogénicité réduite dans le groupe etanercept, mais pas dans le groupe des PR sans etanercept. Bonne tolérance.
Aikawa NE, J Rheumatol, 2012	Divers rhumatismes pédiatriques	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe H1N1 2009, sans adjuvant Deux groupes : rhumatismes pédiatriques, contrôles Immunogénicité (S3) Tolérance	99 LES 93 AJI 18 dermatomyosites 11 sclérodermies 16 vascularites 91 contrôles	Immunogénicité diminuée chez les sujets atteints de rhumatisme pédiatrique, mais restant « adéquate ». La diminution d'immunogénicité est associée à la prise de corticoïdes. Bonne tolérance.

Miraglia JL, PloS ONE, 2011	PR AJI	Grippe	Cohorte Vaccin grippe H1N1 2009, sans adjuvant Immunogénicité (S3) Tolérance	260 PR 83 AJI	Immunogénicité réduite pour les PR, satisfaisante pour les AJI. Bonne tolérance.
Mathian A, Arthritis Rheum, 2011	LES	Grippe	Cohorte Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, deux doses (S0, S3) Immunogénicité (S3, S6) Tolérance (SELENA, BILAG, SLAQ)	111 LES	Immunogénicité partiellement acquise à S3, complètement acquise à S6. Facteur de non réponse : traitement immunosuppresseur, lymphopénie (< 1 000). Bonne tolérance.
Crowe SR, Arthritis Rheum, 2011	LES	Grippe	Cohorte Vaccin grippe Immunogénicité (S2, S6, S12)	72 LES	Diminution de l'immunogénicité chez les patients caucasiens, ayant un LES plus actif et recevant une corticothérapie.
Iwamoto M, RheumatolInt, 2011	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité (3-6 semaines)	89 PR 14 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité comparativement aux sujets sains.
Gabay C, Arthritis Rheum, 2011	PR SPA Connecti-vites Vascula-rites	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec AS03, deux doses Six groupes : PR, SPA, LES, vascularites, divers, sujets sains Immunogénicité (3-4 semaines)	82 PR 45 SPA 18 LES 18 divers 138 sujets sains	L'immunogénicité de 2 doses est similaire à celle d'une dose chez les sujets sains. L'âge croissant, les immunosuppresseurs et l'utilisation récente de RTX (moins 3 mois) diminuent l'immunogénicité. Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF. Pas d'effet indésirable.

Arad U, Vaccine, 2011	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière trivalent sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire (4-6 semaines)	46 PR 16 sujets sains	Pas de différence d'immunogénicité cellulaire. Pas d'impact du RTX sur l'immunogénicité cellulaire. Diminution de l'immunité humorale chez les patients recevant du RTX.
Saad CGS, Ann Rheum Dis, 2011	PR Connectivites Vascularites	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : maladie inflammatoire et sujets sains Immunogénicité (3 semaines)	1668 maladies inflammatoires 234 sujets sains	Réduction significative de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Lu CC, Vaccine, 2011	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : LES, sujets sains Immunogénicité (3 semaines et 6 mois)	21 LES 15 sujets sains	Immunogénicité similaire.
Elkayam O, Arthritis Care Res, 2011	PR LES SPA	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec MF59 Cinq groupes : PR, LES, SPA, rhum pso, sujets sains Immunogénicité (4 semaines) Activité de la maladie (DAS28, SLEDAI, BASDAI)	41 PR 21 LES 17 rhumatisme psoriasique 15 SPA 25 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité chez les malades, notamment chez les sujets atteints de PR et SPA. Pas de modification de l'activité de la maladie.

Ribeiro AC, Ann Rheum Dis, 2011	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité (3 semaines) Activité de la maladie (DAS28)	340 PR 234 contrôles	L'activité de la maladie n'était pas modifiée par la vaccination. L'activité de la maladie n'avait pas d'impact sur l'immunogénicité. Diminution significative de l'immunogénicité dans le groupe PR.
Rehnberg M, Arthritis Res Ther 2010	PR	Grippe Pneumo23	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière et PNEUMO23® Trois groupes : 6 mois post RTX, 6 jours pré-RTX et PR jamais traitées par RTX	8 preRTX 11 postRTX 10 contrôles	Diminution de la réponse dans le groupe postRTX. Pas d'impact des anti-TNF sur les résultats.
Van Assen S, ArthritisRheu, 2010	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière Trois groupes : post-RTX précoce (4 à 8 semaines), post-RTX tardif (6 à 10 mois), MTX et sujets sains Immunogénicité à S4 Tolérance (DAS28)	11 PR post-RTX précoce 12 PR post-RTX tardif 20 PR MTX 29 sujets sains	Diminution de la réponse dans le groupe RTX, surtout le groupe RTX précoce. Meilleure réponse si vaccination grippe par le passé. Bonne tolérance.
Salemi S, ClinImmunol, 2010	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnier, sans adjuvant, pendant 1 à 3 saisons successives Trois groupes : PR vaccinés et PR non vaccinés (tous traités par anti-TNF, corticoïdes et MTX) et 20 sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire (1 et 6 mois) Activité de la maladie (DAS)	28 PR vaccinés 20 PR non vaccinés 20 sujets sains	Bonne réponse anti-influenza A, réponse anti-influenza B insuffisante. Bonne tolérance.

Holvast A, Ann Rheum Dis, 2010	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : WG vaccinés et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité cellulaire (S4)	25 WG vaccinés 25 sujets sains	Immunogénicité satisfaisante, similaire aux sujets sains.
Holvast A, Ann Rheum Dis, 2009	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Trois groupes : WG quiescent vaccinés et non vaccinés (randomisé) et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité humorale (S12) Tolérance (BIVAS, ANCA)	49 WG vaccinés 23 WG non vaccinés 49 sujets sains	Immunogénicité satisfaisante, moins bonne pour H1N1. Bonne tolérance.
Zinman L, Muscle Nerve, 2009	Myasthénie	Grippe	Etude case-series Vaccin grippe saisonnier Hospitalisation pour poussée de myasthénie	513 patients	Pas d'augmentation du risque d'hospitalisation succédant à la vaccination.
Holvast A, ArthritisRheum, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : LES et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité humorale et cellulaire (S4) Tolérance (SLEDAI)	54 patients 54 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité humorale et cellulaire. Bonne tolérance.
Holvast A, Rheumatology, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : LES quiescent et sujets sains Vaccin grippe saisonnier, deux doses (S0, S4) Immunogénicité (S4, S8) Tolérance (SLEDAI)	52 patients 28 sujets sains	Immunogénicité similaire, bénéfice de la 2ème dose seulement chez les sujets non vaccinés l'année précédente. Bonne tolérance.
Wallin L, Acta Reumatol Port, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 2 groupes : LES et sujets sains Immunogénicité à S6 Activité de la maladie	47 LES 27 sujets sains	Séroprotection équivalente, mais séroconversion réduite, non dépendante des traitements reçus. Bonne tolérance.

Oren S, Ann Rheum Dis, 2008	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 3 groupes : PR avec RTX, PR sans RTX et sujets sains Immunogénicité à S4 Activité de la maladie	14 RTX 29 sans RTX 21 sujets sains	Diminution du pourcentage de répondeurs dans le groupe RTX. Bonne tolérance.
Zycinska K, J PhysiolPharmacol., 2007	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier Trois groupes : WG en rémission et vacciné, WG actif et non vacciné, sujets sains Immunogénicité à S4	35 WG en rémission, vaccinés 28 WG actifs, non vaccinés 35 sujets sains	Immunogénicité comparable aux sujets sains.
Kaine JL, J Rheumatol, 2007	PR	Grippe Pneumo23	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 2 groupes : Adalimumab (8 jours après début du traitement) et placebo Immunogénicité à S4	99 Adalimumab 109 placebo	Pas de modification de l'immunogénicité pour pneumocoque et grippe.
Gelinck LBS, Ann Rheum Dis, 2007	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 3 groupes : RTX + MTX, aTNF + autre et sujets sains Immunogénicité à S4	4 RTX + MTX 19 aTNF + autre 20 sujets sains	Nette diminution dans le groupe RTX.
Del Porto F, Vaccine, 2006	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dosage Ac avant la vaccination et à J30 Surveillance tolérance clinique et/ou biologique à J30, J90 et J180	14 LES+10 PR vaccinés Sujets contrôles : 14 LES+10 PR non vaccinés 10 sujets sains vaccinés	Pas de différence entre les groupes en termes d'immunogénicité ni de tolérance. Vaccin immunogène et bien toléré.
Fomin I, Ann Rheum Dis, 2006	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité à S6 Tolérance	82 patients 30 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains. Bonne tolérance. Pas d'impact des traitements (mais pas de RTX dans ce groupe).

Holvast A, Ann Rheum Dis, 2006	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 4 groupes de patients: 1-sans traitement 2- hydroxychloroquine+prednisone<10mg/j 3- azathioprine+prednisone<10mg/j 4- prednisone>10mg/j Surveillance tolérance clinique -Dosages AC à J0 et J30	56 patients 18 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains Bonne tolérance Un traitement par azathioprine semble être un facteur de risque de mauvaise réponse.
Stojanovich L, ClinDevImmunol, 2006	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dans l'année suivant la vaccination, surveillance de l'activité de la maladie et des événements respiratoires	69 LES 54 PR 23 LES et 23 PR vaccinés 46 LES et 31 PR non vaccinés	Bonne tolérance Moins d'infections dans le groupe vacciné
Schwid SR, Neurology, 2006	SEP	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 86 patients traités par INF beta 1a 77 non traités par INF beta 1a Pas d'IS ni corticoïdes Dosage Ac à J0, J21, J28	163 patients	Réponse comparable entre les 2 groupes.
Mercado U, Rev Invest Clin, 2004	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 17/18:prednisone (moyenne 14,02 mg/j) 2/18:prednisone+cyclophosphamide IV Dosage Ac à S0 et S4 Dosage autoAc à S0, S4 et S8	18 patients 18 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains. Bonne tolérance.

Abu-Shakra M, J Rheumatol, 2002	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 17 patients: prednisone (dose moyenne 12mg/j) 9 :hydrochychloroquine 3 :azathioprine 4 :MTX Dosage Ac à S0 et S6	24 patients	Immunogénicité plus faible que celle observée dans la population générale. 75% des patients sont répondeurs à au moins 1 des 3 Ag. Les facteurs de risque de mauvaise réponse semblent être : un traitement par azathioprine ou prednisone >10 mg/j, âge >50ans.
Abu-Shakra M, Clin Rheumatol, 2002	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dosage auto Ac à S0, S6 et S12	Même 24 patients que dans J Rheumatol 2000	Génération d'auto-Ac suite à la vaccination. Effet transitoire (<12S). Pas de retentissement clinique.
Abu-Shakra M, J Rheumatol, 2000	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 21 cas, 20 contrôles sous prednisone 15 cas, 15 contrôles sous antipaludéens 8 cas, 10 contrôles sous azathioprine 6 cas, 3 contrôles sous MTX 0 cas, 3 contrôles sous cyclophosphamide SLEDAI à S6 et S12	24 patients vaccinés 24 patients contrôles non vaccinés	Bonne tolérance. SLEDAI comparable dans les 2 groupes.
Miller AE et al. Neurology, 1997	SEP	Grippe	Essai randomisé en double aveugle Vaccination grippe saisonnière chez 49 patients Placebo chez 54 patients Patient non traités par corticoïdes ni IS Suivi pendant 6 mois	103 patients	Bonne tolérance. Pas de différence en termes de poussée dans les 2 groupes. Pas de différence significative en termes de nombre de cas de grippe dans les 2 groupes.

Mokhtarian F, MultScler, 1997 (abstract)	SEP	Grippe	Essai randomisé Vaccin grippe saisonnière 11 vaccinés 9 non vaccinés Suivi pendant 6 mois	19 patients	Pas de différence en termes de poussée dans les 2 groupes. Pas de différence en termes de nombre de cas de grippe.
Salveti, J Neurol, 1995 (abstract)	SEP	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Suivi clinique 1 an avant et 1 an après la vaccination	6 patients	Pas de différence en termes de poussée entre les 2 périodes pour 5 patients. 1 cas d'exacerbation post vaccination (patient ayant une maladie évolutive).
Turner-Stokes L, Ann Rheum Dis, 1988	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière	28 LES 10 PR	Bonne tolérance. Immunogénicité diminuée.
Herron, JAMA, 1979	Diverses MAI	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Suivi pendant 4 mois	62 patients 32 sujets sains contrôles	Bonne tolérance. Réponse diminuée/sujets sains. Réponse comparable dans le sous groupe LES/sujets sains. Corticothérapie facteur de mauvaise réponse.
Brodman R, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe 2 injections	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 23: prednisone (moyenne 20mg/j) 3 : azathioprine 18: hydroxychloroquine	46 patients 58 sujets contrôles sains	Immunogénicité comparable. Bonne tolérance. Pas d'effet significatif des traitements par prednisone, azathioprine ou hydroxychloroquine.

Ristow SC, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 8 patients >10 mg/j de prednisone 4 : azathioprine 1 : cyclophosphamide 1 : chlorambucil Dosage Ac à S0 et S4, S8	29 patients 29 sujets contrôles sains	14/29 patients et 18/29 sujets contrôles répondeurs. Bonne tolérance. Mais un cas de néphrite chez patient ayant une maladie active. Normalisation de la fonction rénale après augmentation du traitement par corticoïdes. Pas d'effet significatif des traitements.
Louie JS, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 10: prednisone 1: prednisone+azathioprine	11 patients 8 sujets contrôles sains	Immunogénicité comparable. Bonne tolérance. Mais un cas de glomérulophtisie chez patient ayant une maladie active dans les 3 mois suivant la vaccination.
Williams GW, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe	Essai randomisé en double aveugle Vaccination grippe saisonnière chez 19 patients et 18 contrôles Placebo chez 21 patients et 18 contrôles Suivi pendant 20 semaines	40 patients 36 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée. Un facteur de risque de mauvaise réponse semble être un traitement par prednisone >20mg/j

Abréviations : AJI : arthrite juvénile idiopathique ; LES : lupus érythémateux systémique ; MAI : maladie auto-immune ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; SEP : sclérose en plaques

Références :

Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. Clin Rheumatol. 2002; 21(5): 369-72.

Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, Buskila D. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002; 29(12): 2555-7.

Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol.* 2000; 27(7): 1681-5.

Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillevin L, Villiger PM. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012 ;51(4):695-700.

Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):167-73.

Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29(8): 1643-8.

Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6): 735-40.

Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedek AB, Thompson DM, Stewart S, et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2396-406.

Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2006; 24(16): 3217-23.

Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 2012; 30(5): 936-40.

Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(7): 1062-7.

Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006 65(2): 191-4.

Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6): 1486-96.

Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortals D, Hornick R, Hahn B. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA.* 1979; 242(1): 53-6.

Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7): 913-8.

Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 873-8.

Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(8): 2438-47.

- Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(10): 1294-9.
- Iwamoto M, Homma S, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, Yamagata Z, Minota S. Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season. *Rheumatol Int*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007; 34(2): 272-9.
- Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, Mouthon L, Krivine A, Villiger P, Launay O, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *ClinExpRheumatol*. 2012 ;30(1 Suppl 70):S83-9.
- Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978; 88(6): 790-2.
- Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine*. 2011; 29(3): 444-50.
- Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(11): 3502-11.
- Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*. 2004; 56(1): 16-20.
- Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, et al.. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 48(2): 312-4.
- Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One*. 2011;6(11):e27214.
- Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *MultScler*. 1997; 3(4): 243-7.
- Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(7): 937-41.
- Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3): R111. Epub 2010 Jun 8.
- Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(12): 2144-7.
- Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978; 88(6): 786-9.

Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(6): 1068-73.

Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol*. 2010; 134(2): 113-20.

Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M, Rebif-Influenza Vaccine Study Investigators. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology*. 2005; 65(12): 1964-6.

Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*. 2006; 13(2-4): 373-5.

Turner-Stokes L, Cambridge G, Corcoran T, Oxford JS, Snaith ML. In vitro response to influenza immunisation by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 1988; 47(7): 532-5.

vanAssen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1): 75-81.

Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port*. 2009; 34(3): 498-502

Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1978; 88(6): 729-34.

Zinman L, Thoma J, Kwong JC, Kopp A, Stukel TA, Juurlink DN. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve*. 2009; 40(6): 947-51.

Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58 Suppl 5(Pt 2): 819-

**Annexe 3 : Etudes portant sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2012)**

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Kuruma KA, Lupus, 2007	LES	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Patients ne recevant ni IS ni prednisone > 20mg/j Dosage Ac avant vaccination et 1 mois après la dernière dose	28 patients	93 % de séroconversion après les 3 doses. Pas de modification significative du SLEDAI après chaque dose. Nombre de poussée, l'année de la vaccination comparable au nombre observé l'année précédant la vaccination. Vaccination immunogène et bien tolérée.
Erkek E, J Gastroenterol Hepatol, 2005	Behçet	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Dosage Ac 1-3 mois après la dernière injection	13 patients 15 sujets sains contrôles	92,8 % <i>versus</i> 93,8 % de répondeurs.
Elkayam O, Ann Rheum Dis, 2002	PR	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Parmi les sujets vaccinés 10 : prednisone 17 : MTX 2 : azathioprine Suivi clinique à M0, M2, M7 Dosage AC à M0 et M7	44 patients 22 vaccinés 22 non vaccinés	Bonne tolérance. Activité de la maladie comparable dans les deux groupes 68 % de répondeurs. Facteurs de risque de mauvaise réponse : l'âge et les scores élevés de douleur sur EVA.
Gartner, Arthritis Rheum, 1996	LES	VHB	Essai prospectif ouvert Patients ne recevant ni IS ni prednisone > 10mg/j 3 doses vaccinales 4ème dose pour 7 patients	14 patients 14 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée, même malgré 4 doses. Bonne tolérance.
Confavreux, New Engl J Med, 2005	SEP	VHBTétanos grippe	Etude Case Crossover	96 patients	Risque relatif de poussée si vacciné dans les 2 mois précédant la poussée (=période à risque) vs vacciné dans les 8 mois précédant la période à risque : 0,71 (0,40-1,26).

Abréviations : LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SEP : sclérose en plaques

Références :

Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16(5): 350-4.

Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, Kurtipek GS, Bagci Y. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J GastroenterolHepatol*. 2005 Oct;20(10):1508-11.

Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(7): 623-5.

Gartner S, Woodruff E. Hepatitis B vaccination of SLE patients. *Proceedings of the ACR Congress, Orlando, October 1996. Ann Rheum Dis* 1996;39((Supl)):291.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med*. 2001; 344(5): 319-26.

**Annexe 4 : Etudes portant sur la vaccination contre diverses infections des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.
(Haut Conseil de la Santé Publique, 2012)**

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Mok CC, Ann Rheum Dis. 2012	LES	HPV quadrivalent	Cas-témoins	50 cas 50 témoins	Légère diminution de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Bingham CO, ArthritisRheum, 2010	PR	Pneumo23 Tétanos	Essai comparatif ouvert Deux groupes : RTX + MTX et MTX seul Immunogénicité à S4	65 RTX + MTX 28 MTX	Diminution de la réponse pneumocoque dans le groupe RTX. Pas de différence pour la réponse tétanos.
Pileggi GS, Arthritis Care Res 2010	AJI	Varicelle	Essai comparatif ouvert	- 25 patients, recevant tous du MTX, et pour certains des corticoïdes et/ou autre DMARD, sans antécédent connu de varicelle - 18 enfants contrôles sains sans antécédent connu de varicelle	Diminution de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Scheinberg M, Arthritis Care Res, 2010	PR	Fièvrejaune (revaccination)	Essai comparatif ouvert Deux groupes : patients ayant déjà été vaccinés il y a plus de 10 ans, traités par aTNF + MTX, vaccinés un mois après la perfusion d'infliximab, et sujets sains Immunogénicité à S4	17 aTNF + MTX 15 sujets sains	Bonne réponse au vaccin. Bonne tolérance.
Borte S, Rheumatology, 2009	AJI	ROR (revaccination)	Essai comparatif ouvert Deux groupes : AJI et sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire à M6 Tolérance	15 AJI 22 contrôles	Immunogénicité conservée, comparativement au groupe contrôle, y compris chez les sujets traités par MTX et etanercept. Bonne tolérance.

Heijstek MW, Ann Rheum Dis, 2007	AJI	ROR (revaccination)	Cohorte rétrospective Entre 1989 et 1996 Comparaison de l'activité de la maladie et des traitements 6 mois avant la revaccination et 6 mois après chez 207 patients Comparaison de l'activité de la maladie chez des patients vaccinés (n=108) à des patients non encore vaccinés du même âge (n=86)	314 patients	Pas d'augmentation de l'activité de la maladie dans groupe vacciné/ groupe non encore vacciné.
Zonneveld-Huijssoon E, Arthritis Rheum, 2007	AJI	Méningocoque C	Etude de cohorte 4 groupes de patients: 1-sans traitement 2- AINS 3- faibles doses de MTX 4- fortes doses de MTX+/- anti-TNF+/-ciclosporine Surveillance de l'activité de la maladie pendant 6 mois avant la vaccination et 6 mois après Dosage Ac après S12	234 patients	Pas d'augmentation de l'activité de la maladie après vaccination. Pas d'augmentation du nombre de poussée après vaccination. 153/157 patients répondeurs.
Beran J, Cent Eur J Public Health, 2005	HAI	Vaccin combiné VHA+ VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses de vaccins Dosage Ac avant la vaccination et 1 mois après la dernière dose	10 patients (6<16ans, 4>16ans)	Vaccin bien toléré. VHA: 100% de séroconversion, MG comparables aux cohortes de sujets sains. VHB : 6/6 et 2/4 développent Ac à titres protecteurs MG plus basses/ cohortes de sujets sains.
Schattner, Vaccine, 1992	LES	Poliomyélite	Essai prospectif ouvert	73 patients vaccinés 37 patients non vaccinés	4 poussées dans les 3 mois suivant la vaccination chez les sujets vaccinés la même période. Aucune poussée dans le groupe non vacciné pendant la même période. Vacciner avec précaution.

Abréviations : AJI : arthrite juvénile idiopathique ; HAI : hépatite auto-immune ; LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ;

Références :

Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. Ann Rheum Dis.2012 May 15. [Epub ahead of print]

Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2010; 62(1): 64-74.

Pileggi GS, De Souza CB,S, Ferriani VPL. Safety and Immunogenicity of Varicella Vaccine in Patients With Juvenile Rheumatic Diseases Receiving Methotrexate and Corticosteroids. Arthritis Care Res. 2010; 62(7): 1034–9.

Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy.Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62(6): 96-8.

Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology (Oxford). 2009; 48(2): 144-8.

Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66(10): 1384-7.

Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2007; 56(2): 639-46.

Beran J, Dedek P, Stepánová V, Spliio M, Pozler O. Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis. Cent Eur J Public Health. 2005; 13(1): 20-3.

Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus--a retrospective study of 73 patients. Vaccine. 1992;10(2):98-100.

Annexe 5 : Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine de Lorraine.

La polyarthrite rhumatoïde et ses traitements actuels affectent l'immunité des patients. Il est donc important de les protéger. La vaccination est l'un des aspects de cette protection. Le haut conseil de la santé publique s'efforce de tenir à jour des recommandations spécifiques pour ces patients.

1. Vous êtes ?

- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Pharmacien remplaçant
- ☐ Stagiaire

2. Quelle est la situation géographique de votre officine ?

- ☐ Urbaine (>10 000 habitants)
- ☐ Périurbaine (< 10 000 habitants et > 3 000 habitants)
- ☐ Rurale (< 3 000 habitants)

3. Dans quel département se situe telle ?

- ☐ Meurthe et Moselle
- ☐ Meuse
- ☐ Moselle
- ☐ Vosges

4. Combien, approximativement de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde rencontrez-vous par mois ?

5. Pensez-vous à évoquer avec vos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le sujet de la vaccination ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

6. Si oui, chez le(s) quel(s) ?

- ☐ Chez tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quels que soient leurs traitements
- ☐ Chez les patients traités par methotrexate
- ☐ Chez les patients traités par cortisone
- ☐ Chez les patients traités par biothérapies
- ☐ Autre:

7. Si oui, à quel moment ?

- ☐ Avant le début du traitement
- ☐ Après le début du traitement

8. Parmi les vaccins suivants, le(s)quel(s) recommanderiez-vous particulièrement chez ces patients par rapport à la population générale ?

- ☐ ROR
- ☐ Rotavirus
- ☐ Fièvre jaune
- ☐ Hépatite B
- ☐ Hépatite A
- ☐ Grippe saisonnière
- ☐ DTPolio
- ☐ Méningocoque C conjugué
- ☐ BCG
- ☐ Pneumocoque
- ☐ Rage
- ☐ Leptospirose
- ☐ Typhoïde
- ☐ Papillomavirus humain
- ☐ Coqueluche

9. Si certains de ces vaccins vous semblent justifiés, dans votre pratique au quotidien, auriez-vous pensé à orienter le patient vers son médecin traitant afin de réaliser la vaccination avant le début du traitement ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

10. Parmi les vaccins suivants, lesquels contre-indiqueriez-vous chez ces patients ?

- ☐ ROR
- ☐ Rotavirus
- ☐ Fièvre jaune
- ☐ Hépatite B
- ☐ Hépatite A
- ☐ Grippe saisonnière
- ☐ DTPolio
- ☐ Méningocoque C conjugué
- ☐ BCG
- ☐ Pneumocoque
- ☐ Rage
- ☐ Leptospirose
- ☐ Typhoïde
- ☐ Papillomavirus humain
- ☐ Coqueluche

11. A votre avis, quel délai doit être respecté entre ces vaccinations contre-indiquées et la mise en route du traitement ?

- ☐ 48 heures
- ☐ 3 semaines
- ☐ 2 mois

12. La vaccination pour le pneumocoque chez les nourrissons comporte trois injections de Prevenar 13 respectivement à 2, 4 et 11 mois. Qu'en est-il dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde ?

- ☐ Une injection de Prevenar 13 suivie d'une injection de Pneumo 23 huit semaines plus tard
- ☐ Une injection de Pneumo 23 suivie d'une injection de Prevenar 13 huit semaines plus tard
- ☐ Une injection de Pneumo 23 suivie d'une injection de Prevenar 13 six mois plus tard

13. Vous arrive-t-il de communiquer avec le médecin traitant sur ce sujet ?

- ☐ Jamais
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent

14. Souhaiteriez-vous être mieux informé sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

15. Souhaiteriez-vous vous investir dans cette prise en charge ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

16. Si oui, quelle(s) solution(s) vous semble(ent) efficace(s) dans cette prise en charge ?

- ☐ Sensibilisation du patient lors de la première délivrance du traitement immunomodulateur
- ☐ Distribution d'un livret d'information au patient qui servirait également de carnet de suivi du traitement et des vaccinations
- ☐ Rédaction d'un commentaire sur la fiche patient ou la fiche produit de votre logiciel de gestion pharmaceutique
- ☐ Intégration de cette problématique lors de séances d'entretiens pharmaceutiques réalisées à l'officine
- ☐ Autre :

17. Concernant la vaccination des patients par les pharmaciens d'officines :

- ☐ Auriez-vous la volonté de la réaliser ? Oui / Non
- ☐ Pensez-vous qu'il y a un intérêt de la réaliser par le pharmacien ? Oui / Non
- ☐ Pensez-vous possible de la réaliser à l'officine ? Oui / Non
- ☐ Pensez-vous possible de la réaliser pour les personnes à mobilité réduite à leur domicile? Oui / Non

18. Vos remarques et suggestions :

Annexe 6 : Questionnaire destiné aux médecins généralistes.

La polyarthrite rhumatoïde et ses traitements actuels affectent l'immunité des patients. Il est donc important de les protéger. La vaccination est l'un des aspects de cette protection. Le haut conseil de la santé publique s'efforce de tenir à jour des recommandations spécifiques pour ces patients.

1. Vous êtes ?

- ☐ Titulaire
- ☐ Remplaçant

2. Quelle est la situation géographique de votre cabinet ?

- ☐ Urbaine (>10 000 habitants)
- ☐ Périurbaine (< 10 000 habitants et > 3 000 habitants)
- ☐ Rurale (< 3 000 habitants)

3. Dans quel département se situe telle ?

- ☐ Meurthe et Moselle
- ☐ Meuse
- ☐ Moselle
- ☐ Vosges

4. Combien, approximativement de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde rencontrez-vous par mois ?

5. Pensez-vous à évoquer avec vos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le sujet de la vaccination ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

6. Si oui, chez le(s) quel(s) ?

- ☐ Chez tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde quels que soient leurs traitements
- ☐ Chez les patients traités par méthotrexate
- ☐ Chez les patients traités par cortisone
- ☐ Chez les patients traités par biothérapies
- ☐ Autre:

7. Si oui, à quel moment ?

- ☐ Avant le début du traitement
- ☐ Après le début du traitement

8. Parmi les vaccins suivants, le(s)quel(s) recommanderiez-vous particulièrement chez ces patients par rapport à la population générale ?

- ☐ ROR
- ☐ Rotavirus
- ☐ Fièvre jaune
- ☐ Hépatite B
- ☐ Hépatite A
- ☐ Grippe saisonnière
- ☐ DTPolio
- ☐ Méningocoque C conjugué
- ☐ BCG
- ☐ Pneumocoque
- ☐ Rage
- ☐ Leptospirose
- ☐ Typhoïde
- ☐ Papillomavirus humain
- ☐ Coqueluche

9. Si certains de ces vaccins vous semblent justifiés, dans votre pratique au quotidien, auriez-vous pensé à les réaliser avant l'instauration du traitement ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

10. Parmi les vaccins suivants, lesquels contre-indiqueriez-vous chez ces patients ?

- ☐ ROR
- ☐ Rotavirus
- ☐ Fièvre jaune
- ☐ Hépatite B
- ☐ Hépatite A
- ☐ Grippe saisonnière
- ☐ DTPolio
- ☐ Méningocoque C conjugué
- ☐ BCG
- ☐ Pneumocoque
- ☐ Rage
- ☐ Leptospirose
- ☐ Typhoïde
- ☐ Papillomavirus humain
- ☐ Coqueluche

11. A votre avis, quel délai doit être respecté entre ces vaccinations contre-indiquées et la mise en route du traitement ?

- ☐ 48 heures
- ☐ 3 semaines
- ☐ 2 mois

12. La vaccination pour le pneumocoque chez les nourrissons comporte trois injections de Prevenar 13 respectivement à 2, 4 et 11 mois. Qu'en est-il dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde ?

- ☐ Une injection de Prevenar 13 suivie d'une injection de Pneumo 23 huit semaines plus tard
- ☐ Une injection de Pneumo 23 suivie d'une injection de Prevenar 13 huit semaines plus tard
- ☐ Une injection de Pneumo 23 suivie d'une injection de Prevenar 13 six mois plus tard

13. Vous arrive-t-il de communiquer avec le pharmacien sur ce sujet ?

- ☐ Jamais
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent

14. Souhaiteriez-vous être mieux informé sur la prise en charge de la vaccination chez ces patients ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

15. Pensez-vous utile que le pharmacien d'officine participe à cette prise en charge ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

16. Si oui, comment voyez-vous sa contribution ?

- ☐ Sensibilisation du patient lors de la première délivrance du traitement immunomodulateur
- ☐ Distribution d'un livret d'information au patient qui servirait également de carnet de suivi du traitement et des vaccinations
- ☐ Rédaction d'un commentaire sur la fiche patient ou la fiche produit de votre logiciel de prescription
- ☐ Intégration de cette problématique lors de séances d'entretiens pharmaceutiques réalisées à l'officine
- ☐ Autre:






17. Selon vous, y a-t-il un intérêt que le pharmacien d'officine réalise la vaccination ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

18. Vos remarques et suggestions :

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 décembre 2015

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Michael TOUBA</p> <p>Sujet : La polyarthrite rhumatoïde : traitements immunomodulateurs et stratégies vaccinales associées</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Pr. Danièle BENSOUSSAN Directeur : Mr. Mihayl VARBANOV Juges : Dr. Rémy OUICHKA Dr. Anne-Laure WENNERT</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 28/10/15 Nancy, le 28/10/2015</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p> Danièle BENSOUSSAN</p> <p> Mihayl VARBANOV</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 2.11.2015</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine RAULUS</p> <p></p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 5.11.2015</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p> <p> Martial DELIGNON</p> <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9014.</p>

N° d'identification :

TITRE

La polyarthrite rhumatoïde : traitements immunomodulateurs et stratégies vaccinales associées

Thèse soutenue le 3 décembre 2015

Par Michaël TOUBA

RÉSUMÉ :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Cette affection touche la membrane synoviale et les gaines des tendons. Sa pathogénie est d'ordre dysimmunitaire. Les récents traitements s'appuient sur ces mécanismes.

L'objectif de cette thèse est de présenter cette pathologie, puis de développer sa physiopathogénie en soulignant les points d'impacts des traitements immunomodulateurs actuellement disponibles.

Ces traitements seront cités et leurs effets secondaires seront abordés sous l'angle du risque infectieux en particulier.

Ce risque infectieux nécessite une stratégie vaccinale appropriée. Les nouvelles recommandations en 2012 du haut conseil de la santé publique (HCSP) relatives à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques, témoignent de l'intérêt que suscite cette problématique.

Un questionnaire destiné aux pharmaciens d'officines et aux médecins généralistes, centré sur ces problèmes de vaccination, permet de révéler la réalité de cette prise en charge.

L'évolution des pratiques officinales accorde de plus en plus d'importance aux conseils, c'est dans ce cadre que se place notre travail.

MOTS CLÉS :

Polyarthrite rhumatoïde, immunomodulateur, vaccin, biothérapie, virus, bactérie, maladie auto-immun,

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Mihayl VARBANOV	Laboratoire d'immuno-virologie Faculté de pharmacie, NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

- ~~①~~ – Sciences fondamentales
~~③~~ – Médicament
~~⑤~~ – Biologie

- 2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
~~⑥~~ – Pratique professionnelle