

Sommaire

Introduction	1
Présentation de la polyarthrite rhumatoïde	4
1. Définition.....	5
2. Epidémiologie.....	5
3. Physiopathologie et mécanismes lésionnels.....	6
4. Diagnostic.....	7
5. Facteurs de risque et pronostiques.....	24
Prise en charge d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde	27
1. Prise en charge médicamenteuse	28
2. Prise en charge non médicamenteuse.....	68
3. Suivi de la PR	74
4. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	75
Impacts socio-économiques de la polyarthrite rhumatoïde et des biothérapies	77
1. Le contexte réglementaire lié à la polyarthrite rhumatoïde	78
2. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie complexe aux multiples conséquences	82
3. Conséquences économiques de la polyarthrite rhumatoïde.....	104
4. Impacts socio-économiques des biothérapies utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.....	115
5. Prise en compte des données médico-économiques dans les recommandations d'utilisation des biothérapies	147
6. Qu'attendre des médicaments biosimilaires ?	149
Conclusion.....	152
Bibliographie	155
Annexes.....	169

Table des matières.....187

Tables des tableaux et figures

Tableau 1: prévalence des FR dans différentes affections.	11
Tableau 2: posologie de l'abatacept 47	47
Tableau 3 : adaptation de posologie lors de certaines variations de paramètres biologiques	52
Tableau 4 : indications des interventions non médicamenteuses en fonction des objectifs thérapeutiques.....	73
Tableau 5 : Caractéristiques des patients et des données d'hospitalisations en fonction des biothérapies administrées. D'après Maravic <i>et al.</i>	118
Tableau 6 : Dépenses (en euros) relatives aux biothérapies administrées au cours d'une hospitalisation en France pour l'année 2008. D'après Maravic <i>et al.</i>	121
Tableau 7 : Ratios coût-utilité des anti-TNF alpha utilisés ou non en association avec un traitement de fond classique (méthotrexate) du point de vue de la société. D'après Lekander <i>et al.</i>	131
Tableau 8 : caractéristiques des études retenues dans la revue systématique de la littérature de Malottki <i>et al.</i>	136
Tableau 9 : coût-efficacité de plusieurs actes médicaux et traitements. Kavanaugh 2007. .	143
Tableau 10 : principaux anticorps monoclonaux autorisés en France et date d'expiration de leur brevet. Source ANSM.....	150
Tableau 11 : tableau récapitulatif des effets indésirables des anti-TNF alpha	179
Figure 1 : Déformation des doigts en « boutonnière ». Source : diapotheque du COFER	13
Figure 2 : Déformation des doigts en « col de cygne ». Source : diapotheque du COFER	13
Figure 3 : Déformation des doigts en « coup de vent ». Source : diapotheque du COFER	14
Figure 4 : Déformation du pouce en « z ». Source : diapotheque du COFER	14
Figure 5 : Déformation du poignet en « dos de chameau ». Source : diapotheque du COFER	15
Figure 6 : Hallux valgus. Source : diapotheque du COFER.	15

Figure 7 : mécanisme anti-inflammatoire du méthotrexate. D'après Schröder et al.....	33
Figure 8 : mécanisme d'action des anti-TNF alpha. D'après Mease.....	37
Figure 9 : mécanisme d'action de l'abatacept. D'après Mola et al.....	46
Figure 10 : mécanisme d'action du rituximab. D'après Bellino et al.	48
Figure 11 : mécanisme d'action de l'anakinra. Source : www.kineretrx.com	50
Figure 12 : mécanisme d'action du tocilizumab. D'après Moulis.	51
Figure 13 : diagnostic et prise en charge initiale de la PR. Source HAS.	59
Figure 14 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois (PR active ou évolutive). Source HAS.	60
Figure 15 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois (PR active peu évolutive). Source HAS.	61
Figure 16 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous léflunomide ou sulfasalazine, insuffisant à dos maximale pendant au moins 3 mois. Source HAS.	62
Figure 17: proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : patient en échec thérapeutique sous anti-TNF alpha en association à un traitement de fond (méthotrexate ou autre). Source HAS.	63
Figure 18: proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : PR avec un faible niveau d'activité. Source HAS.....	64
Figure 19 : Modèle du fonctionnement et du handicap issu de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'OMS.	84
Figure 20 : Répartition des dépenses annuelles moyennes de l'Assurance Maladie pour la polyarthrite rhumatoïde en 2009.	107
Figure 21 : Répartition des dépenses pour un patient polyarthritique du point de vue de la société. D'après Kobelt G <i>et al.</i>	109

Figure 22 : Répartition des dépenses pour un patient polyarthritique du point de vue de l'Assurance Maladie. D'après Kobelt G <i>et al.</i>	110
Figure 23 : (A) Coût moyen annuel par patient selon la sévérité de la maladie (point de vue de la société). (B) Coût moyen annuel par patient selon la sévérité de la maladie (point de vue de l'Assurance Maladie). Source : Kobelt <i>et al.</i>	113

Liste des abréviations

AAN: Anticorps anti-nucléaire

Anti-CCP: Anticorps anti-CCP

ACR: American College of Rheumatology

AFP: Association Française des Polyarthritiques

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

AIMS: Arthritis Impact Measurement Scale

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AIS: Anti-inflammatoire stéroïdien

ALAT: Alanine amino transférase

ALD: Affection de Longue Durée

ANACT: Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de Travail

ANDAR: Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT: Aspartate amino transférase

BDSP: Banque de Données en Santé Publique

BRAM: Birmingham Rheumatoid Arthritis Model

CDAI: Clinical Disease Activity Index

CIF: Classification Internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CRP: Protéine C-réactive

DALY: Disability Adjusted Life Year

DAS : Disease Activity Score

DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

ECG: Electrocardiogramme

EMA: European Medicines Agency

ETP: Education thérapeutique du patient

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Echelle visuelle analogique

FIPHFP: Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans La Fonction Publique

FR: Facteur rhumatoïde

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAS: Haute Autorité de Santé

HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique

HRQoL: Health-Related Quality of Life

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IPD: Interphalangiennne distale

IPP: Interphalangiennne proximale

IRDES: Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LSN: Limite supérieure normale

ISPN: Indicateur de santé publique permanent

MCP: Métacarpophalangiennne

MDPH: Maison départementale des Personnes Handicapées

MTP: Métatarsophalangiennne

NAD: Nombre d'articulations douloureuses

NAG: Nombre d'articulations gonflées

NICE: National Institut for Health and Care Excellence

NYHA: New-York Heart Association

NDB: National Databank for Rheumatic Diseases

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PEG: Polyéthylène glycol

PLFSS: Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale

PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PR: Polyarthrite rhumatoïde

QALY: Quality Adjusted Life Year

RAQoL: Rheumatoïd Arthritis Quality of Life

SDAI: Simplified Disease Activity Index

SNIRAM: Système National d'informations Inter Régions de l'Assurance Maladie

TNF alpha: Tumor Necrosis Factor alpha

UE: Union Européenne

UMP: uridine monophosphate

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VS: Vitesse de sédimentation

WIS: Work Instability Scale

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente des arthrites rhumatismales chroniques et touche environ 200 000 personnes en France et 50 millions à travers le monde¹. Cette maladie, qui atteint majoritairement les femmes, peut conduire dans ses formes les plus graves à un handicap fonctionnel impactant considérablement la qualité de vie des patients. En plus des conséquences physiques, la PR engendre des répercussions psychologiques et sociétales qui peuvent affecter durablement les activités quotidiennes et professionnelles des patients.

Même si elle ne concerne que 0,3% de la population, la PR représente donc un réel fardeau de santé publique et entraîne de surcroît des retentissements économiques non négligeables. Les dépenses annuelles totales relatives à la PR ont en effet été évaluées à 6,2 milliards d'euros pour la France, 45,3 milliards d'euros pour l'Europe et 41,6 milliards d'euros pour les USA². Les coûts indirects, autrement dit les conséquences professionnelles de la maladie (arrêts de travail, départs anticipés, invalidité), et les coûts médicaux directs compteraient chacun pour un tiers de ces dépenses.

De nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge de la maladie notamment avec l'arrivée des traitements de fonds synthétiques puis biologiques. De par leur efficacité, ces nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients en ralentissant la progression de la maladie et en diminuant ses impacts sur leurs activités sociales et professionnelles.

Ainsi, l'arrivée des biothérapies il y a une quinzaine d'années a révolutionné la prise en charge des patients chez qui les traitements de fonds synthétiques de référence étaient inefficaces. Prescrits chez environ 15% des patients français, ces traitements ont largement démontré leur efficacité et permettent aujourd'hui d'obtenir de bons résultats en termes de rémissions

¹ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30

² Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *The European Journal of Health Economics*. 2008. 8 (Suppl 2):S49-S60.

cliniques, en contrôlant le processus inflammatoire et en inhibant les altérations radiologiques. Mais les biothérapies présentent un coût certain et leur utilisation a multiplié par trois les frais médicaux directs¹¹⁹. Dans un contexte économique où la rationalisation des dépenses publiques est devenue un objectif prioritaire, il devient intéressant, si ce n'est légitime, d'évaluer si le gain d'efficacité obtenu avec les biothérapies justifie le surcoût financier induit par leur utilisation.

La récente autorisation de mise sur marché (AMM) européen d'un biosimilaire de l'infliximab suscite de nombreuses attentes de la part des pouvoirs publics et des patients. En effet, avec l'expiration prochaine de nombreux brevets de biothérapies princeps, d'autres biosimilaires devraient bientôt faire leur entrée sur le marché entraînant une baisse substantielle des coûts de prise en charge de la PR. En dépit de certaines incertitudes d'ordre réglementaire actuellement étudiée par les autorités, les biosimilaires devraient dans les prochaines années remodeler le contexte économique de la PR et faciliter l'accès des patients aux traitements de fond biologiques.

Ce présent travail a pour objectif de présenter les impacts socio-économiques des biothérapies utilisées comme traitement de fond dans la PR. La première partie présentera la polyarthrite rhumatoïde et son diagnostic. La seconde détaillera la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de la maladie ainsi que les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) et du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannique. Enfin, la troisième partie traitera spécifiquement de l'impact socio-économique des biothérapies en rappelant dans un premier temps le contexte réglementaire et économique de la PR avant de s'arrêter plus en détails sur les biothérapies, leur utilisation, leurs coûts et leur impact sur les retentissements socio-professionnels de la maladie. Une ouverture sur les biosimilaires et sur les attentes qu'ils suscitent clôturera ce travail.

Présentation de la polyarthrite rhumatoïde

1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR), en touchant environ 200 000 personnes en France, est la plus fréquente des arthrites rhumatismales chroniques. Elle provoque des gonflements et des douleurs principalement au niveau des mains, des poignets et des pieds et peut conduire, en l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, à une incapacité fonctionnelle pouvant empêcher la réalisation des gestes quotidiens voire de l'activité professionnelle. Une fois cette maladie installée, les rémissions sont rares mais la PR se traite de mieux en mieux grâce d'une part à une prise en charge plus précoce et plus efficace, et d'autre part à un meilleur suivi des malades.

D'évolution variable selon sa sévérité, cette maladie se manifeste au début par des douleurs nocturnes, surtout en seconde partie de nuit, accompagnées de raideurs matinales. Puis, dans 20 à 30% des cas, la progression de la PR provoque une dégradation du cartilage et de l'os ce qui entraîne une déformation des articulations. Des manifestations extra-articulaires peuvent survenir tels que des nodules rhumatoïdes ou encore une sécheresse oculaire et buccale (syndrome de Gougerot-Sjögren). Enfin, dans ses formes les plus sévères, cette maladie peut être responsable d'atteintes pulmonaires, cardiaques, neurologiques et vasculaires³.

2. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires avec 200 000 cas estimés en France, soit environ 0,3% de la population, et environ 50 millions de personnes touchées à travers le monde. La prévalence varie fortement au niveau national allant de 0,16% pour les régions du nord-ouest à 0,62% pour les régions du sud-est. Cette maladie apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans, en période péri-ménopausique chez la femme. Les formes précoces survenant avant l'âge de 30 ans sont quatre fois plus fréquentes chez la femme, alors que la prévalence est identique pour les deux sexes après 60 ans^{3,4}.

³ INSERM. La polyarthrite rhumatoïde. 2012. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/la-polyarthrite-rhumatoide>.

⁴ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30

Selon les données du Système national inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) chaîné au Programme médicalisé des systèmes d'informations (PMSI) disponibles sur le site de l'Assurance Maladie⁵, 200 774 personnes du Régime général étaient atteintes de PR évolutive grave au 31 décembre 2012, soit une prévalence de 0,34%. L'âge moyen de ces malades était de 62 ans et 73,3% d'entre eux étaient des femmes. Ces données ne concernent cependant que les personnes couvertes par le Régime général, ce qui représente environ 86% de la population résidente en France.

3. Physiopathologie et mécanismes lésionnels

C'est l'inflammation de la membrane synoviale qui va aboutir à des lésions du cartilage, de l'os, puis éventuellement des tendons situés à proximité de l'articulation. Ces lésions irréversibles sont la conséquence de mécanismes enzymatiques (production d'enzymes protéolytiques dégradant le cartilage), immunologiques (production de facteurs rhumatoïdes, hyperactivité des lymphocytes T CD4+) et inflammatoires (production de diverses interleukines)³.

Plusieurs phases peuvent être schématiquement caractérisées lors de l'évolution de la maladie: initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation.

Lors de la phase d'initiation interviennent des facteurs environnementaux, immunitaires, hormonaux et psychologiques. Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique demeure inconnu mais il s'agirait d'une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié entraînant une accumulation locale de monocytes et de macrophages et par conséquent une production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF alpha et l'IL-6. Les peptides antigéniques qui déclencheraient spécifiquement la PR pourraient être des auto-antigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.

⁵ Données disponibles sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>

La phase de recrutement et d'inflammation débute par une néo-angiogenèse nécessaire au recrutement et à l'activation de lymphocytes T, de macrophages et probablement d'autres cellules présentatrices d'antigènes. Le recrutement et l'activation de ces cellules puis l'amplification de la réaction inflammatoire conduit à un déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-13) et les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL1, IL6, IL8, IL18). Tout ceci a pour conséquence le développement de la synovite rhumatoïde et peut induire une troisième phase qui est celle de la prolifération synoviale et de la destruction cartilagineuse et osseuse.

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction mais ne la compense pas. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF bêta^{6,7}.

4. Diagnostic

Le diagnostic de la PR doit être le plus précoce possible afin d'optimiser au maximum l'efficacité des traitements mis en place lors de la phase initiale de la maladie. En effet, lorsqu'il n'y a pas encore de lésions irréversibles, les traitements de fond actuels peuvent limiter la progression de la maladie. On parle alors de « fenêtre d'opportunité thérapeutique ».

La démarche diagnostique, internationalement reconnue, repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie et comporte 3 étapes :

- Reconnaître un rhumatisme inflammatoire périphérique débutant pouvant correspondre à une PR ;
- Ecarter un autre rhumatisme inflammatoire par diagnostic différentiel ;
- Evaluer le risque de développement d'une polyarthrite chronique et érosive.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale » et « Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase

⁶ Morel J, Miossec P, Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médico-chirurgicale. 2004, 218-230.

⁷ Arthur G. Pratt, John D. Isaacs, Derek L. Matthey. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 February; 23(1): 37-48.

d'état » publiées en 2007 ont été suspendues en 2011. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de recommandations nationales. Néanmoins, une note de cadrage a été publiée en décembre 2011 contenant les informations relatives au projet de recommandation de bonne pratique sur le thème « Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge globale » qui est en cours de réalisation par la HAS.

On distingue classiquement la polyarthrite rhumatoïde débutante de la phase d'état. L'évolution générale tend en effet vers une aggravation et une extension des atteintes par poussées successives.

a. Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante

1. Diagnostic clinique

La PR débutante se caractérise par une oligoarthralgie distale d'apparition progressive intéressant les poignets, les doigts (surtout 2^{ème} et 3^{ème} métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (IPP) mais épargnant les interphalangiennes distales (IPD)) et parfois les avants-pieds. Ces atteintes articulaires sont symétriques, fixes et responsables de réveils nocturnes et de dérouillage matinal (supérieur à 30 minutes).

Le signe clinique à la palpation est la synovite. Les articulations sont alors légèrement enflées et les doigts prennent notamment un aspect en « fuseau » caractéristique. Les poignets peuvent être marqués par des tuméfactions et des ténosynovites cubitales qui ont une grande valeur diagnostique.

Les polyarthrites d'emblée sont rares et se retrouvent surtout chez les hommes. Une monoarthrite du poignet ou du genou peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois voir même de plusieurs années.

Le plus souvent (70% des cas), aucun signes extra-articulaires ou axiaux ne sont observés au cours de la phase précoce, on parle alors de polyarthrite « nue ».

C'est souvent la persistance et l'aggravation progressive de ces signes après plusieurs semaines qui conduit à une consultation et au diagnostic.

2. Diagnostic radiologique

Afin de rechercher une érosion ou un pincement articulaire, un bilan d'imagerie par radiographies des mains et des poignets (de face), des pieds (de trois quarts et de face) et de toute autre articulation symptomatique est nécessaire. Une radiologie du thorax peut également être effectuée, comme le soulignent certains auteurs⁸.

Les modifications observables des articulations sont rares au début de la maladie. Elles n'apparaissent que plus tard ce qui permet de prendre comme point de référence le bilan radiologique effectué au stade précoce. Ces examens sont surtout réalisés dans le but d'éliminer d'autres diagnostics et de repérer d'éventuelles érosions caractéristiques des articulations des mains et des pieds marquant ainsi un mauvais pronostic de la maladie.

L'échographie et l'IRM sont des techniques en plein essor pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Ainsi, plusieurs publications montrent que ces techniques sont plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement une synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses^{9,10}.

3. Diagnostic biologique

L'examen biologique retrouve dans 90% des cas un syndrome inflammatoire aspécifique et une possible anémie inflammatoire. Une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP) est ainsi observée. La réalisation d'une électrophorèse sérique permet d'objectiver une augmentation des alpha-2-globulines et, parfois, des immunoglobulines.

⁸ Gossec L, Pham T, Fautrel B et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005; 72:229-34.

⁹ Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19:91-116.

¹⁰ Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheumatology*. 2004. 50:2103-12.

Si le liquide synoviale est prélevé, il est stérile et inflammatoire (> 2 000 éléments/mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles) avec une absence de microcristaux.

Le diagnostic biologique repose également sur un dosage immunologique des auto-anticorps :

- Facteur rhumatoïde (FR) :

Le FR est une immunoglobuline, de type IgM le plus souvent, dirigée contre les IgG humaines ou animales.

Au début de la maladie, la séroposivité au FR est observée dans 50 à 60% des cas. La présence d'un taux significatif de FR au stade précoce est considérée par certains auteurs comme un élément de mauvais pronostic¹¹. Le FR serait en effet impliqué dans certaines complications extra-articulaires comme les vascularites où il se déposerait dans la paroi des vaisseaux formant ainsi des complexes immuns activant le complément et entraînant l'inflammation vasculaire.

Le FR peut être présent dans le sérum sans que les patients ne manifestent de signes cliniques et ceci même plusieurs années avant le début de la PR. A l'inverse, le FR peut être présent chez des sujets qui ne développeront jamais la maladie. La présence du FR n'est donc pas forcément synonyme de PR et elle n'est ni suffisante ni nécessaire pour affirmer le diagnostic.

En outre, la spécificité du FR varie entre 75 et 85% en fonction du contexte clinique. Cette spécificité est forte en présence d'un tableau de polyarthrite et faible en son absence, le FR étant retrouvé dans de nombreuses pathologies (Tableau 1). La sensibilité du FR est, quant à elle, estimée entre 70 et 80%.

La détection du FR se fait actuellement par néphélobimétrie laser ou par la technique ELISA qui est plus répandue et plus sensible (seuil : 20 UI/mL).

¹¹ Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19:137-46.

Des précisions concernant la détection du FR et ses propriétés immunologiques sont présentées dans l'Annexe A : le facteur rhumatoïde.

Tableau 1: prévalence des FR dans différentes affections.

	Prévalence des FR IgM > 1/64 en agglutination > 20 UI/ml en ELISA
Chez le sujet sain :	
< 50 ans	5 %
> 70 ans	15 %
Rhumatismes inflammatoires :	
Polyarthrite rhumatoïde	70-80 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	30-80 %
Lupus systémique	20-30 %
Sclérodermie	10-20 %
Rhumatisme psoriasique périphérique	10-15 %
Spondylarthropathie	< 10 %
Infections chroniques :	
Leishmaniose	30-50 %
Endocardite bactérienne	30 %
Lèpre	5-10 %
Tuberculose	5-10 %
Borreliose de Lyme	< 5 %
Grippe	10-30 %
Mononucléose infectieuse	10-30 %
VHC	10-50 %
Hémopathies lymphoïdes :	
Macroglobulinémie de Waldenström	10-30 %
Leucémie lymphoïde chronique	10-30 %
Lymphome B	5-7 %
Affections diverses :	
Silicose	30 %
Asbestose	30 %
Sarcoïdose	5-20 %
Cirrhose	10-30 %

Source : Collège français des enseignants en rhumatologie. 2010-2011.

- Anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP)

Les anticorps anti-CCP sont des immunoglobulines G dirigées contre la filagrine, protéine jouant un rôle dans l'assemblage des filaments intermédiaires des kératinocytes.

La sensibilité des anticorps anti-CCP est de l'ordre de 60 à 70% et leur spécificité est supérieure à 95% ce qui rend leur détection très intéressante en vue du diagnostic de PR. Cependant, il est possible de retrouver ces anticorps dans d'autres maladies inflammatoires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren où ils sont présents dans 5% des cas. Tout comme le FR, les

anticorps anti-CCP peuvent être retrouvés chez des patients des mois voire des années avant le début des premiers symptômes de la maladie.

La présence de ces anticorps aurait également une valeur pronostique, leur présence étant généralement associée à une PR persistante et érosive.

La détection des anticorps anti-CCP se fait actuellement par la technique ELISA.

- Anticorps anti-nucléaires (AAN)

Les AAN sont retrouvés dans 15 à 30% des cas, à un titre généralement faible. Les anticorps anti-ADN natifs, caractéristiques de la maladie lupique, ne sont retrouvés que très rarement au cours de la PR.

Même s'il n'y a pas de corrélation entre les AAN et la gravité des lésions articulaires, leur présence est généralement associée à des manifestations extra-articulaires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Enfin, certains traitements de fond comme les dérivés thiolés, la sulfasalazine et les anti-TNF alpha peuvent également engendrer la présence d'AAN dans le sérum des patients sans pour autant induire de manifestations cliniques.

b. Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

1. Diagnostic clinique

A ce stade, les manifestations de la maladie peuvent être d'ordre articulaires et extra-articulaires. Les lésions articulaires déjà installées tendent à s'aggraver et à s'étendre par poussées et de nouvelles articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Les poussées évolutives sont généralement entrecoupées d'accalmies voire de rémissions.

Les manifestations articulaires se localisent sur plusieurs articulations :

- L'atteinte des mains est la plus caractéristique et la plus fréquente, touchant environ 90% des patients. Les déformations les plus fréquemment observées sont :

- Une déformation des doigts en « boutonnière » (flexion des IPP et extension des IPD) retrouvée chez environ 50% des patients (voir Figure 1 ci-dessous) ;



Figure 1 : Déformation des doigts en « boutonnière ». Source : diapotheque du COFER

- Une déformation des doigts en « col de cygne » (flexion des IPD et extension des IPP). Voir Figure 2 ci-dessous ;



Figure 2 : Déformation des doigts en « col de cygne ». Source : diapotheque du COFER

- Des synovites des MCP avec sub-luxation antérieure par atteinte des tendons collatéraux conduisant à une déviation cubitale des doigts dite en « coup de vent ». voir Figure 3 ci-dessous ;



Figure 3 : Déformation des doigts en « coup de vent ». Source : diapotheque du COFER

- Une déformation des doigts en « maillet » par flexion des IPD ;
- Une déformation du pouce en « Z » par flexion de la MCP et extension de l'interphalangienne (IP). Voir Figure 4 ci-dessous ;



Figure 4 : Déformation du pouce en « z ». Source : diapotheque du COFER

- Les poignets sont touchés dans près de 90% des cas. On peut alors observer :
 - Un gonflement dorsal des extenseurs entraînant une déformation en « dos de chameau ». voir Figure 5 ci-dessous ;



Figure 5 : Déformation du poignet en « dos de chameau ». Source : diapotheque du COFER

- Une flexion des poignets ;
 - Un syndrome du canal carpien par atteinte des gaines radio-carpiennes ;
 - Une luxation de la styloïde cubitale ;
-
- Les coudes : limitation de l'extension, déformation en flessum ;
 - Les épaules sont touchées dans 40% des cas par une destruction gléno-humérale tardive ;
 - Les pieds sont très fréquemment touchés avec près de 90 % des patients atteints. Les arthrites des MTP entraînent rapidement un avant-pied rond avec sub-luxation des métatarsiens. Un hallux valgus (voir Figure 6 ci-dessous) et des orteils en coup de vent péronier peuvent également être observés ;



Figure 6 : Hallux valgus. Source : diapotheque du COFER.

- Les chevilles sont le siège de ténosynovites ;
- Les genoux sont touchés dans plus de 50% des cas avec une arthrite touchant le compartiment fémoro-tibial externe. Un kyste du creux poplité peut être observé ;
- Les hanches sont le siège d'une coxite rhumatoïde dans 15% des cas. Cette atteinte est tardive mais grave du point de vue fonctionnel ;
- Le rachis est touché dans près de 40% des cas, notamment dans les PR sévères. Il s'agit d'une atteinte cervicale avec luxation atloïdo-axoïdienne et spondylodiscite inflammatoire. Le rachis dorsolombaire est quant à lui épargné.

Toutes les articulations synoviales peuvent être touchées au cours de la PR. Ainsi les articulations temporo-maxillaire, sterno-claviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes sont parfois atteintes.

Les ténosynovites sont pratiquement constante lors de la phase d'état de la PR. Siégeant essentiellement au niveau des mains, mais aussi aux pieds, elles peuvent se compliquer de ruptures tendineuses notamment sur les extenseurs et fléchisseurs des doigts.

Les manifestations extra-articulaires de la PR peuvent toucher de nombreux tissus et traduisent le caractère systémique de la maladie. C'est surtout chez les malades atteints d'une forme ancienne, érosive et fortement séropositive aux FR, anticorps anti-CCP et AAN que sont observées ces manifestations systémiques qui, pour certaines, peuvent engager le pronostic vital. Parmi ces atteintes extra-articulaires, on retrouve :

- Une altération de l'état général du patient avec une fébricule, une asthénie, anorexie, un amaigrissement. Cette altération s'observe chez 20 à 25% des malades ;
- Les nodules rhumatoïdes, rares en phase précoce, sont retrouvés dans 10 à 20% des cas. Exceptionnels dans les autres connectivites, ces nodules fermes, mobiles et indolores siègent surtout au niveau de la face postérieure de l'avant-bras et du coude ainsi qu'au niveau des tendons extenseurs des doigts. Ils peuvent également être observés au sein d'un hygroma du coude, au niveau du tendon d'Achille, aux pieds, au cuir chevelu, aux genoux, au sacrum, aux épaules. Rarement, des nodules peuvent être retrouvés au niveau des poumons, des yeux, des cordes vocales, des valves cardiaques, etc. La nodulite rhumatoïde se caractérise quant à elle par la présence de nombreux

nodules au niveau des mains associés à de volumineuses géodes intra-épiphysaires des mains ou des pieds ;

- Des adénopathies superficielles, mobiles et le plus souvent infracentrimétriques sont retrouvées dans 20 à 30% des cas ;
- Les vascularites rhumatoïdes cliniquement observables sont rares et touchent moins de 1% des patients, généralement ceux atteints d'une PR ancienne, évolutive et nodulaire. Les vascularites rhumatoïdes se manifestent par des lésions cutanées associant un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils, des ulcères profonds à l'emporte-pièce d'apparition brutale, un livedo réticulaire, une éruption maculo-papuleuse. L'existence de neuropathies périphériques proches des lésions observées traduit une vascularite sévère ;
- Le syndrome sec ou syndrome de Gougerot-Sjögren est retrouvé chez 20 à 25% des patients. il se traduit classiquement par une xérophtalmie et par une xérostomie.
- Les atteintes cardiaques peuvent toucher les trois tuniques mais ce sont les péricardites qui sont le plus souvent observées de manière exclusivement échographique, leur expression clinique étant très rare. Toutefois, même si les atteintes cardiaques spécifiques à la PR restent rares, le risque cardiovasculaire lié à l'inflammation systémique représente le premier facteur de mortalité de cette maladie ;
- Les atteintes rénales survenant au cours d'une PR sont le plus souvent iatrogènes ou secondaires à une amylose ;
- L'amylose de type AA dite « secondaire » se traduit par une atteinte rénale avec, au début, une protéinurie puis un syndrome néphrotique suivi d'une insuffisance rénale progressive ;
- Les manifestations hématologiques observées lors de PR sont de plusieurs sortes :
 - L'anémie est fréquente et souvent corrélée avec l'intensité de la maladie. Cette anémie inflammatoire à ferritinémie élevée est à différencier de l'anémie ferriprive microcytaire habituellement iatrogène ;
 - Des adénopathies sont retrouvées dans 30 % des cas ;
 - Le syndrome de Felty survient généralement au cours d'une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec présence d'AAN. Ce syndrome

comprend une splénomégalie isolée associée à une leuconéutropénie. Son pronostic est souvent défavorable en raison du risque d'infections graves et récidivantes favorisées par la leuconéutropénie ;

- La lymphocytose à large lymphocytes granulomateux, aussi appelé « pseudo-syndrome de Felty » est caractérisée par une prolifération médullaire et sanguine de lymphocyte T monoclonaux. A cela s'ajoute une neutropénie, une splénomégalie, une thrombopénie, une splénomégalie, une thrombopénie, une hépatomégalie et des affections récidivantes. Son pronostic est plus favorable que le syndrome de Felty ;
- Les atteintes neuromusculaires comprennent des myalgies, des amyotrophies et rarement des myosites. Des atteintes du rachis cervical peuvent se compliquer d'une compression médullaire.
- Les atteintes pulmonaires se caractérisent le plus souvent par des infections pleuro-pulmonaires, favorisées par les traitements de fond et la corticothérapie. Toutefois, des pleurésies rhumatoïdes, des fibroses pulmonaires interstitielles diffuses, des nodules rhumatoïdes pulmonaires et des bronchectasies peuvent également être observés ;
- Les atteintes oculaires spécifiques de la PR sont la sclérite et l'épisclérite. Touchant de 1 à 5% des patients, elles peuvent être de mauvais pronostic notamment la sclérite dont l'évolution est longue et souvent difficile ;
- L'ostéoporose semble favorisée par la PR et ce indépendamment de la corticothérapie.

2. Diagnostic radiologique

Les signes articulaires caractéristiques de la PR deviennent visibles après 6 mois ou 1 an d'évolution. Une radiographie normale au stade précoce ne permet donc pas d'écarter le diagnostic et un bilan doit être effectué régulièrement afin de suivre l'évolution de la maladie.

Les signes caractéristiques initialement retrouvés au niveau des pieds, des mains et des poignets sont un épaississement des parties molles ainsi qu'une augmentation de la transparence épiphysaire (« ostéoporose en bande »). Apparaissent par la suite, des érosions péri-articulaires et des géodes intra-osseuses juxta-articulaire. Le pincement de l'interligne articulaire traduit, quant à lui, la destruction du cartilage.

L'association des érosions périarticulaires et des géodes osseuses avec le pincement articulaire fait, en traduisant la destruction de l'articulation, tout le pronostic de la PR.

3. Diagnostic biologique

La biologie objective un syndrome inflammatoire avec une VS et un taux de CRP augmentés, ainsi qu'une hyper alpha-2-globulinémie et une hyper gamma-globulinémie.

Le bilan immunologique objective la présence de FR, d'anticorps anti-CCP et d'anticorps AAN.

Concernant plus particulièrement le FR, celui-ci est retrouvé chez 70 à 85% des patients lors de la phase d'état. Un titre élevé de séropositivité du FR serait par ailleurs à corrélérer avec la progression radiologique et la gravité de la PR. En effet, les formes les plus graves de PR, associant aux atteintes articulaires des signes extra-articulaires, sont presque toujours très fortement séropositives.

c. Critères de diagnostic et de classification

1. Critères ACR 1987

Les critères ACR 1987¹², proposés par l'*American College of Rheumatology* (ACR), font toujours référence en matière de classification même si leurs faibles sensibilité et spécificité dans les formes précoces de PR ne leur permettent pas d'être utilisés comme outil diagnostique.

La présence d'au moins 4 critères est exigée parmi les suivants :

1. Raideur articulaire matinale supérieure à 1 heure ;
2. Arthrite d'au moins 3 groupes d'articulaires ;
3. Arthrite des articulations de la main ;
4. Arthrites symétriques ;
5. Présence de nodules rhumatoïdes ;
6. Présence de FR dans le sérum ;

¹²Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 1988. 31(3):315–24

7. Modifications radiologiques typiques aux mains (érosions et/ou déminéralisation en bande).

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis plus de 6 semaines.

2. Critères ACR/EULAR 2010

Les critères EULAR/ACR 2010¹³ de diagnostic et de classification de la PR peuvent être utilisés afin d'identifier précocement les malades atteints d'une PR débutante. Un score égal ou supérieur à 6 est synonyme de diagnostic positif.

Atteinte articulaire (0-5)

- une grosse articulation = 0
- de 2 à 10 grosses articulations = 1
- de 1 à 3 petites articulations (grosses articulations non comptées) = 2
- de 4 à 10 petites articulations (grosses articulations non comptées) = 3
- plus de 10 articulations (au moins une petite articulation) = 5

Sérologie (0-3)

- FR négatif et anticorps anti-CCP négatif = 0
- FR faiblement positif (1 à 3 fois la normale) ou anticorps anti-CCP faiblement positif (1 à 3 fois la normale) = 2
- FR fortement positif (plus de 3 fois normale) ou anticorps anti-CCP fortement positif (plus de 3 fois la normale) = 3

Durée des symptômes (0-1)

- Moins de 6 semaines = 0
- Au moins 6 semaines = 1

Biologie inflammatoire (0-1)

¹³ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatology*. 2010. 62(9):2569–81.



- CRP normale et VS normale = 0
- CRP anormale ou VS anormale = 1

Les «petites articulations» sont les MCP, IPP, MTP 2 à 5, MCP du pouce et les poignets; plus largement les articulations temporo-mandibulaire, sterno et acromio-claviculaire font également partie des petites articulations. Ont été définies comme grosses articulations l'épaule, le coude, la hanche, le genou et la cheville.

d. Diagnostic différentiel

Devant une monoarthrite chronique, il est impératif d'éliminer la cause infectieuse, notamment la tuberculose, en réalisant un examen cytologique et bactériologique du liquide synovial.

Devant une polyarthrite, il faut distinguer :

- Une polyarthrite avec présence d'un état fébrile où l'on recherchera :
 - Une étiologie bactérienne : endocardite d'Osler, polyarthrite gonococcique, polyarthrite septique à pyogène, maladie de Lyme, rhumatisme streptococcique ou post-streptococcique ;
 - Une étiologie virale : parvovirus B19, rubéole, oreillons, rougeole, hépatite B ou C, VIH ;
 - Une étiologie parasitaire : filariose surtout en cas d'éosinophilie ;
 - Une étiologie microcristalline : goutte et chondrocalcinose.
- Une polyarthrite avec anomalies cardiologiques où l'on recherchera :
 - En cas de souffle cardiaque : une endocardite d'Osler (surtout en cas de fièvre), un rhumatisme articulaire aigu, une endocardite de Libman-Sachs (endocardite lupique), une insuffisance aortique (manifestation extra-articulaire de spondylarthropathies) ;
 - En cas de bloc auriculo-ventriculaire visible sur l'ECG : une endocardite avec abcès septal, la maladie de Lyme, un lupus érythémateux disséminé ;
 - En cas de péricardite : un lupus érythémateux disséminé.

- Une polyarthrite avec signes cutanés où l'on recherchera :
 - Une porte d'entrée septique cutanée potentielle ;
 - Un érythème noueux qui oriente vers un rhumatisme streptococcique, une entérocolopathie, une sarcoïdose, la lèpre, la tuberculose ;
 - Un psoriasis ou une kératodermite qui orientent vers un rhumatisme psoriasique ;
 - Une pustulose septique qui est retrouvée au cours d'une gonococcie notamment en présence de ténosynovites ; une pustulose aseptique qui est retrouvée au cours de la maladie de Behçet, du rhumatisme psoriasique, du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ;
 - Une vascularite qui, en phase précoce, doit faire penser à d'autres types de microangiopathies (micropolyangéite, péri-artérite noueuse, maladie de Wegener, etc.) même si elle peut être présente dans de rares cas de PR débutante ;
 - Des signes cutanés de la série lupique comme un masque lupique ou un lupus discoïde, etc. ;
 - Des signes cutanés de la série sclérodermique comme des télangiectasies, une sclérodactylie, un phénomène de Raynaud ;
 - Des tophus goutteux (dépôt d'acide urique au niveau de la peau).

- Une polyarthrite avec signes digestifs, où l'on recherchera :
 - Une diarrhée glairosanglante qui oriente vers une entérocolopathie inflammatoire ;
 - Une diarrhée simple qui doit faire évoquer une spondylarthropathie ou une maladie de Whipple ;
 - Des douleurs abdominales associées à des poussées récurrentes articulaires qui doivent faire évoquer une fièvre périodique ;
 - Un syndrome ictérique qui oriente vers des hépatopathies aiguës ou chroniques auto-immunes.

- Une polyarthrite avec des anomalies ophtalmologiques où l'on recherchera :

- Une conjonctivite aiguë qui doit faire évoquer un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ;
 - Une kératoconjonctivite sèche qui oriente vers un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
 - Une uvéite qui doit faire rechercher des signes de sarcoïdose, de la maladie de Behçet ou de spondylarthropathie ;
 - Une sclérite qui est fréquemment rencontrée lors des vascularites de type Wegener mais qui peut être observée au cours de PR anciennes.
- Une polyarthrite avec anomalies neurologiques où l'on recherchera :
 - Des anomalies neurologiques centrales qui doivent faire évoquer un lupus érythémateux disséminé, un syndrome des antiphospholipides, une vascularite, une maladie de Behçet ou un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
 - Des anomalies neurologiques périphériques doivent quant à elles faire évoquer un syndrome de Gougerot-Sjögren, une vascularite ou des méningoradiculites de Lyme même si parfois elles peuvent être observées lors de PR anciennes.
- Une polyarthrite avec anomalies de la sphère ORL où l'on recherchera :
 - Des atteintes cartilagineuses des oreilles qui doivent faire évoquer une polychondrite atrophiante ou un tophus goutteux ;
 - Une perforation nasale évoque une maladie de Wegener, un nez en « pied de marmite », une polychondrite atrophiante ;
 - Une ulcération buccale doit faire évoquer la maladie de Behçet, un lupus ou la maladie de Crohn ;
 - Une xérostomie et ses conséquences dentaires doit faire évoquer le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Une polyarthrite avec anomalies uronéphrologiques où l'on recherchera :
 - Une urétrite qui peut évoquer soit le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter soit une gonococcie ;
 - Une balanite circinée qui est parfois observée lors d'un rhumatisme psoriasique ou au cours d'autres spondylarthropathies ;

- Des lithiases non visibles lors d'un examen radiologique peuvent se rencontrer lors d'hyperuricémie ;
 - Une néphropathie tubulo-interstitielle évoque la goutte, une sarcoïdose ou la maladie de Gougerot-Sjögren alors qu'une néphropathie glomérulaire est rencontrée lors de connectivites, de vascularites ou de la maladie lupique.
- Une polyarthrite avec des signes axiaux, comme une lombalgie inflammatoire ou une pygalgie, doit faire évoquer une spondylarthropathie.

5. Facteurs de risque et pronostiques

La PR est une maladie auto-immune polyfactorielle associant à un terrain génétique de susceptibilité, des facteurs extérieurs intervenant dans le déclenchement de la maladie. En effet, outre les prédispositions génétiques, d'autres facteurs sont suspectés comme les chocs psychologiques (deuil, séparation, accident, accouchement...), les facteurs hormonaux (apparition fréquente de la maladie en période péri-ménopausique chez la femme) ou encore les facteurs environnementaux (microparticules, pollution, tabac...)¹⁴.

L'observation de PR chez des jumeaux mono et dizygotes a depuis longtemps fait suspecter une prédisposition génétique à la survenue de cette maladie. Comme le montre une étude britannique¹⁵, l'apparition simultanée d'une PR chez des jumeaux monozygotes a été observée dans approximativement 15% des cas, ce qui est 5 fois plus élevé que chez les jumeaux dizygotes. L'héritabilité de la PR serait selon cette étude d'environ 60% au sein de la population, ce qui place les déterminants génétiques comme le plus important des facteurs de risque de survenue de la maladie. Les auteurs n'ont pas observé de différences significatives sur l'importance des facteurs génétiques en fonction du sexe, de l'âge, de la précocité ou de la sévérité de la maladie.

¹⁴ Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; 38 (2): 405-26.

¹⁵ MacGregor A.J, Snieder H, Rigby A.S. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheumatology*. 2000; 43:30–37.

Le lien le mieux établi, et ce depuis longtemps, est la relation entre la survenue de la PR et les allèles HLA-DRB1-04 et HLA-DRB1-01. En effet, les allèles DR4 et DR1 sont respectivement présents chez environ 60 % et 30 % des malades. Cependant, la très forte représentation de ces allèles dans la population générale (les allèles DR4 et DR1 sont tous deux présents chez 20% des témoins) rend la détermination des gènes HLA DRB1* inutile dans une visée diagnostic de la PR tout en gardant une certaine valeur pronostique.

Les facteurs pronostics doivent être recherchés dès le diagnostic de PR posé afin d'évaluer au mieux la stratégie thérapeutique à adopter en fonction de la gravité de la maladie.

Les facteurs pronostics¹⁶ marquant la sévérité de la maladie sont :

- Une phase précoce aiguë polyarticulaire ;
- L'existence d'atteintes extra-articulaires ;
- L'apparition précoce d'érosions en imagerie ;
- Un syndrome inflammatoire élevé avec des CRP et VS augmentés ;
- La présence de FR¹⁷ et d'anticorps anti-CCP¹⁸ en phase précoce à des titres élevés ;
- Un terrain génétique particulier avec présence des allèles DRB1*0401 ou DRB1*0404 ;
- Un score DAS 28 > 3,2. Le score DAS 28 se calcule en analysant 28 sites articulaires et permet d'évaluer le niveau d'activité de la PR (voir Annexe B: DAS 28 pour les détails concernant le score DAS 28) ;
- Un score HAQ > 0,5. Le *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) est un outil d'évaluation de l'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale. (voir Annexe C: le *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) pour les détails concernant le score HAQ).

¹⁶ Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. 2010-2011. Université Médicale Virtuelle Francophone.

¹⁷ Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheumatology*. 2002; 46:906-12.

¹⁸ Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2004; 63:1085-9.

Concernant les rémissions cliniques, elles surviennent surtout au début de la maladie et touchent entre 10 et 25% des patients. Elles se caractérisent par une disparition des douleurs, de l'inflammation articulaire et des perturbations biologiques. D'une durée variant de quelques mois à plusieurs années, ces guérisons apparentes peuvent néanmoins être suivies de nouvelles poussées. A noter que la grossesse entraîne une rémission dès la fin du premier trimestre dans plus de 75% des cas. L'arrêt des traitements devient alors possible jusqu'à la reprise évolutive de la maladie qui survient en moyenne 6 semaines après l'accouchement.

L'espérance de vie des malades semble réduite de 5 à 10 ans par rapport à la population générale¹⁶. Le risque cardiovasculaire, notamment par survenue d'athérome accéléré, représente le premier facteur de mortalité de la PR¹⁹. Selon une méta-analyse²⁰ regroupant des études observationnelles, la mortalité par accidents cardio-vasculaires serait augmentée d'environ 50 % chez les patients atteints de PR. Si les déterminants sont en cours d'étude, ce risque justifie un dépistage et une prise en charge efficace des facteurs de risque cardiovasculaires classiques. D'autres causes spécifiques de la PR comme les infections, la vascularite rhumatoïde, l'amylose AA, les complications neurologiques faisant suite à une atteinte cervicale, les atteintes pulmonaires et les lymphomes non hodgkiniens dont la fréquence serait plus élevée lors d'une PR peuvent également expliquer l'augmentation de la mortalité.

¹⁹ Meunea C, Touzéb E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases*. Volume 103, Issue 4. April 2010. 253-261.

²⁰ Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheumatology*. 2008 Dec 15; 59 (12):1690-7.

Prise en charge d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde

Pour la HAS²¹, l'objectif principal du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de « contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie ». Cela nécessite une prise en charge globale pluridisciplinaire faisant intervenir médecin généraliste, rhumatologue, médecin interniste, biologiste, radiologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste, médecin spécialiste de la douleur, ergothérapeute, masseur-kinésithérapeute, infirmière, podologue-pédicure, podologue-orthésiste, orthoprothésiste, assistante sociale. D'autres professionnels de santé peuvent être impliqués dans la prise en charge du patient notamment le médecin du travail en charge des adaptations de postes et d'organisations du travail quand cela est nécessaire. Il apparaît donc que « les approches pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales [soient] proposées de manière complémentaire et [soient] associées à des mesures socioprofessionnelles ».

1. Prise en charge médicamenteuse

a. Les traitements symptomatiques

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont utilisés comme médicaments symptomatiques. Ils sont prescrits pour soulager la douleur et la raideur matinale. Leur association aux traitements de fonds est possible si ceux-ci ne permettent pas de contrôler complètement la douleur et la raideur. Dans tous les cas, une évaluation de l'état gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire du patient doit être réalisée avant instauration du traitement. Les coxibs, AINS inhibant spécifiquement la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), possèdent une moindre gastrotoxicité et réduisent donc le risque de complications digestives graves.

Plusieurs AINS peuvent être proposés :

- Aspirine

²¹ HAS. Guide ALD. Polyarthrite rhumatoïde, évolution grave. Avril 2008. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf

- AINS aryl-carboxyliques : acide tiaprofénique, acéclofénac, alminoprofène, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, nabumétone, naproxène ;
- AINS dérivés oxicam : meloxicam, piroxicam, ténoxiam ;
- AINS fénamates : acide niflumique ;
- AINS indoliques et dérivés : indométacine et sulindac ;
- AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : célécoxib et étoricoxib.

2. Antalgiques

Le traitement de la douleur par antalgiques doit être instauré et adapté en fonction de son intensité. Il n'existe pas de recommandations spécifiques à la PR concernant la prise en charge de la douleur. Les antalgiques généralement utilisés sont de paliers I et II selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g par jour. S'il est insuffisant, on peut utiliser des antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol). Les morphiniques sont utilisés exceptionnellement sauf en cas de phénomène aigu où ils seront utilisés en cure courte.

3. Corticoïdes

La PR est une affection très corticosensible. Toutefois, l'instauration d'une corticothérapie générale doit toujours se faire après confirmation du diagnostic de PR par un médecin spécialisé en rhumatologie. La HAS²¹ recommande par ailleurs d'associer la corticothérapie à un traitement de fond et de privilégier des molécules à demi-vie courte par voie orale telle que la prednisone ou ses dérivés. La HAS recommande également d'utiliser, sur la durée la plus courte, la posologie minimale efficace qui peut être au maximum :

- En attendant l'efficacité du traitement de fond ou en cas de survenue d'une poussée : 0,20 mg/kg et par jour ;
- En cas de traitement au long cours : 0,15 mg/kg et par jour ;
- En cas de manifestations cliniques extra-articulaires systémiques : 0,50 à 1 mg/kg et par jour.

Une réduction progressive de la posologie est nécessaire afin d'éviter tout risque de corticodépendance. La corticodépendance est définie comme l'impossibilité de diminuer la

posologie de la corticothérapie sans réactivation de la maladie sous un seuil de 0,10 à 0,15 mg/kg et par jour d'équivalent prednisone. Une modification du traitement de fond est alors fortement recommandée afin de permettre une réduction de la corticothérapie.

Comme toute corticothérapie au long cours, des mesures hygiéno-diététiques doivent y être associées permettant de limiter les risques cardio-vasculaires, métaboliques et osseux.

En cas de poussée sévère polyarticulaire ou de complication viscérale, comme une vascularite, la corticothérapie en voie intraveineuse à fortes doses peut être utilisée. La méthylprednisolone est alors prescrite à une posologie variant de 100 mg à 1 g/jour pendant 1 à 3 jours de suite.

4. Traitements locaux

Les traitements locaux ont un intérêt majeur dans les formes mono ou oligo-articulaires. Les injections locales intra-articulaires et péri-articulaires de corticoïdes retard peuvent être utilisées en cas d'inflammation persistante, notamment ténosynoviale. L'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®) est à privilégier en cas d'injection intra-articulaire. Les injections intra-articulaires d'un isotope ou d'acide osmique sous contrôle scopique, ou synoviorthèses, doivent systématiquement être réalisées en association avec un corticoïde pour limiter le risque inflammatoire immédiat.

b. Traitements de fond

Les traitements de fond, aussi appelés *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD), sont utilisés pour réduire la fréquence, la durée et l'intensité des poussées inflammatoires. La réduction de la progression des lésions articulaires structurales est également visée. Leur instauration doit être la plus rapide possible après le diagnostic de PR. Pour la HAS²¹, le but de ces traitements est d'obtenir :

- Une rémission (DAS 28 < 2,6) ou à défaut un contrôle de l'activité de la maladie, par exemple un faible niveau d'activité avec un DAS 28 < 3,2 ;
- La prévention des lésions structurales, du handicap fonctionnel ;
- La limitation des conséquences psychosociales ;

- L'amélioration ou la préservation de la qualité de vie du patient.

L'évaluation clinique des traitements de fond de la PR repose à l'heure actuelle soit sur les critères de l'ACR, on utilise alors les termes de patients répondeurs ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 en fonction de l'importance de cette réponse (détails présentés dans l'Annexe D : critères ACR), soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (détails présentés dans l'Annexe B: DAS 28). En pratique clinique, ces critères doivent être utilisés pour juger de la réponse thérapeutique chez un patient donné. La HAS base ses recommandations sur l'utilisation du score EULAR DAS 28. L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR est également évaluée sur la maintenance thérapeutique, sur la survenue de rémission et surtout sur l'effet de ces traitements sur les lésions articulaires structurales. La HAS, dans le guide ALD 22²¹, précise que l'efficacité clinique doit être jugée sur des critères d'activité que sont :

- Critères d'activité clinique : nombre d'articulations gonflées (NAG), nombre d'articulations douloureuses (NAD), durée de la raideur matinale, niveau globale d'activité évaluée par le patient grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA) et niveau globale d'activité évalué par le médecin ;
- Critères biologiques : VS et taux de CRP;
- Calcul du DAS 28.

Un changement de traitement de fond doit être envisagé soit lors de la survenue d'évènement indésirable ou intercurrent incompatible avec la poursuite du traitement, soit en cas d'insuffisance d'efficacité clinique ou structurale.

Les critères HAS décrit dans le guide Affection Longue Durée (ALD) 22 pour évaluer une insuffisance d'efficacité clinique sont :

- Une absence de réponse primaire ou une réponse modérée après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé et selon les critères EULAR précisés en Annexe B: DAS 28 ;

- Un échappement thérapeutique après une réponse clinique initiale, défini par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de deux consultations de 1 à 3 mois d'intervalle ;
- Une impossibilité de réduire une corticothérapie associée prescrite à une posologie acceptable quant au rapport bénéfice/risque individuel.

Une insuffisance d'efficacité structurale correspond quant à elle à une progression des lésions existantes ou à l'apparition de nouvelles lésions (érosions, pincements articulaires) constatée par comparaison de radiographies standards.

1. Méthotrexate (Novatrex®)

Le méthotrexate est actuellement le traitement de fond de référence de la PR. Il est prescrit en première intention en l'absence de contre-indication (néphropathie, hépatopathie, insuffisance pulmonaire, leucopénie, grossesse, allaitement, absence de contraception, état infectieux aigu ou chronique et traitement au Bactrim®).

Le méthotrexate agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et bloque par conséquent la synthèse des purines nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. L'activité anti-inflammatoire provient de l'inhibition de la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase entraînant la libération d'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire (voir Figure 7 ci-dessous).

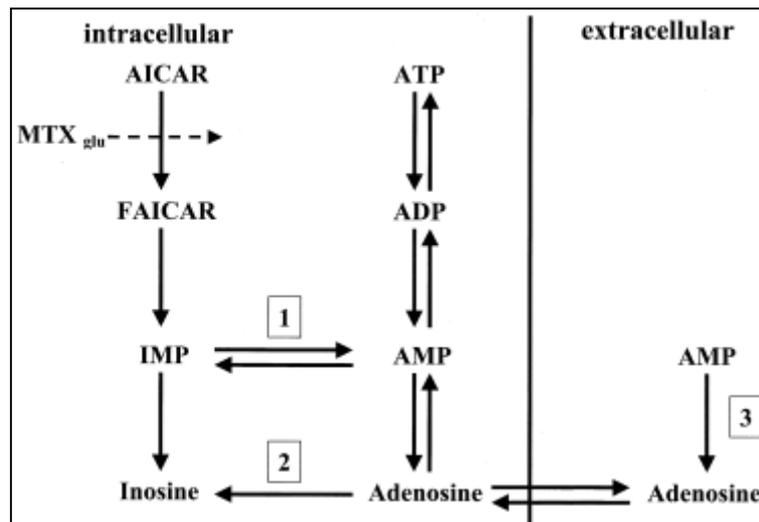


Figure 7 : mécanisme anti-inflammatoire du méthotrexate. D'après Schröder et al²².

Inhibition de la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide (AICAR) transformylase par le méthotrexate entraînant l'accumulation d'adénosine intra et extracellulaire. (1) inhibition de l'AMP désaminase par l'AICAR. (2) inhibition de l'adénosine désaminase par l'AICAR. (3) stimulation de la 5'-nucléotidase par l'AICAR.

Le pourcentage de patients répondeurs serait de l'ordre de 60% (selon les critères ACR 20) avec un taux de maintenance thérapeutique supérieur à 50% à 5 ans et d'environ 40% à 10 ans²³. La tolérance est bonne aux doses utilisées en rhumatologie. L'efficacité clinique apparaît en 4 à 6 semaines et la réponse maximale survient dans les 6 premiers mois.

La posologie initiale du méthotrexate recommandée est au minimum de 10 mg/semaine, à adapter en fonction de l'index de masse corporel et de la fonction rénale. En cas d'insuffisance de réponse thérapeutique, évaluée par le calcul du DAS 28 toutes les 4 à 8 semaines, une augmentation de la posologie doit être mise en œuvre sans pour autant dépasser la dose maximale de 25 mg/semaine. Les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée peuvent être utilisées en cas de difficulté d'observance, d'insuffisance de réponse thérapeutique et/ou de symptômes d'intolérance digestive à la forme galénique *per os*. Il est

²² Schröder O, Stein J. Low Dose Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future Directions. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003. 98, 530-537.

²³ Bendriss N, Elmangad FZ, Aouial M, et al. Taux de maintenance thérapeutique de méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Disponible sur <http://poster.rhumatologie.asso.fr>.

recommandé dans tous les cas d'associer à ce traitement une supplémentation en acide folique afin de prévenir les troubles digestifs et hépatiques.

Une surveillance biologique est indispensable tout au long du traitement par la réalisation d'un hémogramme, le suivi des transaminases, de la créatininémie et de l'albuminémie à l'instauration du traitement puis par un hémogramme et par le suivi des transaminases toutes les semaines puis tous les mois.

2. Léflunomide (Arava®)

Le léflunomide possède, comme le méthotrexate, une action rapide avec une efficacité clinique et radiologique significative ainsi qu'un bon taux de maintien thérapeutique. Le taux de maintien du léflunomide a été évalué dans une étude à plus de 75 % avec une fréquence de répondeurs ACR 20, 50 et 70 à 4 ans de respectivement 69,2%, 43 % et 19,6 %²⁴. L'efficacité clinique se manifeste habituellement en 4 à 6 semaines avec une amélioration possible jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

Son mécanisme d'action principal est l'inhibition de la dihydrofolate déshydrogénase et de la synthèse d'uridine monophosphate (UMP). Le déficit en UMP active l'expression de la protéine P53 qui conduit à l'arrêt de la division cellulaire. Le léflunomide ralentit particulièrement la prolifération des cellules à multiplication rapide notamment les lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes de la PR.

La posologie journalière est de 10 à 20 mg en prise unique. La dose de charge de 100 mg par jour pendant les trois premiers jours n'est plus recommandée.

Les contre-indications au léflunomide sont une hypersensibilité à cette molécule, un état d'immunodéficience grave, une dysfonction médullaire grave, une insuffisance rénale modérée à sévère. Les femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes

²⁴ Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003. 48 : 1513-1520

contraceptives ainsi que les femmes allaitantes ne doivent pas se voir prescrire ce médicament.

Tout comme le méthotrexate, une surveillance biologique est nécessaire avec un contrôle de l'hémogramme et des transaminases avant l'instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 8 semaines. La tension artérielle doit également être surveillée régulièrement en raison d'un risque de survenue d'hypertension au cours du traitement.

3. Sulfasalazine (Salazopyrine®)

La sulfasalazine est formée d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. Le mécanisme d'action de la sulfasalazine reste mal connu mais ce serait la sulfapyridine qui serait active dans le traitement de la PR.

La sulfasalazine a montré, comme les 2 traitements précédents, son efficacité dans la réduction des lésions articulaires structurales. Environ 60% des patients seraient répondeurs et l'efficacité maximale est obtenue à partir du troisième mois. Si l'efficacité clinique à 1 an apparaît globalement comparable à l'effet du méthotrexate et du léflunomide, un échappement thérapeutique est fréquemment observé avec la sulfasalazine ce qui explique le taux de maintien thérapeutique plus faible avec 50% à 1 an et 20% à 5 ans²⁵.

La posologie recommandée est de 2 g par jour obtenue au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g. En cas d'efficacité thérapeutique insuffisante au bout de 2 à 3 mois de traitement, la posologie peut être augmentée à 3 g par jour.

Les contre-indications à la sulfasalazine sont une hypersensibilité aux sulfamides et un déficit en G6PD.

²⁵ Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2001. 60 :913-923.

La surveillance de l'hémogramme et des transaminases doit être effectuée tous les mois en raison du risque de troubles hématologiques et hépatiques.

4. Biothérapies

Les médicaments biologiques sont apparus il y a une quinzaine d'années, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de la PR. Ces produits, issus des biotechnologies, sont des protéines complexes qui ciblent spécifiquement des cytokines ou des récepteurs membranaires impliqués dans la physiopathogénie de la PR. Les premières biothérapies mises sur le marché étaient les anti-TNF alpha étanercept, infliximab et adalimumab. Des produits ciblant spécifiquement des interleukines et des lymphocytes sont arrivés par la suite.

a. Les anti-TNF alpha

Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée principalement par les macrophages, mais aussi par les fibroblastes, par les cellules endothéliales, par les polynucléaires et par les lymphocytes B et T. Les récepteurs membranaires du TNF alpha permettant l'activation de la cellule cible sont les récepteurs p55 et p75. Ces récepteurs membranaires existent également à l'état soluble et sont ses inhibiteurs naturels tout comme les cytokines anti-inflammatoires IL4, IL10 et IL13.

Le TNF alpha joue un rôle important dans le développement du système immunitaire mais il possède également de multiples propriétés immunomodulantes et pro-inflammatoires. Dans son rôle de médiateur précoce de l'inflammation, le TNF alpha augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, stimule l'angiogénèse et a une action pro-coagulante. Il permet également l'activation des lymphocytes T, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Au niveau articulaire, le TNF alpha induit la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes qui sécrètent alors des enzymes protéolytiques. Par cette action, il contribue à la constitution du pannus synovial qui correspond à l'épaississement de la membrane synoviale et à son infiltration par les lymphocytes et les macrophages entraînant les lésions ostéo-cartilagineuses caractéristiques de la PR. Le TNF alpha peut également déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi induire une ostéolyse.

Des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, l'IL6, l'IL18 et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), des prostaglandines et des leucotriènes peuvent également être synthétisés par induction du TNF alpha. L'interleukine IL1 et le TNF alpha agissent par ailleurs en synergie sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire.

De nombreuses molécules sont capables de moduler l'activité du TNF alpha. Certaines le font de manière non spécifique comme la thalidomide, la pentoxifylline, voire les corticoïdes ou le méthotrexate mais d'autres molécules sont spécifiques et sont soit des anticorps monoclonaux anti-TNF alpha, soit des récepteurs solubles de la cytokine. La Figure 7 présente schématiquement la fixation normale du TNF alpha sur ces récepteurs p55 et p75 ainsi que l'action des anti-TNF alpha.

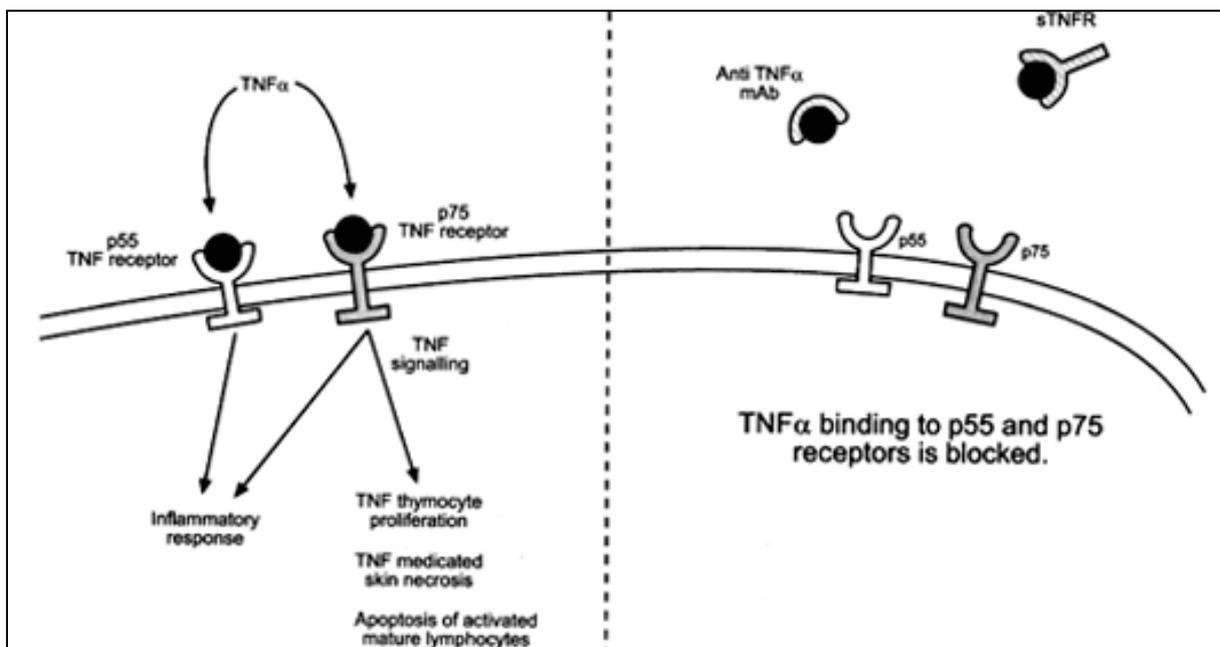


Figure 8 : mécanisme d'action des anti-TNF alpha. D'après Mease²⁶.

A gauche : fixation normale du TNF alpha à ces récepteurs p55 et p75 entrainant une réponse inflammatoire.
A droite : neutralisation du TNF alpha par un récepteur soluble (sTNFR) comme l'éta nercept ou par un anticorps monoclonal (anti-TNF mAb) comme l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab ou le golimumab.

²⁶ Mease PJ. Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy for Spondyloarthropathies: Advances in Treatment *Current Opinion in Rheumatology*. 2003. 15(3)

Avant toute prescription d'un anti-TNF alpha, la HAS²¹ recommande d'effectuer un bilan complet. Il est ainsi recommandé de rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique :

- Un contact tuberculeux, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent de primo-infection tuberculeuse ;
- Une comorbidité à risque d'infection sévère ;
- Une infection aiguë ou chronique ;
- Un foyer infectieux latent (par exemple : mauvais état bucco-dentaire, sinusite chronique, infection urinaire, etc.) ;
- Un antécédent de néoplasie ou d'hémopathie maligne, une lésion précancéreuse ;
- Une maladie démyélinisante ;
- Une insuffisance cardiaque ;
- Une grossesse.

Le statut vaccinal du patient doit être vérifié et les vaccins doivent être réalisés si nécessaire.

Les examens complémentaires suivants doivent également être réalisés :

- Radiographie du thorax de face et de profil ;
- Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) ;
- Recherche d'une infection urinaire par un test technique adapté ;
- Hémogramme ;
- Transaminases ;
- Electrophorèse des protéines sériques ;
- Test de grossesse si la femme est en période d'activité génitale et sans contraception efficace ;
- Sérologie des hépatites B et C ;
- Sérologie VIH ;
- Anticorps anti-nucléaires et, s'il y a positivité, anticorps anti-ADN natif et anti-ENA (anti-antigènes nucléaires solubles).

D'autres examens complémentaires peuvent toutefois être envisagés en fonction des données cliniques et du terrain du patient (âge, comorbidité, etc.).

I. Etanercept (Enbrel®)

L'éтанercept, lorsqu'il est prescrit en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la PR active dans ses formes modérée à sévère en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

En monothérapie, l'éтанercept peut être donné en cas d'intolérance au méthotrexate, lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée ou en cas de PR sévère, active et évolutive non précédemment traité par le méthotrexate.

L'éтанercept est une protéine de fusion comportant d'une part, un fragment Fc d'une IgG1 humaine et d'autre part, le récepteur soluble p75 du TNF alpha. L'éтанercept agit donc comme un inhibiteur compétitif de la liaison entre le TNF alpha et ses récepteurs de surface cellulaire, inhibant ainsi son activité biologique et bloquant les réponses cellulaires induites par la cytokine. L'éтанercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF. Il a été montré que l'éтанercept, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

La dose recommandée d'éтанercept est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou de 50 mg une fois par semaine. L'éтанercept est administré en injection sous-cutanée et est disponible en ambulatoire après une première prescription hospitalière.

Les contre-indications à l'éтанercept sont une hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, une septicémie ou un risque de septicémie. Le traitement ne doit pas être initié chez des patients ayant une infection évolutive, y compris les infections chroniques ou localisées.

II. Infliximab (Rémicade®)

L'infliximab est prescrit, systématiquement en association au méthotrexate, dans les cas de PR active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ou en cas de PR active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni par d'autres traitements de fond.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris de type IgG1 qui se lie avec une grande affinité aux formes soluble et aux formes transmembranaire du TNF-alpha.

L'infliximab diminue l'infiltration des cellules inflammatoires dans les articulations atteintes ainsi que l'expression des molécules d'adhésion cellulaires, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire. Après traitement par l'infliximab, les taux sériques d'IL-6 et de CRP diminuent sans qu'il n'y ait de diminution du taux circulant de lymphocytes. Un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

La posologie de l'infliximab est de 3 mg/kg administrés en perfusions intraveineuses courtes aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines.

La réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 premières semaines de traitement. Si la réponse est inadéquate ou absente après ces 12 semaines, une augmentation de la dose par paliers d'environ 1,5 mg/kg peut être envisagée, jusqu'à un maximum de 7,5 mg/kg toutes les 8 semaines. Alternativement, une administration de 3 mg/kg toutes les 4 semaines peut être envisagée. Lorsqu'une réponse adéquate est obtenue, la dose ou la fréquence d'administration sélectionnée doivent être maintenues. La poursuite du traitement doit par ailleurs être attentivement reconsidérée lorsqu'aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours des 12 premières semaines ou après un ajustement de la posologie.

L'infliximab doit être administré par voie intraveineuse sur une durée de 2 heures. Tous les patients recevant ce traitement doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il y a déjà eu des antécédents.

Les contre-indications à un traitement par infliximab sont une hypersensibilité à ce médicament ou à toute autre protéine murine, une tuberculose ou une autre infections sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes), une insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).

III. Adalimumab (Humira®)

En association avec le méthotrexate, l'adalimumab est indiqué dans :

- le traitement de la PR modérée ou sévère lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate ;
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

L'adalimumab peut également être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF alpha humain recombinant. Il se lie spécifiquement au TNF alpha dont il neutralise la fonction biologique en bloquant l'interaction avec ses récepteurs cellulaires p55 et p75. L'adalimumab permet également de moduler les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF alpha, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes. Il a été démontré que, lorsqu'il est administré en association avec le méthotrexate, l'adalimumab ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

La posologie recommandée est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par adalimumab. Les glucocorticoïdes, les salicylés, les AINS ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par adalimumab.

En monothérapie, une augmentation de la posologie à 40 mg par semaine peut être prescrite en cas de diminution de la réponse thérapeutique.

Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère. Les données disponibles suggèrent que la réintroduction d'adalimumab après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement.

Les contre-indications de ce traitement sont, outre une hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, une tuberculose évolutive ou toute autre infection sévère telle qu'un sepsis ou une infection opportuniste, ainsi que les insuffisances cardiaques modérées à sévères (NYHA classes III/IV).

IV. Certolizumab pegol (Cimzia®)

Le certolizumab, lorsqu'il est associé au méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, quand la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Il a été montré que l'association du certolizumab et du méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Le certolizumab peut également être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite d'un traitement par méthotrexate est inadaptée.

Le certolizumab est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le TNF alpha, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). Son affinité élevée pour le TNF alpha membranaire et soluble lui permet de neutraliser l'activité biologique de la cytokine de manière dose-dépendante. Le Cimzia® ne contient pas de fragment Fc. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

La dose initiale recommandée est de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines. Lorsque cela est approprié, le traitement par méthotrexate devra être poursuivi.

La réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

Les contre-indications de ce traitement sont, outre une hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, une tuberculose évolutive ou toute autre infection sévère telle qu'un sepsis ou une infection opportuniste, ainsi que les insuffisances cardiaques modérées à sévères (NYHA classes III/IV).

V. Golimumab (Simponi®)

Le golimumab, prescrit en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate et dans le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients non traités auparavant par le méthotrexate.

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1-kappa produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant. Il forme des complexes stables à forte affinité avec les formes transmembranaire et soluble du TNF-alpha, ce qui empêche sa liaison à ses récepteurs et inhibe ses propriétés biologiques.

Il a été démontré que le golimumab, lorsqu'il est prescrit en association avec le méthotrexate, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

La posologie usuelle de golimumab est de 50 mg administrés une fois par mois, à la même date. Son administration doit être concomitante avec celle du méthotrexate.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue dans les 12 à 14 premières semaines de traitement, soit après 3 à 4 doses. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans ce délai.

Chez les patients pesant plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg. La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

Les contre-indications de ce traitement sont, outre une hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, une tuberculose active ou toute autre infection sévère telle qu'un sepsis ou une infection opportuniste, ainsi que les insuffisances cardiaques modérées à sévères (NYHA classes III/IV).

VI. Effets indésirables des anti-TNF alpha

Les infections représentent le principal risque lié à l'utilisation des anti-TNF alpha compte tenu du rôle majeur du TNF alpha dans la protection de l'organisme contre les agents infectieux. Les infections des voies respiratoires sont les plus fréquentes mais la possibilité de réactivation tuberculeuse nécessite son dépistage obligatoire avant toute initiation d'un traitement par anti-TNF alpha. La HAS recommande également de rechercher toute autre infection ou foyer infectieux latent avant le traitement.

Le risque tumoral est faible et principalement représenté par un sur-risque de survenue de lymphomes non hodgkiniens sans que le lien de cause à effet n'ait été formellement établi avec les anti-TNF alpha.

Des leucopénies et anémies sont fréquemment à très fréquemment (adalimumab) rencontrées.

Des réactions allergiques peuvent survenir avec notamment une immunogénicité possible après traitement par infliximab du fait d'Ac anti-Ac monoclonal retrouvés dans moins d'un tiers des patients traités.

L'aggravation de l'insuffisance cardiaque est un risque considéré comme peu fréquent mais qui explique la contre-indication des anti-TNF alpha en cas de présence de cette comorbidité.

Enfin, même si elles sont souvent bénignes et ne nécessitent que très rarement l'arrêt du traitement, les réactions locales au site d'injection comme des prurits ou des réactions générales comme de la fièvre sont relativement fréquentes.

Un tableau récapitulant l'ensemble des effets indésirables des anti-TNF alpha est présenté dans l'Annexe G : effets indésirables des anti-TNF alpha.

b. Autres biothérapies

I. Abatacept (Orencia®)

En association avec le méthotrexate, l'abatacept est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond incluant le méthotrexate ou un anti-TNF alpha.

L'abatacept est une protéine soluble résultant de la fusion entre un domaine extracellulaire de l'antigène humain CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) et la partie Fc modifiée de l'IgG1 humaine. L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant.

L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Le premier correspond à la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR. Le second signal est un signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des protéines CD80 et CD86 présentes à la surface des CPA, au récepteur CD28 exprimé par les lymphocytes T. L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de co-stimulation en se liant spécifiquement aux protéines membranaires CD80 et CD86. L'abatacept atténue donc l'activation des lymphocytes T entraînant ainsi une modulation de l'inflammation. L'abatacept diminue la production antigène spécifique du TNF alpha, de l'interféron-gamma et de l'interleukine-2 par les lymphocytes T. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate.

Le mécanisme d'action de l'abatacept est présenté dans la Figure 9 suivante.

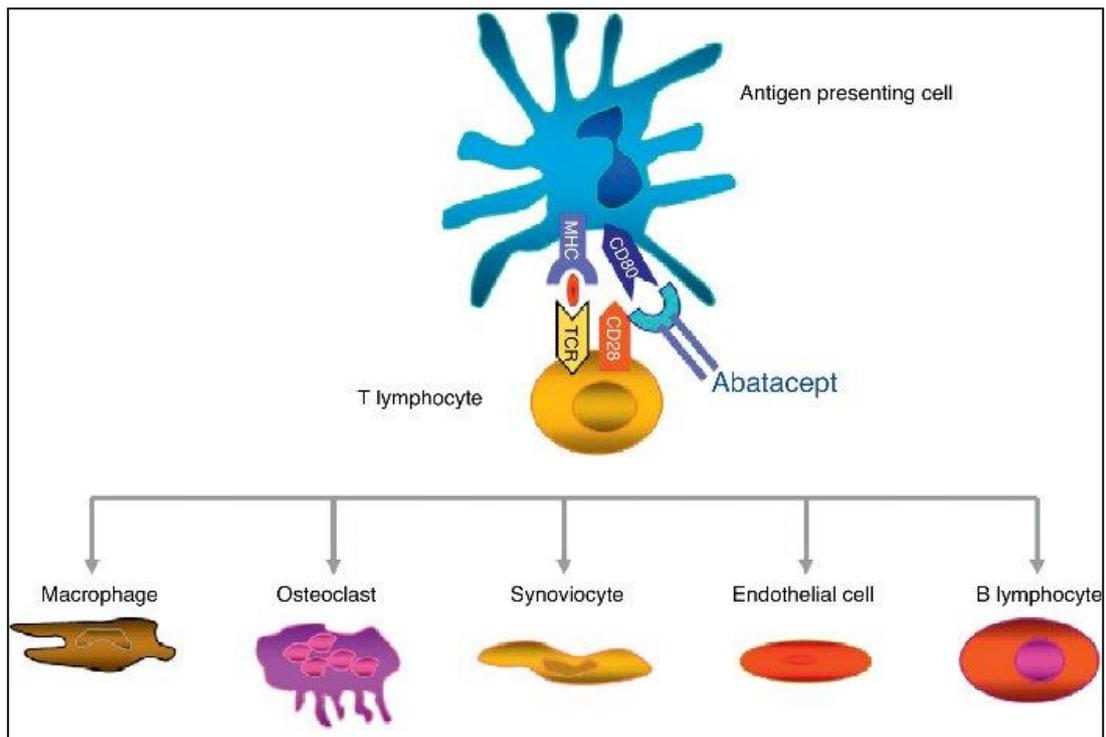


Figure 9 : mécanisme d'action de l'abatacept. D'après Mola et al²⁷.

L'abatacept se fixe sur les récepteurs CD80 et CD86 des CPA inhibant ainsi l'activation des lymphocytes T.

L'abatacept doit être administré perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le Tableau 2 suivant. Après la première perfusion, l'abatacept doit être administré aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines. A noter qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand l'abatacept est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, AINS ou antalgiques. En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée.

²⁷ Mola EM, Balsaa A, Taboada VM, et al. Abatacept Use in Rheumatoid Arthritis: Evidence Review and Recommendations. *Reumatologia Clinica*. 2013. 09:5-17.

Tableau 2: posologie de l'abatacept

Poids du patient	Dose	Nombre de flacons
< 60 kg	500 mg	2
60 kg ≤ poids ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

Les contre-indications à ce traitement sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ces excipients ainsi que toute infection sévère et incontrôlée telles que sepsis et infections opportunistes.

II. Rituximab (Mabthera®)

Le rituximab, associé au méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes ayant présentés une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Il a été montré que le rituximab, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc à un rôle d'effecteur immunitaire qui entraîne la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de cette lyse cellulaire sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs récepteurs Fc-gamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Le rituximab, en entraînant une déplétion en lymphocytes B, provoque ainsi une diminution de la réponse inflammatoire. Le mécanisme d'action du rituximab est présenté dans la Figure 10 ci-dessous.

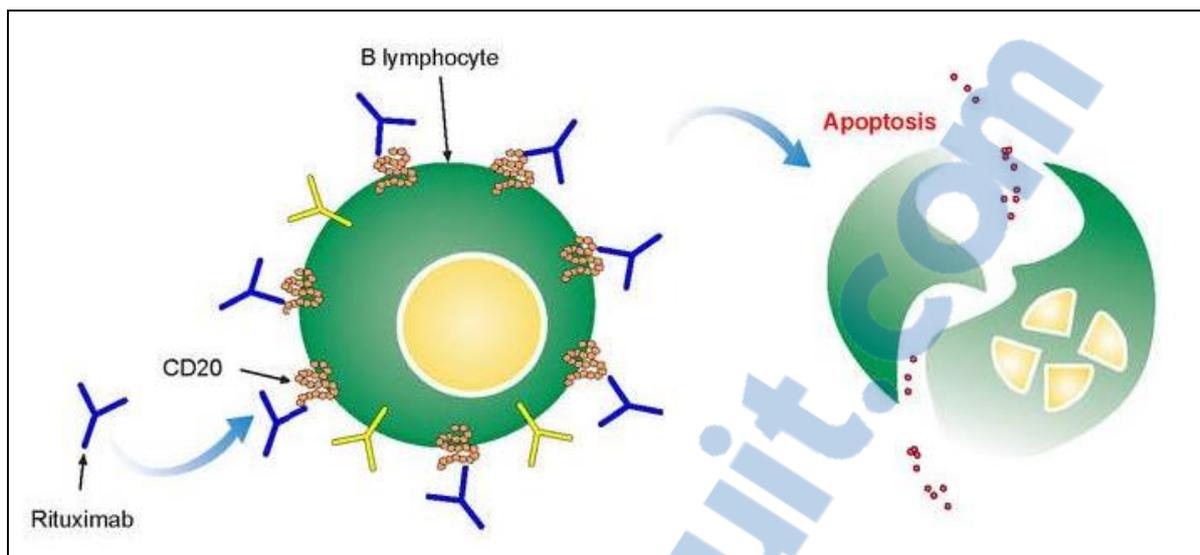


Figure 10 : mécanisme d'action du rituximab. D'après Bellino et al²⁸.

Le rituximab se fixe à l'antigène CD20 par l'intermédiaire de son fragment Fab d'un lymphocyte B entraînant l'apoptose de celui-ci.

Afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, qui doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de rituximab. De même, une prémédication par un analgésique/antipyrétique et un antihistaminique doit systématiquement être administrée avant chaque perfusion.

La posologie recommandée de rituximab est de 1000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg à deux semaines d'intervalle. La nécessité de cycles thérapeutiques supplémentaires doit être évaluée à la 24^{ème} semaine suivant le dernier cycle effectué. L'instauration d'un nouveau cycle est alors nécessaire s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

La réponse clinique est habituellement atteinte dans les 16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement. La prolongation du traitement doit être reconsidérée avec précaution

²⁸ Bellino V, Marchisio P. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 2012. disponible sur <http://flipper.diff.org/app/items/info/4862>

chez les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique durant cette période n'a pas été mis en évidence.

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un de ses excipients ou aux protéines murines. Le rituximab est également contre-indiqué pour les patients présentant une infection sévère et évolutive, un déficit immunitaire sévère, une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie cardiaque sévère non contrôlée.

III. Anakinra (Kineret®)

L'anakinra est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la PR, en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.

L'anakinra est une forme recombinante de l'antagoniste spécifique du récepteur de l'interleukine IL1, cytokine pro-inflammatoire majeure jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. En effet, l'IL-1 est retrouvée dans le plasma et le liquide synovial des patients atteints de PR, et une corrélation a été rapportée entre les concentrations plasmatiques d'IL-1 et l'activité de la maladie. L'anakinra neutralise donc l'activité biologique de l'IL-1 alpha et de l'IL-1 bêta par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur. Le mécanisme d'action de l'anakinra est présenté dans la Figure 11 ci-dessous.

L'anakinra est injecté en sous-cutané à raison de 100 mg une fois par jour.

Les contre-indications à l'anakinra sont une hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des protéines provenant ou dérivant d'*E. coli* (bactérie permettant la production de l'anakinra par la technique de l'ADN recombinant) ainsi qu'une insuffisance rénale sévère.

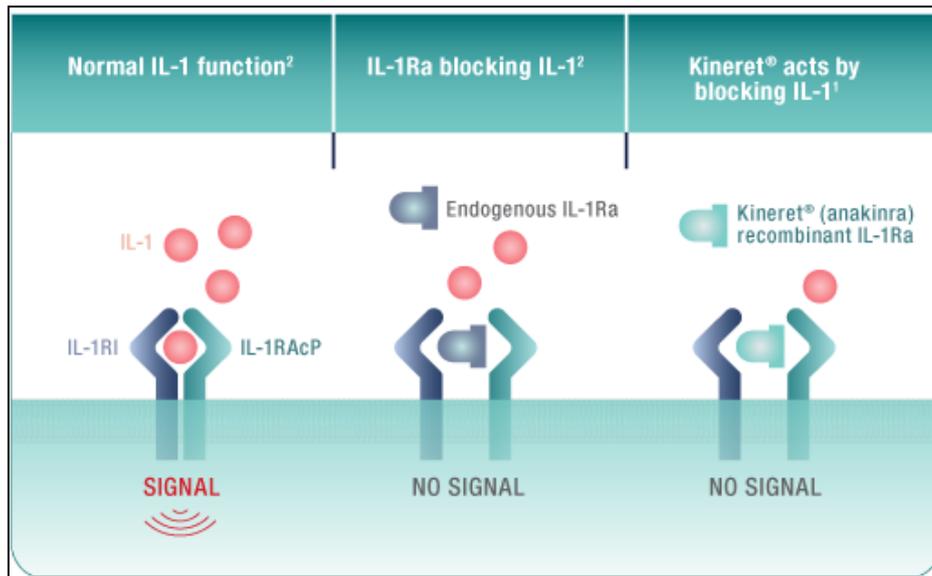


Figure 11 : mécanisme d'action de l'anakinra. Source : www.kineretrx.com

L'anakinra se fixe sur le récepteur de l'IL1 bloquant ainsi l'activité biologique de cette interleukine. IL-1RI : récepteur de l'IL1 de type I; IL-1Ra : antagoniste endogène du récepteur de l'IL1; IL-1RAcP : récepteur accessoire de l'IL-1.

IV. Tocilizumab (RoActemra®)

Le tocilizumab, en association au méthotrexate, est indiqué dans le traitement des formes modérés à sévères de PR active, chez les patients adultes ayant présentés soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF alpha. Le tocilizumab peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite d'un traitement par méthotrexate est inadaptée.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 et produit par la technique de l'ADN recombinant. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibe par conséquent la transmission des signaux médiés par ces récepteurs. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse

d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

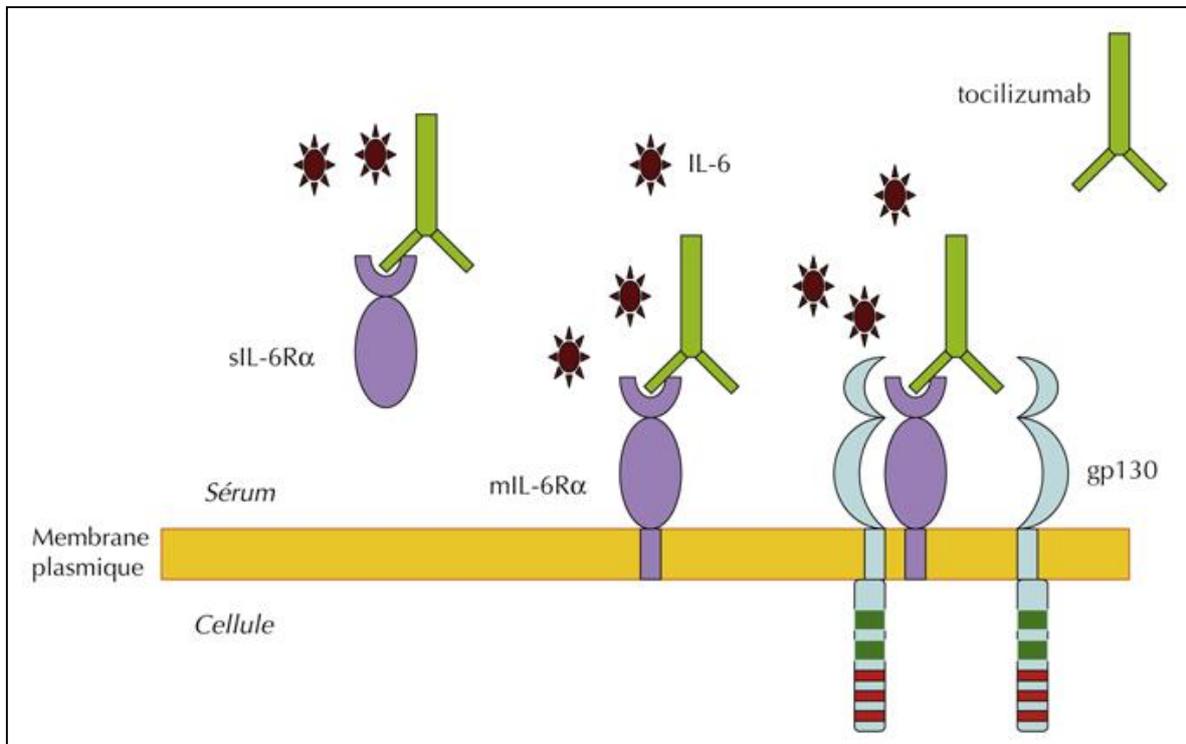


Figure 12 : mécanisme d'action du tocilizumab. D'après Moulis²⁹.

Le tocilizumab se lie aux récepteurs membranaires (mIL-6R) et solubles (sIL-6R) de l'IL6 bloquant ainsi le processus inflammatoire induite par cette interleukine.

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

La posologie de tocilizumab recommandée est de 8 mg/kg administrés une fois toutes les 4 semaines. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg. Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques.

²⁹ Moulis G, Sailler L, Montastruc JL. Tocilizumab : le point sur un nouveau médicament. Médecine thérapeutique. 2011. Volume 17 (1), 23-33.

Dans le Tableau 3 ci-dessous sont présentées les adaptations de posologie envisagées lors de certaines variations de paramètres biologiques.

Tableau 3 : adaptation de posologie lors de certaines variations de paramètres biologiques

En cas d'anomalies des enzymes hépatiques	
Valeur des ALAT/ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	<p>Modifier la dose du méthotrexate associé, si approprié.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de RoActemra® à 4 mg/kg ou interrompre RoActemra® jusqu'à la normalisation des ALAT ou des ASAT.</p> <p>Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg en fonction de l'état clinique.</p>
> 3 à 5 fois la LSN (confirmée par des dosages répétés)	<p>Interrompre le traitement par RoActemra® jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 fois la LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs supérieures de 1 à 3 fois la LSN.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes supérieures à 3 fois la LSN, arrêter le traitement par RoActemra®.</p>
> 5 fois la LSN	Arrêter le traitement par RoActemra®.
En cas de diminution du nombre de neutrophiles	
Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	<p>Interrompre le traitement par RoActemra®.</p> <p>Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10⁶/L, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg si l'état clinique le permet.</p>
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra®.

L'instauration du traitement par RoActemra® n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2000 x 10 ⁶ /L.	
En cas de diminution du nombre de plaquettes	
Numération plaquettaire (cellules/ μ L)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra®. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra®.

5. Autres traitements de fond

a. Azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est un agent immunosuppresseur prescrit dans certaines maladies dysimmunitaires et utilisé en seconde intention dans les cas réfractaires de PR.

La posologie usuelle est de 1 à 3 mg/kg/jour avec une dose journalière maximale de 150 mg. La posologie est à adapter en fonction de l'état clinique, de la réponse individuelle du patient et de la tolérance hématologique. La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec la persistance de l'efficacité. L'arrêt de l'azathioprine doit être envisagé en cas d'absence d'amélioration de l'état du patient au bout de 6 mois de traitement.

Les contre-indications sont une hypersensibilité à la molécule, la prise concomitante d'allopurinol et l'allaitement.

La surveillance biologique repose sur la réalisation d'un hémogramme et le suivi de la créatininémie, des transaminases et de la bilirubinémie. Hebdomadaire pendant les 2

premiers mois de traitement, cette surveillance biologique doit ensuite être réalisée tous les mois.

b. Ciclosporine (Néopral[®], Sandimmun[®])

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur prescrit uniquement en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements de fond classiques, y compris le méthotrexate.

La posologie initiale est de 2,5 mg/kg/jour à séparer en deux prises. La dose maximale est de 5 mg/kg/jour. Une adaptation de la dose doit être réalisée en fonction de la tolérance en recherchant la dose minimale efficace. L'efficacité optimale du traitement peut survenir jusqu'à 12 semaines après l'initiation.

Les contre-indications sont, en plus de l'hypersensibilité à la molécule, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle non contrôlée, un état infectieux et une affection ou un antécédent néoplasique. La ciclosporine est également contre-indiquée en cas de traitement par millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine et en cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin.

La fonction rénale doit être évaluée avant la mise en place du traitement, notamment par le dosage de la créatininémie. La surveillance biologique après instauration du traitement, qui comprend créatininémie, ionogramme, uricémie et hémogramme, doit être effectuée toutes les deux semaines au cours du premier trimestre puis tous les mois par la suite. Une élévation, généralement dose-dépendante et réversible, de la créatininémie et de l'uricémie est fréquemment observée en cours de traitement. Si en cas d'augmentation de la créatininémie supérieure à 30% par rapport au taux basal, une réduction de la posologie de 25 à 50% ne suffit pas à un retour à la normale, il est recommandé d'interrompre le traitement. Le contrôle de la pression artérielle doit être réalisé sur toute la durée du traitement.

c. Cyclophosphamide (Endoxan[®])

Le cyclophosphamide est un agent alkylant antinéoplasique et immunomodulateur, qui, utilisé à faible dose, peut être prescrit pour le traitement des PR compliquées de vascularites

rhumatoïdes. C'est un médicament de recours qui n'est plus utilisé dans les formes classiques de la maladie.

Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale ou intraveineuse. La posologie de la voie orale est de 1 à 2,5 mg/kg/jour. Par intraveineuse lente, le bolus mensuel est de 750 mg/m².

L'utilisation de cyclophosphamide nécessite une surveillance clinique et biologique stricte en raison des risques hématologiques infectieux sévères et du risque oncogène lors de traitement au long cours.

d. D-pénicillamine (Trolovol®) et tiopronine (Acadione®)

La D-pénicillamine et la tiopronine sont des dérivés thiolés. Utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990, ils sont très rarement prescrits à l'heure actuelle en raison de la fréquence de leurs effets secondaires cutanés, muqueux, digestifs, rénaux, hématologiques, immunologiques et pulmonaires. Une surveillance clinique et biologique est donc nécessaire tout au long du traitement.

Le taux de maintenance thérapeutique est relativement faible, à savoir 50% à 1 an et moins de 20% à 5 ans. D'autre part, l'efficacité de ces médicaments sur la progression radiologique de la PR n'a jamais été démontrée.

La D-pénicillamine est habituellement prescrite à une dose de 600 mg par jour et la tiopronine à une dose comprise entre 1 et 1,5 g par jour.

Les contre-indications sont l'existence d'une néphropathie, d'une hémopathie, d'une myasthénie, d'un lupus. Les femmes enceintes ne doivent pas non plus prendre ces traitements.

e. Hydroxychloroquine (Plaquenil®)

L'hydroxychloroquine est l'antipaludéen de synthèse le plus prescrit dans la PR. L'efficacité de cette molécule reste modeste ce qui la cantonne aux formes les plus bénignes de PR ou lorsqu'il existe un doute diagnostique entre une PR et un autre rhumatisme inflammatoire comme le

lupus. L'efficacité clinique n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement et son efficacité sur la progression des lésions articulaires structurales n'a jamais été démontrée.

La posologie usuelle est de 200 à 400 mg par jour. Les contre-indications à ce traitement sont l'existence d'une rétinopathie ou d'une myasthénie. Un examen ophtalmologique doit donc être réalisé avant de débiter le traitement puis classiquement tous les 6 mois.

L'hydroxychloroquine est bien tolérée même si des effets indésirables mineurs peuvent nécessiter dans de rares cas l'interruption du traitement (ophtalmologiques, cutanés, cardiaques, neurosensoriels et digestifs).

f. Sels d'or (Allochrysine[®], Ridauran[®])

Les sels d'or étaient jusqu'au milieu des années 80 le traitement de référence de la PR. Depuis l'arrivée du méthotrexate, ils sont très peu prescrits et sont limités à des cas particuliers. L'efficacité des sels d'or injectables (Allochrysine[®]) est supérieure aux sels oraux (Ridauran[®]). Le taux de maintien thérapeutique est inférieur à 20% à 4 ans.

La posologie de l'Allochrysine[®] est d'une injection de 0,025 g la première semaine, puis d'une injection hebdomadaire de 0,05 à 0,10 g pour atteindre une dose totale de 1,2 à 1,5 g au total. Lorsque le résultat clinique est obtenu, une dose d'entretien est réalisée par 0,05 ou 0,10 g par mois aussi longtemps que bien toléré et efficace.

L'Allochrysine[®] est contre-indiquée en cas d'antécédents d'accidents aux sels d'or, de néphropathie hématurique et protéinurique, d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, d'altérations hématologiques importantes, d'antécédents de dépression médullaire toxique, de lupus érythémateux disséminé et de maladie de Still.

Les effets indésirables sont fréquents et peuvent nécessiter l'arrêt du traitement : signes cutanés (les plus fréquents), muqueux, rénaux, hématologiques, pulmonaires, hépatiques, oculaires et digestifs. La surveillance du traitement repose donc sur la réalisation d'un hémogramme et d'une créatininémie, d'une protéinurie et d'un bilan hépatique tous les 15 jours pendant les trois premiers mois puis tous les mois.

6. Stratégies thérapeutiques

a. Recommandation de la HAS

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont recommandées par la HAS²¹ (2008) en fonction de la réponse au traitement utilisé et de l'activité de la maladie.

En première intention, dans le cas d'une PR active sans signe de sévérité, et en l'absence de contre-indication, un traitement par méthotrexate *per os* doit être instauré le plus rapidement possible à une dose initiale de 10 mg/semaine adaptable au patient (dose maximale de 25 mg/semaine). En cas d'intolérance ou d'une réponse insuffisante, le méthotrexate devra être administré par voie parentérale. En cas de contre-indication au méthotrexate, un traitement par léflunomide ou sulfasalazine devra être envisagé. Dans le cas d'une PR active sévère d'emblée, une association de traitements de fond doit être envisagée (méthotrexate + infliximab ou étanercept ou adalimumab ; méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine). Dans tous les cas, une prescription de corticoïdes doit être associée au traitement de fond. (Voir Figure 13).

Lorsque le patient n'est pas répondeur à la dose maximale tolérée de méthotrexate pendant au moins 3 mois, plusieurs stratégies thérapeutiques existent en fonction du niveau d'activité de la maladie :

- En cas de PR active ou évolutive, la stratégie thérapeutique de deuxième intention est une association méthotrexate + anti-TNF alpha. Si les anti-TNF alpha sont contre-indiqués, il est recommandé une association de traitements de fonds synthétiques ou une association méthotrexate + rituximab ou abatacept ou anakinra. Si le patient est intolérant au méthotrexate, une monothérapie d'anti-TNF alpha (étanercept, adalimumab ou certolizumab pegol) ou une association anti-TNF alpha + DMARD (autre que le méthotrexate) doivent être envisagées. (Voir Figure 14).
- En cas de PR active peu évolutive avec un score DAS 28 compris entre 3,2 et 5,1, sans signe de progression radiologique structurale ni de corticodépendance, la stratégie de deuxième intention est une prescription de léflunomide ou de sulfasalazine en monothérapie. En cas d'échec de ces 2 traitements de fond, une association méthotrexate + DMARD, une association méthotrexate + anti-TNF alpha ou une

monothérapie d'anti-TNF alpha (étanercept, adalimumab ou certolizumab pegol) doivent être envisagées. (Voir Figure 15).

Lorsque le patient n'est pas répondeur à la dose maximale tolérée de léflunomide ou de sulfasalazine pendant au moins 3 mois, le méthotrexate, associé ou non à un anti-TNF alpha en fonction de l'activité de la maladie, doit être prescrit. En cas d'intolérance au méthotrexate, un autre DMARD en monothérapie, une association anti-TNF alpha + DMARD (autre que le méthotrexate) ou un anti-TNF alpha en monothérapie (étanercept, adalimumab ou certolizumab pegol) peuvent être envisagés. (Voir Figure 16).

En cas d'échec thérapeutique d'une association méthotrexate + anti-TNF alpha, et après essai d'un deuxième anti-TNF alpha, l'association méthotrexate + rituximab ou abatacept est conseillée. (Voir Figure 17).

Enfin, chez un patient avec une PR de faible niveau d'activité et en rémission, il est recommandé de réduire progressivement les doses d'AINS et de corticoïdes ainsi que la posologie du ou des traitements de fond utilisés. Si au bout de 6 à 12 mois, le patient est toujours en rémission, un arrêt du ou des traitements de fond est envisageable. (Voir Figure 18).

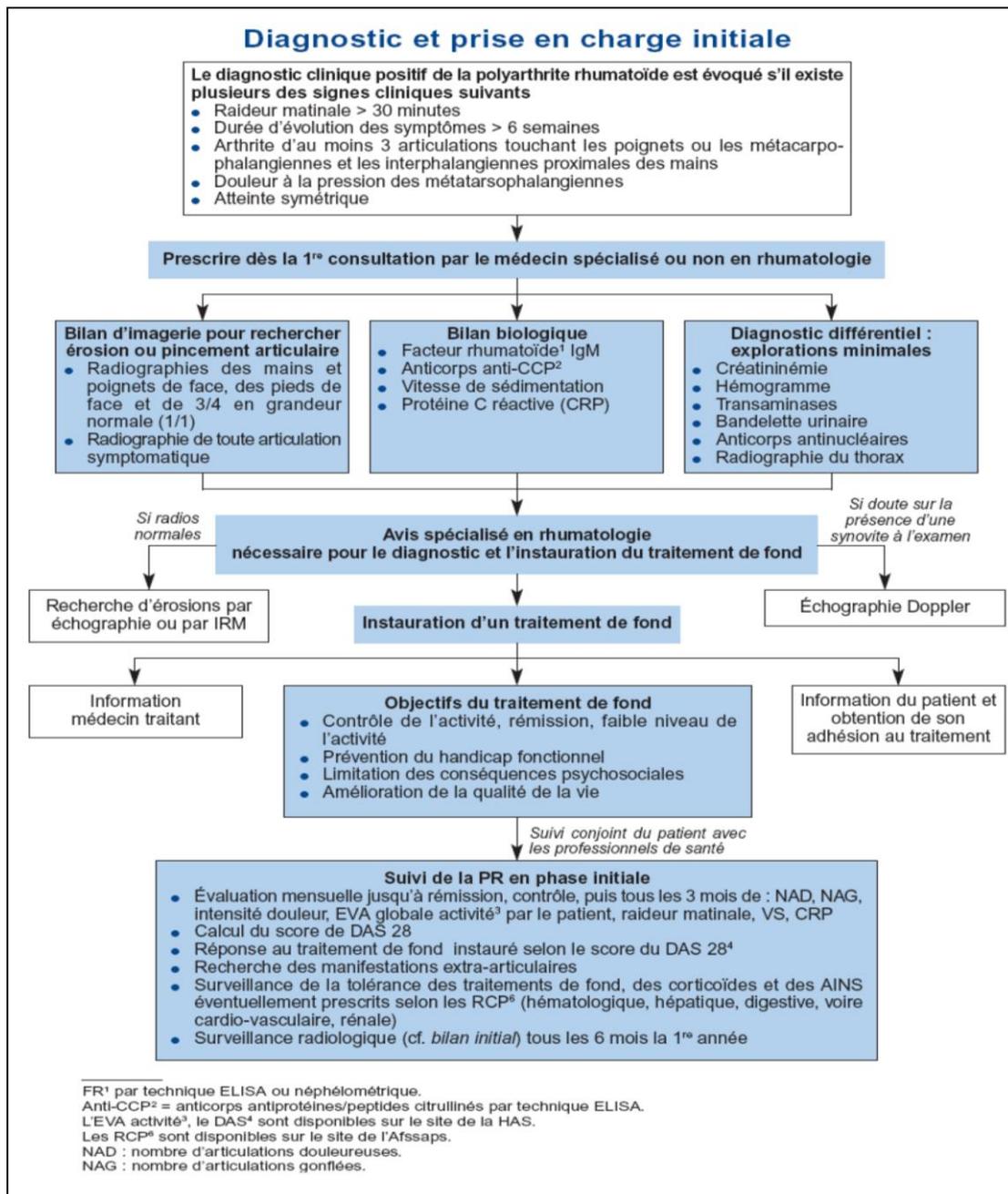


Figure 13 : diagnostic et prise en charge initiale de la PR. Source HAS.

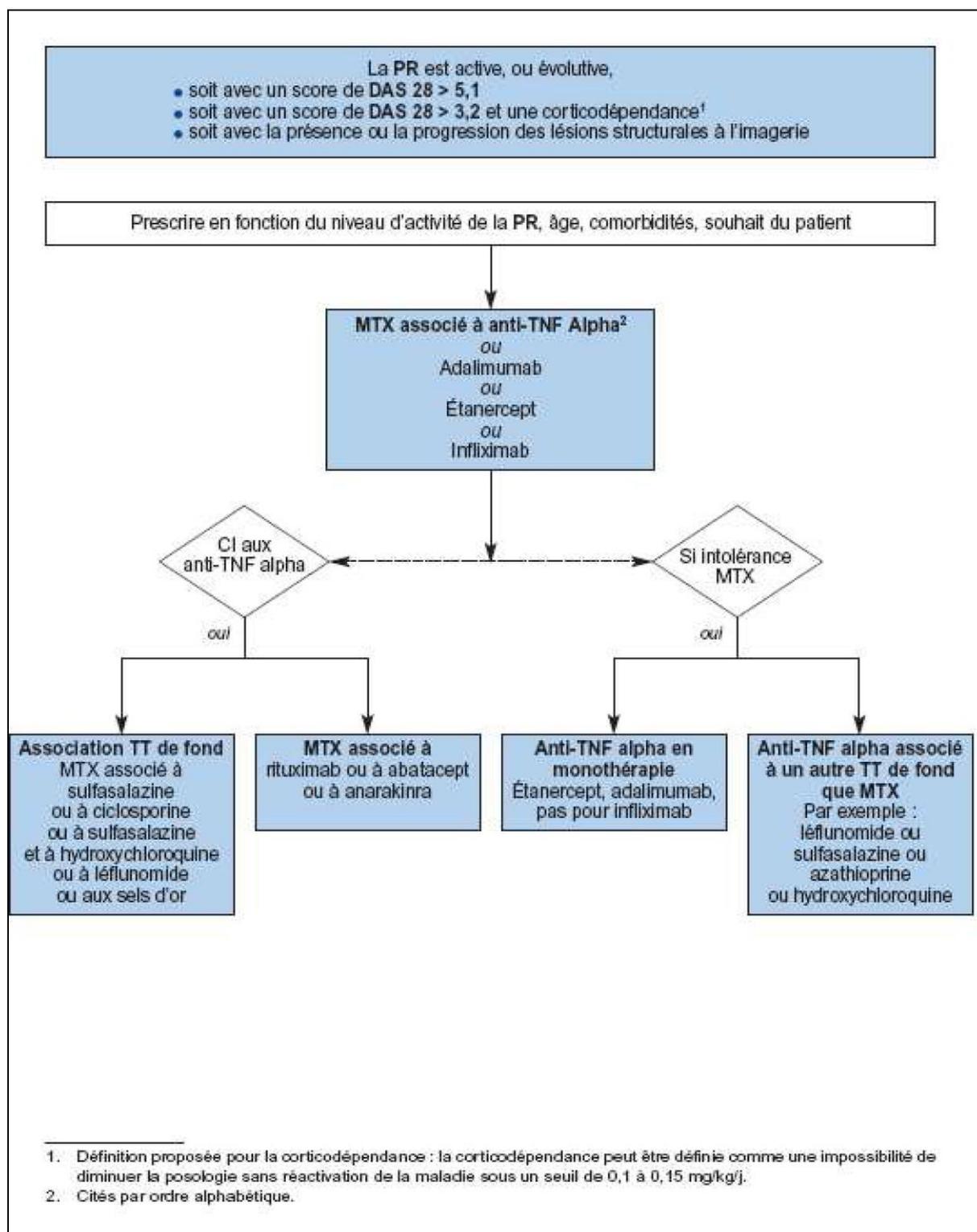


Figure 14 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois (PR active ou évolutive). Source HAS.

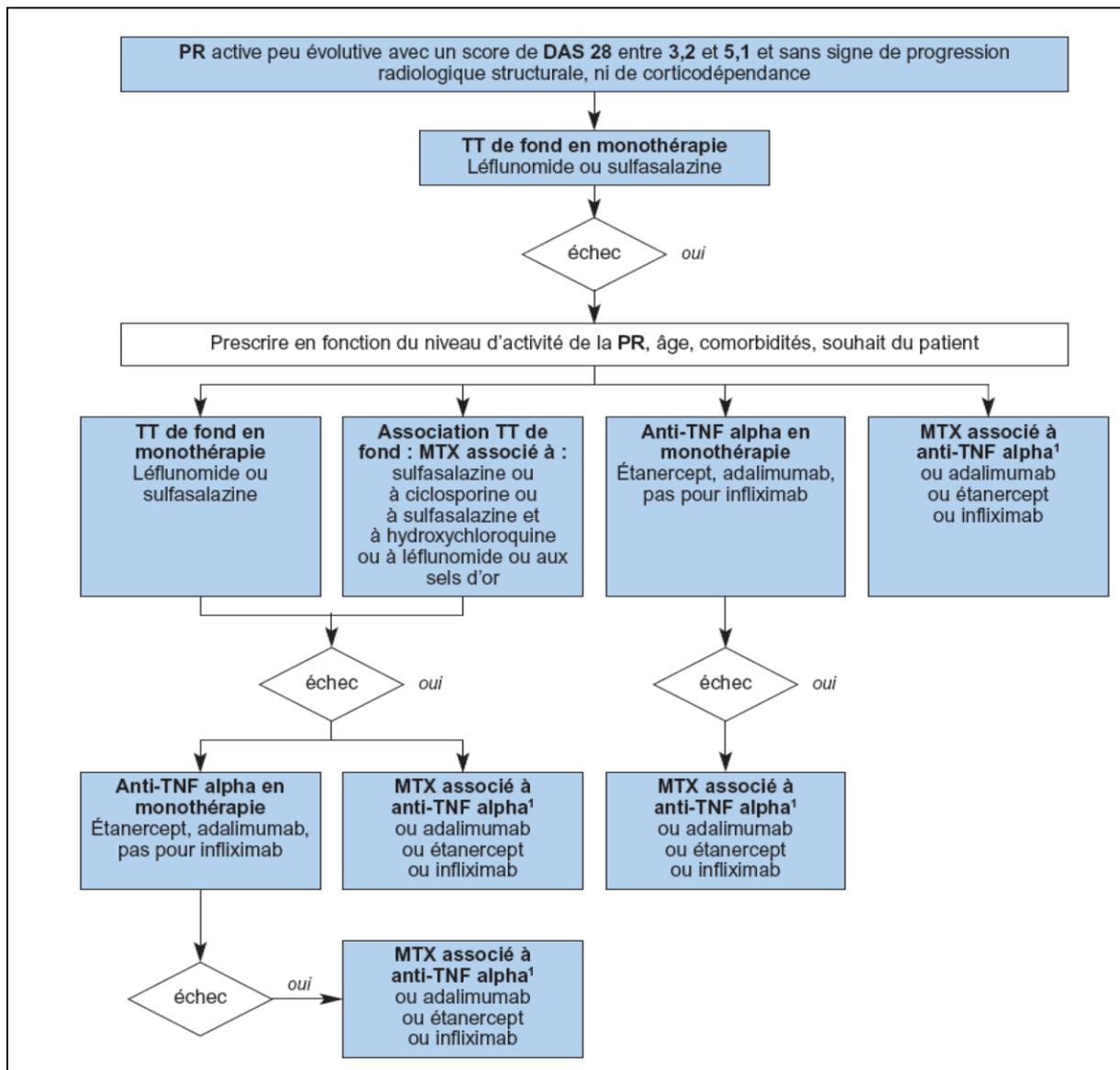


Figure 15 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois (PR active peu évolutive). Source HAS.

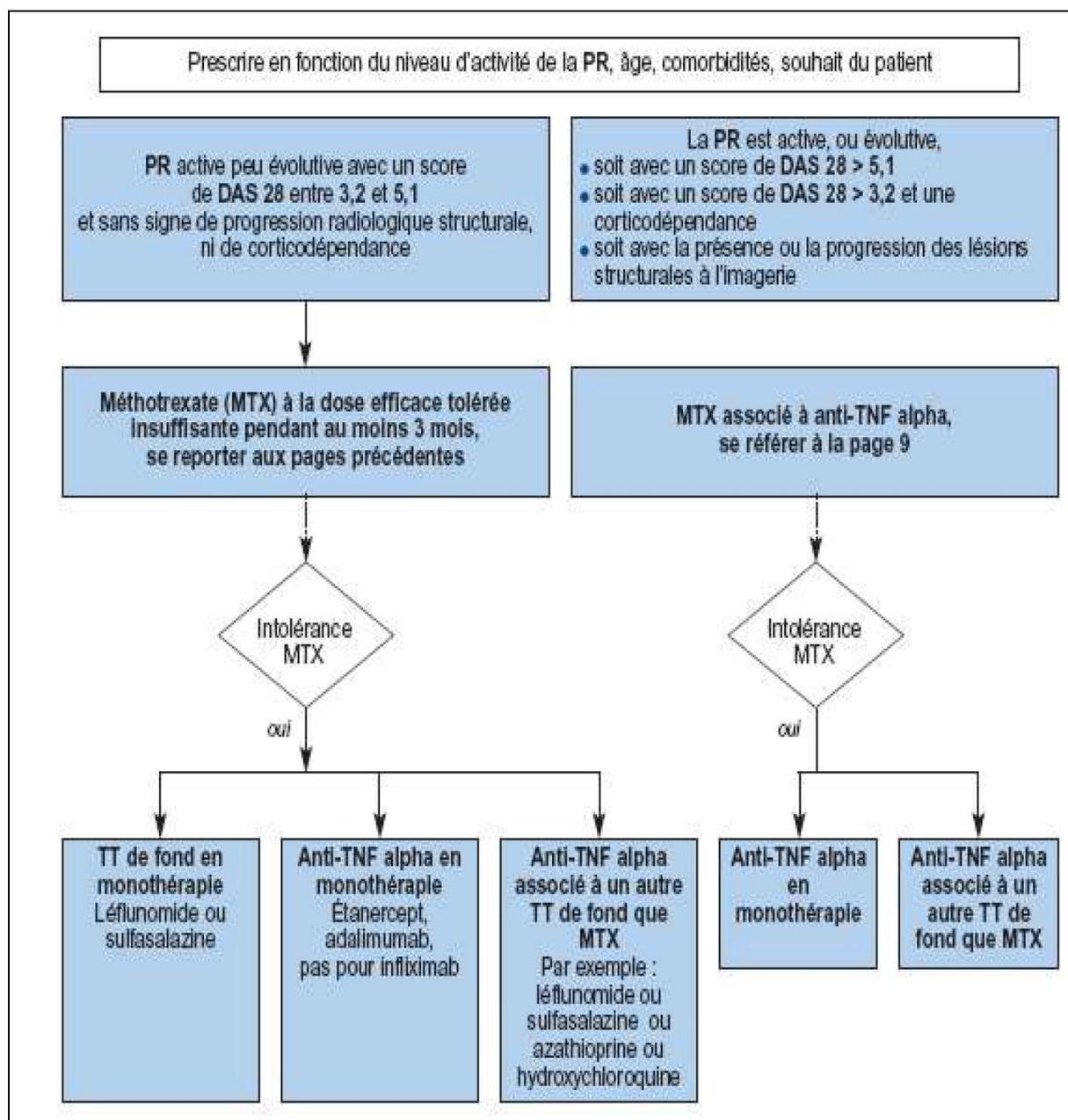


Figure 16 : proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous léflunomide ou sulfasalazine, insuffisant à dos maximale pendant au moins 3 mois.

Source HAS.

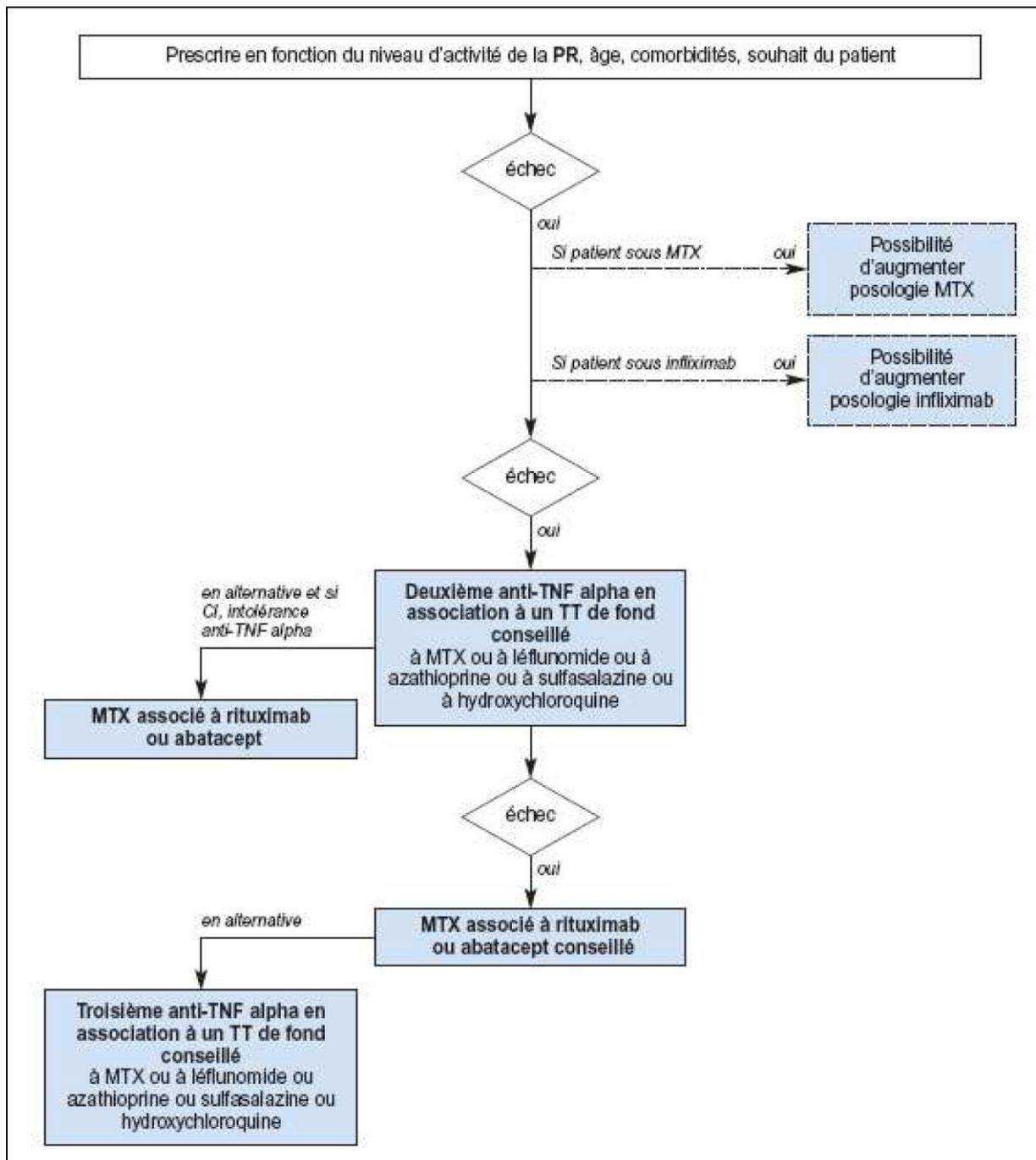


Figure 17: proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : patient en échec thérapeutique sous anti-TNF alpha en association à un traitement de fond (méthotrexate ou autre). Source HAS.

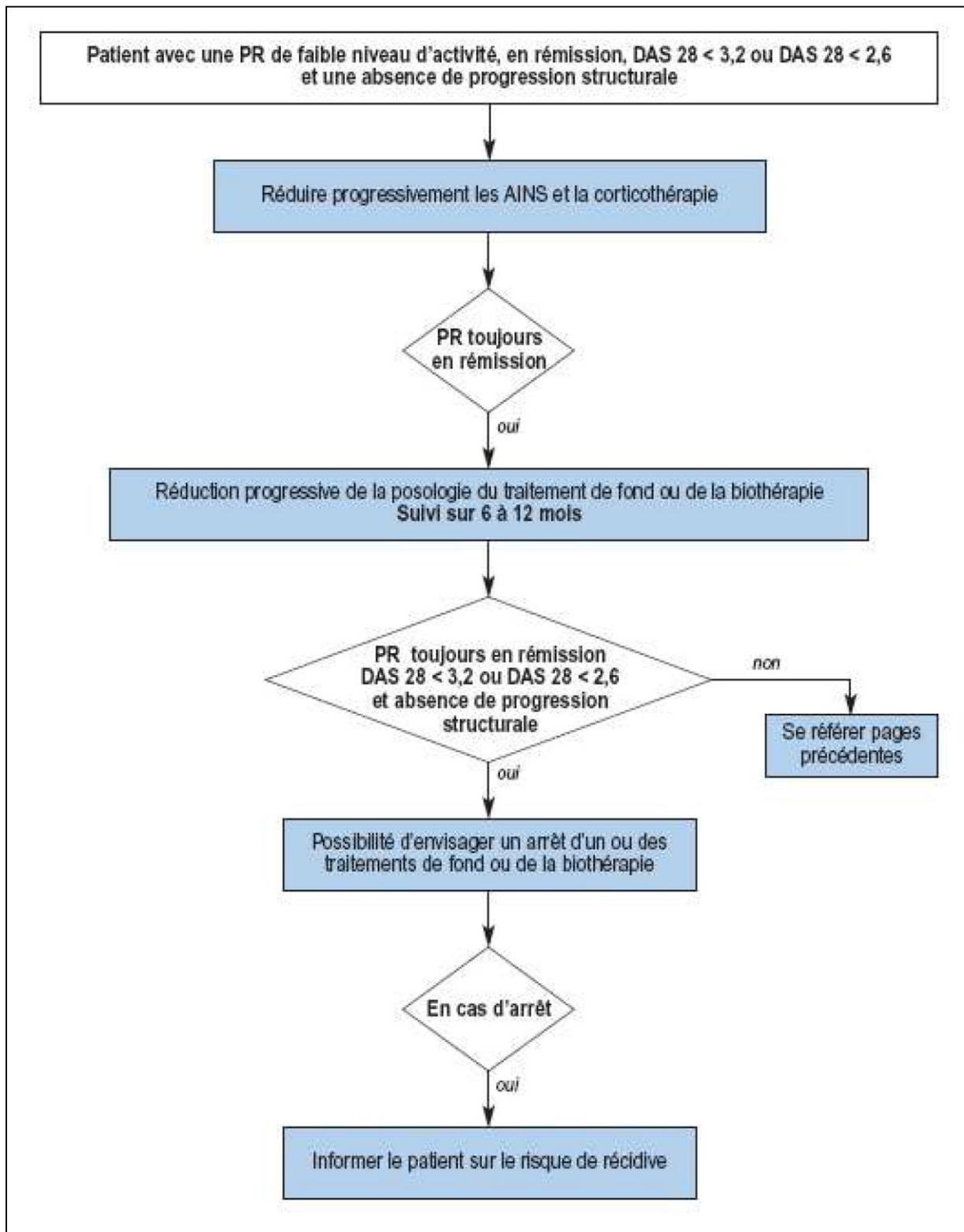


Figure 18: proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : PR avec un faible niveau d'activité. Source HAS.

La HAS a par ailleurs dressé un état des lieux des pratiques et de l'organisation de la prise en charge de la PR dans une note de cadrage portant sur les recommandations de bonnes pratiques datant de décembre 2012³⁰.

Ainsi, au niveau national, la cohorte ESPOIR³¹ (Evaluation et Suivi de Polyarthrites Indifférenciées Récentes) a inclus, entre 2002 et 2005, 813 patients souffrant d'une arthrite débutante (au moins 2 articulations gonflées depuis plus de 6 semaines et moins de 6 mois mais non traités par traitement de fond ou corticothérapie pendant plus de 2 semaines), âgés de 18 à 70 ans et provenant de 14 services de rhumatologie répartis sur toute la France. Les résultats concernant le choix du traitement de fond en première intention des patients montrent que parmi les 627 patients ayant une PR certaine ou probable, 54 % se sont vu prescrire du méthotrexate en première intention (61 % dans le groupe PR certaine et 45 % dans le groupe PR probable). Dans une analyse multivariée, la prescription de méthotrexate était associée à un score DAS 28 modéré ou élevé, à des érosions osseuses sur les radiographies, et à la présence de FR ou d'anticorps anti-CCP.

b. Recommandations de l'EULAR

Les dernières recommandations de l'EULAR concernant la prise en charge de la PR ont été publiées en 2013 par un comité d'experts sur la base d'une revue de la littérature³². Au final, 14 recommandations ont été proposées par l'EULAR :

1. Un traitement par DMARD synthétique doit être initié dès le diagnostic de la PR ;
2. L'objectif du traitement est d'atteindre une rémission ou une faible activité de la PR ;

³⁰ HAS. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge globale. Recommandation de bonne pratique. Décembre 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/note_de_cadrage_-_polyarthrite_rhumatoide_2013-02-06_10-31-56_470.pdf

³¹ Benhamou M, Rincheval N, Roy C, et al. The gap between practice and guidelines in the choice of first-line disease modifying antirheumatic drug in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *The Journal of rheumatology*. 2009; 36(5):934-42.

³² Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2013. 0:1-18.

3. Le suivi du traitement doit être fréquent dans les PR actives (tous les 1 à 3 mois). S'il n'y a pas d'améliorations 3 mois après le début du traitement ou si l'objectif n'est pas atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté ;
4. Chez les patients atteints d'une PR active, le méthotrexate doit faire partie de la première ligne de traitement ;
5. En cas d'intolérance ou de contre-indications au méthotrexate, les DMARD suivants doivent être prescrits : léflunomide, sulfasalazine ou sels d'or ;
6. Chez les patients n'ayant jamais reçus de DMARD, indépendamment d'une corticothérapie, un DMARD synthétique en monothérapie ou en association doit être instauré ;
7. Une corticothérapie à dose faible doit faire partie de la stratégie initiale (en association à un ou plusieurs DMARD synthétiques) pour une durée d'au moins 6 mois. Une réduction de posologie doit être envisagée dès que cela est possible ;
8. En cas d'échec d'un traitement par DMARD, une association biothérapie + DMARD synthétique doit être envisagée en présence de facteurs de mauvais pronostic. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de DMARD synthétique doit être envisagé ;
9. En cas de réponse thérapeutique insuffisante au méthotrexate et/ou à un autre DMARD synthétique, avec ou sans corticothérapie, une biothérapie (anti-TNF alpha, abatacept ou tocilizumab, et rituximab dans certaines circonstances) associée au méthotrexate doit être initiée ;
10. En cas d'échec d'une première biothérapie, une biothérapie différente doit être prescrite;
11. Le tofacitinib (non approuvé par l'EMA pour le traitement de la PR) doit être envisagé après échec d'un traitement biologique ;
12. En cas de rémission persistante, après réduction progressive de la corticothérapie, une réduction progressive des biothérapies doit être considérée, spécialement en cas d'association avec un DMARD synthétique ;
13. En cas de rémission soutenue, une réduction progressive de la posologie du traitement de fond peut être envisagée ;

14. En cas d'ajustement de posologie ou de changement de traitement, la progression des dommages structuraux, les comorbidités et la sécurité du patient doivent être pris en compte.

c. Recommandations du NICE

Les recommandations 2012 du NICE dans la prise en charge de la PR se basent sur des évaluations d'efficacité ainsi que sur des analyses médico-économiques de coût-efficacité et de coût-utilité³³. La prise en charge initiale est commune aux stratégies présentées précédemment. A titre d'illustration, une enquête déclarative réalisée auprès de tous les membres de la *British Society of Rheumatology* au Royaume-Uni en 2009³⁴, avait pour objectif d'évaluer les prescriptions des rhumatologues en cas de PR nouvellement diagnostiquée. Les 258 rhumatologues qui ont répondu ont ainsi déclaré utiliser les stratégies thérapeutiques suivantes :

- une monothérapie séquentielle était utilisée par 81 % d'entre eux chez au moins quelques patients (méthotrexate en première intention : 92 %) ;
- une association d'un deuxième traitement en cas de réponse incomplète au premier était utilisée par 93 % d'entre eux (méthotrexate et sulfasalazine : 73 %) ;
- une association de traitements de fond initiale était utilisée par 50 % d'entre eux (méthotrexate, sulfasalazine et hydroxychloroquine : 48 %).

Par ailleurs, une prescription d'emblée d'une association de traitements de fonds était envisagée en fonction des érosions osseuses, d'un score DAS 28 élevé et des taux d'anticorps anti-CCP et de FR.

La recommandation en cas d'échec des DMARD synthétiques est une association anti-TNF alpha et méthotrexate. Si les anti-TNF alpha se révèlent inefficaces, le rituximab associé au méthotrexate est la biothérapie prescrite en première intention. Si toutefois le rituximab est

³³ Kiely PD, Deighton C, Dixey J, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Biologic agents for rheumatoid arthritis—negotiating the NICE technology appraisals. *Rheumatology*. 2012. 51: 24–31.

³⁴ Garrod T, Shattles W, Scott DL. Treating early rheumatoid arthritis intensively: current UK practice does not reflect guidelines. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(1):103-6.

contre-indiqué, ou lorsqu'il doit être retiré pour cause d'effets secondaires, les biothérapies suivantes doivent être envisagées (toujours associées au méthotrexate) : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab, abatacept et tocilizumab. Enfin, si l'association rituximab et méthotrexate est inefficace, seul le tocilizumab associé au méthotrexate doit être envisagé. En cas d'intolérance au méthotrexate, les anti-TNF alpha adalimumab, certolizumab et étanercept doivent être utilisés en monothérapie.

2. Prise en charge non médicamenteuse

Concernant la prise en charge non médicamenteuse, les interventions sont multiples et comprennent les traitements physiques ainsi que les interventions éducatives et psychologiques. Ainsi, la kinésithérapie, l'ergothérapie, la pédicurie-podologie et l'appareillage ont pour objectifs la diminution de l'état douloureux, la prévention ou le traitement des déformations, l'entretien ou la récupération de la mobilité et de la stabilité articulaire, l'adaptation fonctionnelle à l'évolution du handicap, etc. Les ergonomes ont un rôle tout particulier au sein de l'entreprise dans l'aménagement du poste de travail afin de l'adapter au handicap du salarié polyarthritique.

Un tableau récapitulatif des interventions non médicamenteuses recommandées par la HAS en fonction des objectifs thérapeutiques est présenté dans l'Annexe E : interventions non médicamenteuses.

a. Chirurgie

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. Le choix d'une intervention chirurgicale se fait de manière multidisciplinaire en incluant à la réflexion le médecin traitant, le rhumatologue, le médecin interniste, le chirurgien orthopédiste, l'équipe de rééducation fonctionnelle et bien sur, le patient.

Il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction articulaire défaillante, éliminer la douleur et stabiliser une articulation instable tout en prévenant d'éventuelles ruptures tendineuses. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu hospitalier et en centre de rééducation.

Au niveau des membres supérieurs, la chirurgie comporte les ténosynovectomies en cas de ténosynovite chronique risquant d'induire une rupture tendineuse, les synovectomies du poignet avec résection de la tête cubitale afin d'améliorer la pro-supination, les synovectomies intra-articulaires et, éventuellement, les arthrodèses partielles radio-lunaires qui peuvent être proposées pour stabiliser une articulation détruite, instable et douloureuse. La chirurgie prothétique est indiquée depuis plusieurs années pour les articulations de l'épaule et du coude. Pour réaligner les métacarpophalangiennes, les implants de Swanson peuvent être proposés si les articulations et les tendons sont encore préservés. Enfin, des synovectomies métacarpophalangiennes ou interphalangiennes proximales peuvent être envisagées afin d'éviter les déformations en col de cygne ou en boutonnière.

La chirurgie des membres inférieurs comporte surtout les arthroplasties totales des hanches et des genoux ainsi que le réalignement des métatarsophalangiennes. Il n'existe pas de prothèse pour les métatarsophalangiennes mais il est possible de les réaligner par résection des têtes métatarsiennes et l'utilisation de broches. La chirurgie de l'arrière pied comporte surtout des arthrodèses talonaviculaires ou sous-taliennes. La cheville peut être traitée en fonction de l'activité du patient et de la qualité de l'arrière pied soit par arthroplastie soit par arthrodèse. Des synovectomies arthroscopiques du genou peuvent être réalisées en cas de synovite chronique persistante, après échec des synoviorthèses et en cas de lésions articulaires minimes.

La chirurgie du rachis cervical concerne surtout les luxations instables C1-C2 qu'il faut stabiliser, en raison du risque de complication neurologique, par arthrodèse occiput-C1-C2 avec laçage occipito-C2.

b. Traitements physiques

Les traitements physiques regroupent les techniques de rééducation et de réadaptation, à savoir, la kinésithérapie, l'ergothérapie, la pédicurie-podologie et l'appareillage (voir partie Dispositifs médicaux). Leurs principaux objectifs sont la diminution de l'état douloureux, la prévention ou le traitement des déformations articulaires, l'entretien ou la récupération de la mobilité et de la stabilité articulaire, l'entretien des performances musculaires et de la capacité aérobie, l'adaptation fonctionnelle à l'évolution du handicap²¹.

Les techniques actives ou passives de masso-kinésithérapie sont utilisées à la fois pour la rééducation et la réadaptation. La balnéothérapie peut être proposée en complément de la kinésithérapie en particulier lorsque cette dernière est réalisée en décharge.

L'ergothérapie a pour but d'enseigner les règles de protection articulaire (éducation gestuelle ou économie articulaire), d'informer sur les orthèses et sur l'aménagement de l'environnement (accessibilité sanitaires, moyens de déplacement, au domicile et au niveau du poste de travail).

La pédicurie-podologie est indiquée pour traiter les anomalies unguéales et les hyperkératoses localisées des pieds.

c. Education thérapeutique du patient

Une place importante est faite par la HAS à l'éducation thérapeutique du patient (ETP). En effet, « *L'ETP vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches* »²¹. L'ETP est complémentaire de la prise en charge médicale de la polyarthrite rhumatoïde et doit être réalisée, si possible, par une équipe pluridisciplinaire. Les associations de patients peuvent également être sollicitées afin de participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, en orientant, en aidant et en soutenant les patients ainsi que leurs proches.

L'ETP permet au patient de connaître et de comprendre sa maladie et ses traitements, d'acquiescer les gestes respectant les règles de protection articulaire, de mettre en œuvre les modifications de son mode de vie, de prévenir les complications évitables, d'impliquer son entourage dans la gestion de sa maladie, etc.

d. Prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique est évoquée par la HAS qui souligne que « *la prise en charge médicale de tout patient atteint d'une PR doit systématiquement prendre en compte le retentissement psychologique de la pathologie* ». Ainsi, « *l'intervention d'un psychologue ou*

d'un psychiatre est une décision qui relève du patient, conseillé par le médecin traitant ou le spécialiste »²¹.

e. Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux utilisés au cours de la PR comprennent les orthèses et semelles orthopédiques, les attelles, les chaussures orthopédiques et les aides mécaniques (cannes, béquilles, déambulateur). Ils doivent être utilisés dès le début de la maladie quand cela est nécessaire.

Les orthèses de repos peuvent réduire la douleur et prévenir les déformations ou certaines attitudes vicieuses mais sont en revanche inefficaces en cas de déformations majeures et irréductibles. Il est conseillé de les utiliser durant la nuit et si possible quelques heures dans la journée, notamment au moment des poussées. Des orthèses de correction et des appareillages de travail sont utilisés pour réduire les déformations des doigts en boutonnière, ainsi que des attelles pour la rééducation du col de cygne. Des orthèses plantaires sont réalisées mais elles n'évitent pas les déformations de l'avant ou de l'arrière pied.

Les techniques d'aide à la marche ou au déplacement sont recommandées lorsque la marche devient douloureuse ou difficile. Elles permettent d'améliorer l'autonomie fonctionnelle des patients, de faciliter leurs déplacements et de réduire leur sédentarité.

f. Rééducation

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Cette rééducation doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos. La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Avec l'avènement de nouveaux médicaments, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais elle reste néanmoins très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie.

g. Prise en charge sociale et professionnelle

Concernant les stratégies sociale et professionnelle, la HAS³⁵ recommande de :

- solliciter le médecin du travail dès que la PR entraîne une répercussion notable et durable dans la vie professionnelle du patient ;
- conseiller au patient de solliciter une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé dès qu'il n'est plus en mesure d'assurer son emploi ou d'y postuler sans aménagement des horaires ou du poste de travail.

Programmer un entretien avec un assistant de service social :

- lorsque la situation sociale du patient est précaire ou difficile, en particulier en cas d'absence de couverture complémentaire ;
- en cas d'arrêt de travail d'une durée prévisible de plus de 3 mois ;
- en cas de demande de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé, mise en invalidité ou retraite anticipée ;
- en cas de gêne durable pour effectuer les actes de la vie quotidienne.

L'ensemble des interventions non médicamenteuses est présenté dans le Tableau 4 ci-dessous.

³⁵ HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspect thérapeutiques hors médicaments et chirurgie – aspects médico-sociaux et organisationnels. 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_pr_non_med_071018.pdf

Tableau 4 : indications des interventions non médicamenteuses en fonction des objectifs thérapeutiques.

Traitements non médicamenteux	Interventions à visée antalgique	Interventions à visée articulaire	Interventions à visée musculaire	Interventions à visée fonctionnelle	Interventions à visée éducative	Interventions à visée psychologique	Interventions à visée sociale et professionnelle	Interventions visant d'autres objectifs
Recommandé à tous les patients ¹	-	Auto-programme d'exercices (mains++) ^C	Activités aérobies ^B Auto-programme d'exercices ^{AP}	Activités aérobies ^B	Information ^{AP} Éducation thérapeutique (protection articulaire++) ^B	Évaluation état psychologique ^{AP}	Demande de 100 % (selon critères ALD ⁵) ^{AP}	Transmission des coordonnées d'associations de patients ^{AP}
Recommandé en fonction de l'évaluation clinique, sociale ou professionnelle	Orthèses ^C Pédicurie-podologie y compris chaussage ^{AP}	Techniques de gain d'amplitudes ³ y compris en balnéothérapie ^{AP} Orthèses ^C Pédicurie-podologie ^{AP}	Renforcement musculaire dynamique ou/et isométrique ^B Adaptation des activités aérobies en charge ou en décharge ^B , y compris en balnéothérapie ^C	Adaptation des activités aérobies ^B Ergothérapie ^{AP} Orthèses ^C Programmes MK ⁴ globaux ^C Pédicurie-podologie ^{AP} Aides techniques ^C Aménagement de l'environnement ^{AP}	-	Intervention psychologique ^{AP} (psycho-dynamique ou cognitivo-comportementale)	Entretien avec assistante sociale, médecin du travail ^{AP} Aménagement des conditions de travail ^{AP} Mesures de protection sociale ^{AP}	Diététique ^{AP}
Traitement adjuvant éventuel ²	Balnéothérapie ^C Massage ^{AP} Physiothérapie ^{AP} Acupuncture ^{AP}	Massage ^{AP} Physiothérapie ^{AP} Postures ^{AP}	-	Cure thermale ^C	-	-	-	-

¹ Gradation des recommandations : ^A : grade A ; ^B : grade B ; ^C : grade C ; ^{AP} : accord professionnel.

² Traitement adjuvant : traitement associé au traitement recommandé, médicamenteux ou non, en cas d'insuffisance, d'échec ou d'intolérance de ce dernier, ou lorsqu'il facilite la mise en œuvre du traitement recommandé.

³ Techniques de gain d'amplitudes : autopostures, mobilisations actives aidées, mobilisations passives ; postures si échec des précédentes.

⁴ MK : masso-kinésithérapie.

⁵ ALD : affection de longue durée.

Source : HAS : Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie – aspects médico-sociaux et organisationnels

3. Suivi de la PR

Il est recommandé de suivre régulièrement l'activité de la maladie afin d'adapter, si besoin, la stratégie thérapeutique. La HAS²¹ recommande ainsi de recueillir les éléments suivants :

- NAG et NAD ;
- L'échelle visuelle analogique (EVA) globale de l'activité par le patient, la durée de la raideur matinale et l'intensité de la douleur ;
- L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le médecin ;
- Les paramètres biologiques VS et CRP ;
- Le calcul du DAS 28 (voir Annexe B: DAS 28). Les scores SDAI et CDAI peuvent également être utilisés (voir Annexe F : scores SDAI et CDAI).

Par ailleurs, les manifestations extra-articulaires, signe d'aggravation de la maladie, doivent être régulièrement recherchées. Les facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, dyslipidémie, HTA, diabète, obésité) doivent être systématiquement et régulièrement recherchés et corrigés si possible compte tenu de la fréquence de la morbidité cardio-vasculaire chez les malades atteints de PR.

L'efficacité thérapeutique doit être mesurée en utilisant le DAS 28.

L'activité de la maladie doit être suivi en phase d'état jusqu'au contrôle de la maladie, c'est-à-dire jusqu'à une PR de faible activité, tous les 3 à 6 mois lorsque la maladie est stabilisée et tous les mois en cas de poussée évolutive ou de modification du traitement de fond. De la même manière, la progression radiologique doit être évaluée tous les 6 mois la première année, puis au minimum tous les ans pendant les 3 à 5 premières années et en cas de changement de stratégie thérapeutique, puis de manière plus espacée. Enfin, un bilan du retentissement du handicap fonctionnel peut être évalué à raison d'une fois par an.

4. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Une approche pluridisciplinaire avec l'intervention de plusieurs professionnels de santé est depuis longtemps recommandée afin de permettre une prise en charge globale du patient polyarthritique. Cependant, la place du pharmacien n'est nullement évoquée dans les recommandations de la HAS^{21,30,35} et très peu d'auteurs se sont intéressés à cette problématique. Pourtant, le pharmacien a un rôle important à jouer dans cette prise en charge notamment de par sa disponibilité, sa proximité et ses connaissances des traitements médicamenteux ou non. De plus, outre sa responsabilité dans la validation des ordonnances, le pharmacien doit également s'assurer de la bonne compréhension des malades vis-à-vis de leurs traitements et participe donc à l'éducation thérapeutique. Dans le cas de malades chroniques, comme les patients polyarthritiques, son rôle d'écoute, d'information, d'éducation, de conseil et d'accompagnement des patients devient particulièrement important.

A l'aide de questionnaires destinés aux patients et aux pharmaciens d'officine, une étude française de 2008 a étudié la place qu'occupait le pharmacien dans la prise en charge de la PR et les attentes que nourrissaient les patients auprès de ce dernier³⁶. En dépit de nombreux biais de sélection des patients, les résultats obtenus donnent néanmoins un aperçu intéressant de la problématique.

Sur les 72 pharmaciens ayant répondu à cette enquête, la très grande majorité d'entre eux a estimé devoir jouer un rôle dans la dispensation des médicaments, dans la mise à disposition de matériel médical, dans l'éducation thérapeutique et dans le soutien moral du patient. Ils étaient en revanche moins de la moitié à considérer que l'éducation du patient sur sa maladie et l'orientation de ces derniers vers les associations de malades étaient des tâches que le pharmacien devait assurer. La problématique de la formation initiale universitaire était également soulignée dans cette étude puisque 70% des pharmaciens interrogés ont jugés leur formation initiale insuffisante ou très insuffisante. De même, seulement 37% des pharmaciens

³⁶ Landry G, Nerich V, Woronoff AS, et al. Evaluation de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde. Journal de Pharmacie Clinique. 2008. 28 (1) : 47-52

ont bénéficié d'une formation continue alors que 90% d'entre eux estimaient qu'une remise à niveau de leurs connaissances était nécessaire. Concernant leur niveau de connaissance des traitements médicamenteux, les résultats d'une autoévaluation proposée aux pharmaciens ont montré que près de 88% d'entre eux le jugeait bon voire très bon. En revanche, 70% ont estimé que leur niveau de connaissance était faible ou très faible s'agissant des biothérapies.

Les 135 patients interrogés étaient globalement satisfaits (53%) ou très satisfaits (42%) de leur pharmacien mais ils ne le plaçaient qu'en troisième position (à 26%) pour une demande d'information relative aux traitements médicamenteux derrière les médecins spécialistes (à 83%) et les généralistes (à 46%). Le pharmacien d'officine se plaçait en revanche comme l'interlocuteur privilégié des patients sur les sujets relatifs aux traitements non médicamenteux (36%), au matériel médical (36%), à la diététique/phytothérapie (35%) et à l'homéopathie/acupuncture (24%). Les principales attentes des patients vis-à-vis de leur pharmacien ont été identifiées, par ordre d'importance, comme étant : mettre à disposition de documentation sur la PR (48%) ; livrer à domicile lorsque le patient est dans l'incapacité de se déplacer (46%) ; proposer du matériel médical spécifique (43%) ; faire connaître les associations de malades (42%) ; adapter l'officine à l'accueil des personnes handicapées (36%) ; s'impliquer davantage dans la prise en charge des patients polyarthritiques (32%) ; donner plus de conseils (27%) ; être plus à l'écoute des patients (21%) ; être plus disponible (7%).

Le pharmacien d'officine apparaît donc comme un interlocuteur apprécié ayant toute sa place dans la prise en charge pluridisciplinaire de la PR. Même si toutefois il n'est pas encore pleinement intégré dans cette pluridisciplinarité, ses conseils en matière de traitements non médicamenteux sont particulièrement appréciés des patients et permettent de compléter efficacement la prise en charge médicale. Par ailleurs, avec les récentes avancées thérapeutiques comme les biothérapies, le pharmacien doit pouvoir actualiser régulièrement ses connaissances afin de pouvoir renseigner efficacement les patients sur des traitements lourds et parfois source d'inquiétudes.

Impacts socio-économiques de la polyarthrite rhumatoïde et des biothérapies

1. Le contexte réglementaire lié à la polyarthrite rhumatoïde

a. Définitions

1. Les maladies chroniques évolutives

Les maladies chroniques évolutives font couramment partie de ce que l'on nomme les maladies chroniques. Plusieurs définitions sont disponibles mais toutes reposent sur le caractère évolutif de ces maladies nécessitant une prise en charge médicale de longue durée. Ainsi, une maladie chronique est définie, selon l'OMS, comme « *un problème de santé qui nécessite une prise en charge sur une période de plusieurs années ou plusieurs décennies* »³⁷ et selon la HAS, qui a retenu la définition proposée par la Banque de données en santé publique (BDSP), « *une maladie qui évolue à long terme, souvent associée à une invalidité ou à la menace de complications sérieuses, et susceptible de réduire la qualité de vie du patient* »³⁸.

Ces définitions regroupent des maladies très diverses comme des maladies transmissibles et non transmissibles, certaines maladies mentales et des altérations anatomiques et fonctionnelles. Le sida, le diabète, le cancer, certaines hépatites, la sclérose en plaque, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, l'asthme ou encore la polyarthrite rhumatoïde sont des exemples de maladies chroniques évolutives.

Selon l'Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (ANACT), 15 millions de personnes seraient atteintes de maladies chroniques évolutives, soit près de 20% de la population française. Ces maladies se déclareraient, dans près de la moitié des cas, chez des personnes toujours en activité professionnelle. Ainsi, on estime actuellement que les maladies chroniques évolutives touchent un salarié sur cinq³⁹.

³⁷ OMS. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>.

³⁸ Glossaire multilingue de la Banque de données en santé publique. Disponible sur : <http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>

³⁹ Ministère de la Santé. Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Avril 2007.

2. Affections longues durées

Certaines maladies chroniques peuvent être reconnues comme affection de longue durée (ALD) par l'Assurance maladie. Selon l'article L.322-3 du code de la sécurité sociale, les ALD sont des affections « *comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse* », ouvrant droit, pour ceux qui en sont atteints, à l'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire à une prise en charge intégrale de leurs frais de traitement, dans la limite du périmètre remboursable. Le dispositif des ALD fût instauré en 1945 et couvrait initialement quatre maladies (cancer, tuberculose, poliomyélite, maladie mentale). Aujourd'hui, environ 400 maladies regroupées dans 30 catégories sont concernées.

Ces ALD exonérantes sont soit :

- Les 30 affections inscrites sur la liste ALD 30 fixée par l'article D.322-1 du code de la sécurité sociale et actualisée par les décrets n°2011-77 du 19 janvier 2011 et n°2011-726 du 24 juin 2011. La PR évolutive grave est inscrite sur cette liste avec le code ALD n°22. A noter que le décret n° 2011-726 du 24 juin 2011 a retiré l'hypertension artérielle sévère (ALD 12) de la liste des ALD 30 à compter du 27 juin 2011. La liste ALD 30 est présentée dans l'Annexe H : liste ALD 30 ;
- Les affections dites « hors liste » (ALD 31) et répondant aux critères suivants : le malade est atteint soit d'une forme grave d'une maladie soit d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave et nécessitant un traitement d'une durée prévisible supérieure à six mois et particulièrement coûteux⁴⁰ ;
- Les polyopathologies (ALD 32), c'est à dire plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant nécessitant un traitement d'une durée prévisible supérieure à six mois et particulièrement coûteux⁴⁰.

Selon les données du SNIIRAM chaîné au PMSI disponibles sur le site internet de l'Assurance Maladie, au 31 décembre 2012 près de 9,5 millions de personnes du Régime général

⁴⁰ Article R.322-6 du code de la sécurité sociale, créé par décret n° 2008-1440 du 22 décembre 2008 publié au JO du 30 décembre 2008.

bénéficiaient de l'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD 30, 31 ou 32⁴¹. Parmi elles, 200 774 étaient atteintes de PR évolutive grave.

Toutes les ALD n'engendrent pas d'exonération du ticket modérateur. Les ALD non exonérantes sont définies par l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale. Il s'agit d'affections qui nécessitent une interruption de travail ou des soins continus d'une durée prévisible égale ou supérieure à six mois mais qui n'ouvrent pas droit à l'exonération du ticket modérateur.

b. Cadre législatif relatif aux maladies chroniques

L'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques a été considérée comme une priorité par l'OMS en 2005⁴². Cette priorité s'est traduite en France dans la loi de santé publique du 9 août 2004⁴³ dans laquelle ont été définis 100 objectifs quantifiés à atteindre à l'horizon 2009. Parmi les 49 objectifs qui concernaient les maladies chroniques, un était spécifique à la PR et visait à « *réduire les limitations fonctionnelles et les incapacités induites par la polyarthrite rhumatoïde* ». Toutefois, comme le souligne le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) d'avril 2010⁴⁴, aucun outil ou support d'enquête n'est actuellement en mesure d'évaluer l'objectif de résultats voulu dans la loi. Le plan 2007-2011 sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques fait également partie des dispositions de la loi de santé publique.

La loi du 13 août 2004⁴⁵ portant sur la réforme de l'assurance maladie, instaure la coordination et l'organisation du parcours de soins personnalisé pour les maladies chroniques, avec la mise en place du dispositif du médecin traitant et du dossier médical personnel.

⁴¹Données disponibles sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>

⁴² OMS. Former les personnels de santé du XXI^e siècle. Le défi des maladies chroniques. 2005. Disponible sur http://www.who.int/chp/knowledge/publications/workforce_report_fre.pdf. Consulté le 28 avril 2013.

⁴³ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

⁴⁴ HCSP. Objectifs de santé publique ; Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Avril 2010. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=132>. Consulté le 3 mai 2013.

⁴⁵ Loi n°2004-811 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie.



Enfin, la loi du 11 février 2005⁴⁶ intègre dans la définition du handicap les maladies chroniques du fait de leur caractère invalidant. En effet, selon l'article L.114 de cette loi, un handicap est défini comme « *toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant* ». Cette loi instaure également le principe de "compensation" qui permet aux travailleurs handicapés d'être sur un pied d'égalité sur le marché du travail, de même qu'une fois en poste. La compensation passe aussi bien par des adaptations techniques du poste (amélioration des accès, changements de machine ou d'outillage...), que par la formation, l'accompagnement ou encore l'aménagement des horaires. En outre, cette loi a permis la mise en place des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) créant ainsi les conditions d'une prise en charge de proximité des malades chroniques.

Les salariés atteints d'une PR sont dorénavant reconnus comme travailleurs handicapés et par conséquent, la loi du 10 juillet 1987⁴⁷ s'applique aux entreprises les employant. Cette loi stipule, entre autre, que « *tout employeur occupant au moins vingt salariés est tenu d'employer, à temps plein ou à temps partiel, [des travailleurs handicapés] dans la proportion de 6 p. 100 de l'effectif total des salariés* ». Cette obligation d'emploi a été renforcée par la loi du 11 février 2005⁴⁶ qui augmente le montant de la contribution annuelle à l'Association de gestion de fonds pour l'insertion des personnes handicapées (AGEFIPH) en cas de non-respect du quota de 6% de travailleurs handicapés. De plus, elle étend au secteur public le principe de contribution et créé le Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique (FIPHFP).

Au niveau européen, et afin d'agir face à la crise économique et ses effets délétères sur la croissance et le développement social, la Commission européenne donnait le coup d'envoi de

⁴⁶ Loi n°2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.

⁴⁷ Loi n°87-517 du 10 juillet 1987 en faveur de l'emploi des travailleurs handicapés.

la stratégie Europe 2020⁴⁸ en mars 2010. Un des objectifs de cette stratégie consiste à faire en sorte que « sur l'ensemble de l'Union Européenne, 75% de la population âgée de 20 à 64 ans ait un emploi » à l'horizon 2020. Or « 23,5% de la population active des 27 Etats membres européens ont déclaré souffrir d'une maladie chronique et 19% ont fait état de problèmes de santé de longue date »⁴⁹.

2. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie complexe aux multiples conséquences

De part sa physiopathologie, la PR peut conduire à un handicap fonctionnel résultant de la destruction progressive du cartilage et des articulations. Mais, tout comme une majorité de maladies chroniques, la PR peut également être à l'origine d'un handicap « invisible » se caractérisant surtout par une grande fatigue et des douleurs contraignantes. Toutes ces altérations peuvent entraîner des retentissements à la fois personnels et professionnels.

D'après l'étude ECO-PR⁵⁰ réalisée en 2005, sur les 1487 patients suivis, 97% ont déclaré souffrir de douleurs modérées ou sévères. Même si ces douleurs ne se font pas ressentir tout au long de la journée, on comprend aisément les conséquences tant psychologiques que pratiques qu'elles peuvent avoir. Aux douleurs, s'ajoutent les difficultés à réaliser les tâches quotidiennes ainsi que les déplacements, problèmes touchant respectivement 75% et 66% des patients de l'étude. Les deux tiers de l'échantillon se sont également déclarés anxieux avec toutes les répercussions que cela peut avoir tant au niveau personnel que professionnel. Il ressort de cette étude que les facteurs ayant le plus d'impacts négatifs sur la vie quotidienne sont dans l'ordre : la fatigue (pour 81% des patients), la douleur (76%), l'incertitude concernant l'évolution de la maladie (59%), les altérations physiques (53%) et l'incapacité à réaliser certaines activités (50%).

⁴⁸ Commission européenne. Europe 2020 : une stratégie pour une croissance intelligente, durable et inclusive. 2010. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:2020:FIN:EN:PDF>

⁴⁹ The European Network for Workplace Health Promotion (ENWHP). PH work: promoting healthy work for people with chronic illness. 9th Initiative (2011-2013). 2013. Disponible sur : www.enwhp.org/enwhp-initiatives/9th-initiatives-ph-work.html

⁵⁰ Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B et al. Disease status, costs and quality of life of patients with RA in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spin*. 2008; 75: 408-415.

a. Comment évaluer l'impact de la PR sur la santé ?

La PR a un impact important sur la qualité de vie des patients et mesurer cet impact est primordial pour analyser et comprendre les conséquences socio-économiques de cette maladie et de ses traitements.

L'OMS a historiquement classé l'impact d'une maladie sur la santé en trois niveaux : la déficience (*impairment*), l'invalidité (*disability*) et le handicap (*handicap*). La déficience était définie comme « toute perte ou anormalité d'une structure ou d'une fonction anatomique ou psychologique », l'invalidité comme « toute réduction ou absence (résultant d'une déficience) de la capacité à effectuer une activité de la manière ou dans les limites considérées comme normales pour un être humain » et le handicap comme « le désavantage résultant d'une déficience ou d'une invalidité et limitant ou interdisant l'accomplissement d'activités considérées comme normales pour l'âge, le sexe et selon les facteurs culturels d'un individu »⁵¹. Cette classification a depuis 2001 été remplacée par l'*International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF)⁵² aussi appelée en français Classification Internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF). La CIF affine la classification précédente en abordant l'invalidité comme une interaction entre les potentialités d'un individu et son environnement ainsi qu'en précisant le rôle des facteurs environnementaux.

La CIF utilise quatre composantes pour caractériser un problème de santé :

- 1) Les fonctions organiques (fonctions physiologiques des systèmes organiques, y compris les fonctions psychologiques) et les structures anatomiques ;
- 2) Les activités (l'exécution d'une tâche par une personne) et participations (les implications d'une personne dans une situation de vie réelle) ;
- 3) Les facteurs environnementaux (l'environnement physique, social et attitudinal dans lequel les gens vivent et mènent leur vie) ;

⁵¹ Organisation Mondiale de la Santé. Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. Genève. 1980. (traduction).

⁵² <http://www.who.int/classifications/icf/en/>

4) Les facteurs personnels.

Les deux premières composantes définissent le fonctionnement et le handicap alors que les deux dernières caractérisent les facteurs contextuels. Ainsi, une déficience désigne un problème dans la fonction organique ou dans la structure anatomique, tel un écart ou une perte importante. Une limitation d'activité désigne une difficulté que rencontre une personne dans l'exécution de certaines activités. Une restriction de participation désigne un problème qu'une personne peut rencontrer en s'impliquant dans une situation de vie réelle. Une représentation schématique de la CIF est présentée dans la Figure 19 ci-dessous.

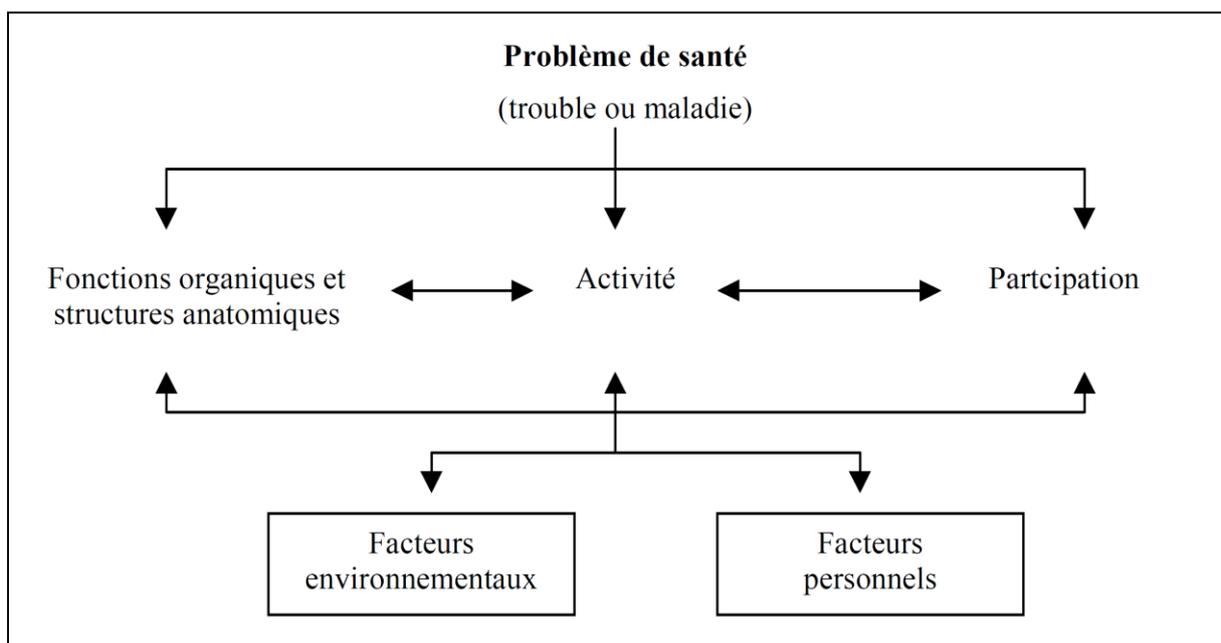


Figure 19 : Modèle du fonctionnement et du handicap issu de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'OMS.

Source : Organisation Mondiale de la Santé.

Cette classification CIF reste encore assez peu utilisée pour l'étude des maladies musculosquelettiques. Concernant son application à la PR, une étude britannique de 2005 a pris en compte l'impact de la maladie selon trois composantes très proches de celles de la CIF⁵³. La première, qui correspond aux conséquences physiques de la PR pour le patient

⁵³ Scott D L, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005. Vol. 19: No. 1. 117-136.

(douleur, fatigue, impact psychologique, dommages articulaires) se rapporte aux « fonctions organiques » et aux « structures anatomiques ». La seconde est le retentissement fonctionnel de la PR, ce qui correspond aux « activités » de l'OMS. Enfin, la troisième composante de l'étude se rapporte à l'impact de la maladie sur la société (coûts directs et indirects, retentissement professionnel), ce qui correspond aux « participations » et aux facteurs contextuels environnementaux et personnels. Le plan de cette sous-partie suit la même organisation.

Pour évaluer la qualité de vie globale des patients ou plus spécifiquement leur incapacité fonctionnelle, différentes méthodes existent. Ces instruments d'évaluation peuvent être génériques, et donc utilisés quelque soit la maladie dont souffre le patient, ou au contraire spécifiques à la PR ou aux autres maladies arthritiques. L'avantage des méthodes génériques est de pouvoir comparer plusieurs pathologies entre elles sur la base de facteurs communs alors que les méthodes spécifiques couvrent l'ensemble des facteurs propres à la maladie étudiée pouvant être cruciaux pour l'évaluation, comme la dextérité pour la PR. Les instruments génériques sont par ailleurs moins sensibles et donnent plus souvent lieu à des effets plancher ou plafond. Un bref aperçu de ces méthodes d'évaluation est présenté ci-dessous.

1. Méthodes évaluant le fardeau de la maladie

Les indicateurs synthétiques QALY (*quality-adjusted life years* ou années de vie ajustées sur la qualité) et DALY (*Disability Adjusted Life Years* ou année de vie ajusté sur l'incapacité) sont couramment utilisés pour évaluer le fardeau des maladies mais aussi pour évaluer et comparer, par le biais d'analyses coût-utilité et coût-efficacité, les interventions sanitaires et les traitements visant à les réduire. Le QALY est une mesure des années de vie en parfaite santé qui ont été gagnées alors que le DALY est une mesure des années de vie en parfaite santé qui ont été perdues.

L'indicateur QALY a été inventé dans les années 1970 et est devenu depuis le milieu des années 1990 un instrument standard internationalement reconnu. Le QALY est le produit arithmétique de l'espérance de vie combiné à une mesure de la qualité des années de vie restantes. Le résultat obtenu est défini par une valeur numérique allant de 0 (état

correspondant à la mort) à 1 (état de santé parfait). Certains états de santé peuvent cependant être synonymes d'incapacité majeure ou de douleurs sévères et considérés comme des états pires que la mort, on leur attribue alors des valeurs négatives. Une intervention qui permet de bénéficier d'une parfaite santé pendant une année supplémentaire, vaut un QALY. De même, une intervention qui permet de gagner deux années de vie supplémentaires dans un état de santé valant 0,5 vaut un QALY. Il est également possible de relier le coût de l'intervention aux QALY obtenus et d'obtenir ainsi un ratio coût-utilité dit incrémentiel, l'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), permettant une comparaison coût-utilité de plusieurs interventions.

L'indicateur DALY a été élaboré au début des années 1990 en vue de quantifier la charge de morbidité. Cet indicateur reflète, sur une période de temps donnée, la somme totale des années de vie en bonne santé perdues soit à cause d'une mortalité prématurée soit à cause d'une invalidité ou morbidité. Un DALY peut en quelque sorte être considéré comme une année de vie en bonne santé perdue. Ce concept, développé par l'OMS et la Banque Mondiale, permet d'évaluer de façon rationnelle, reproductible et comparable l'état de santé des populations. Même si le DALY n'est pas en accord avec l'ICF, qui lui ne s'adresse pas à une maladie donnée mais à une situation, il n'en reste pas moins un instrument très utilisé pour évaluer le fardeau d'une maladie.

Pour l'indicateur DALY, l'échelle utilisée pour mesurer l'état de santé est inversée avec 0 représentant un état de santé parfait et 1 représentant la mort. Des facteurs de pondération sont ajustés sur l'âge de manière à donner plus de poids aux premières années de l'âge adulte et moins à l'enfance et à la vieillesse. Un taux d'actualisation est également appliqué aux années de vie pondérées favorisant ainsi les bénéfices de santé immédiats au détriment des bénéfices plus lointains.

Ces deux indicateurs doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, les QALY peuvent manquer de sensibilité et être difficilement applicables aux maladies chroniques et aux traitements préventifs. De même, les chiffres relatifs à l'espérance de vie standard peuvent surestimer les DALY gagnés lorsque l'espérance de vie réelle est plus courte. Enfin, aucun de ces indicateurs ne permet de mesurer entièrement les effets collatéraux des

interventions comme les retentissements émotionnels ou psychologiques, l'impact sur les aidants et les familles ou les conséquences professionnelles.

En dépit de ces limites, ces indicateurs, en fournissant une mesure unique de la mortalité et de la morbidité, sont très largement utilisés à l'échelle internationale et peuvent participer à l'aide à la décision des décideurs publics afin de choisir des interventions sanitaires ou des traitements présentant le meilleur rapport coût-efficacité.

2. Méthodes évaluant l'incapacité fonctionnelle

a. Instruments génériques

Le **Short Form 36 Health Questionnaire**⁵⁴ (SF-36) est un test standardisé de mesure de la qualité de vie souvent utilisé dans les études d'économie de la santé comme une variable dans le calcul des QALY. Ce test comporte néanmoins des items se rapportant aux aptitudes et aux limitations physiques des patients. Il peut donc être utilisé afin d'évaluer l'incapacité fonctionnelle même s'il ne comporte pas d'item visant spécifiquement la PR.

D'autres tests généralistes existent pour évaluer l'incapacité fonctionnelle comme le **Sickness Impact Profile** ou le **Nottingham Health Profile**. Ces tests sont plus longuement détaillés dans la partie concernant les méthodes évaluant la qualité de vie.

b. Instruments spécifiques à la PR

Le **Stanford Health Assessment Questionnaire**⁵⁵ (HAQ) développé dans les années 80 est le test le plus communément utilisé dans la PR. Le HAQ est un outil spécifique permettant d'évaluer, sur la semaine écoulée, 8 domaines d'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits. Quatre types de réponses sont possibles notées de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire). Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 »

⁵⁴ <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>

⁵⁵ Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

correspond à une incapacité maximale. Le HAQ ne prend pas en compte l'aspect social ou psychologique de la PR.

Plusieurs variantes du test HAQ ont été développées. Le **Modified Health Assessment Questionnaire**⁵⁶ (MHAQ) comporte une seule question par domaine d'activité ce qui le rend plus facile à utiliser en pratique clinique. Toutefois, ce test donne des scores plus faibles que le HAQ classique notamment chez les patients ayant une maladie très active. Le **Multidimensional Health Assessment Questionnaire**⁵⁷ (MDHAQ) inclue des items comme la douleur, la fatigue, l'anxiété et la dépression ce qui permet d'éviter l'effet plafond du HAQ et du MHAQ chez les patients ayant une incapacité fonctionnelle limitée. Enfin une version révisée du HAQ, le **HAQ II**⁵⁸, ne contient que 10 items et semble être tout aussi fiable et valide que le HAQ tout en étant plus facile d'utilisation du fait du nombre limité de questions.

Pour résumer, plusieurs tests HAQ existent mais les scores obtenus par chacun d'eux ne peuvent être comparés les uns aux autres.

Une **échelle visuelle analogique** spécifique à l'incapacité fonctionnelle du patient polyarthritique a été proposée en 2005⁵⁹ (**Visual Analogue Scale-Function** ou VAS-F). L'objectif de cette échelle d'évaluation pondérée par le patient est de compléter les méthodes comportant plusieurs items citées plus haut. Comparée aux tests HAQ, cette échelle donne plus de scores élevés et moins de scores faibles. Cette EVA semble également corrélée avec les échelles visuelles analogiques spécifiques de la douleur ou de la fatigue. D'autres études sont néanmoins nécessaires afin de savoir si cette échelle a un potentiel exploitable en pratique clinique courante et en recherche.

⁵⁶ Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006. 45: 454-458.

⁵⁷ Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis and Rheumatism* 1999. 42: 2220-2230.

⁵⁸ Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis and Rheumatism*. 2004. 50: 3296-3305.

⁵⁹ Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Preliminary evaluation of a visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2005. 32: 1261-1266.

3. Méthodes évaluant la qualité de vie

La qualité de vie pour un patient donné, appelé en anglais *Health-Related Quality of Life* (HRQoL), peut se mesurer, là encore, soit avec des tests génériques soit avec des tests spécifiques de la PR. En fonction du type de score obtenu, il est également possible de classer ces instruments d'évaluation en deux catégories. On parle de profil lorsque l'on obtient un ensemble standardisé de scores et d'index d'utilité lorsque l'on obtient un score unique. L'utilité représente une valeur relative propre à un état de santé et est définie par une valeur numérique allant de 0 (mort) à 1 (état de santé parfait).

a. Instruments génériques : profils

Le **test SF-36**⁶⁰, également utilisé pour l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle, est un test largement employé pour évaluer la qualité de vie dont c'est sa fonction première. Ce questionnaire, rempli par le patient, est composé de 36 items répartis en 8 domaines évaluant les limitations d'activités physiques à cause de problèmes de santé, les limitations d'activités sociales à cause de problèmes physiques ou psychologiques, les limitations d'activités usuelles à cause de problèmes de santé d'ordre physique, la douleur corporelle, la santé mentale générale, les limitations d'activités usuelles à cause de problèmes psychologiques, la vitalité (énergie et fatigue) et la perception qu'a le patient de sa santé générale. Les scores obtenus dans chaque domaine peuvent être corrélés à une série de mesures spécifiques de la PR⁶¹. L'avantage qu'a ce test est d'inclure une échelle évaluant l'énergie et la fatigue, dimension importante à prendre en compte dans la qualité de vie des patients atteints de PR. Ce test reste néanmoins un test généraliste qui ne tient pas compte de l'âge ou du traitement suivi.

Le *Nottingham Health Profile* ou **Indicateur de santé perpétuel de Nottingham**⁶² (ISPN) permet de quantifier la perception des problèmes de santé sur le plan physique, émotionnel et social. Il se présente sous la forme d'un auto-questionnaire constitué de 38 items qui se

⁶⁰ Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992. 30: 473-483.

⁶¹ Birrell FN, Hassell AB, Jones PW et al. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clinical Rheumatology*. 2000. 19: 195-199.

⁶² <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=FRPS%2030>

regroupent selon six domaines distincts à savoir la douleur, la mobilité physique, le sommeil, l'énergie, les réactions émotionnelles et l'isolement social. Le patient répond par oui ou non aux différents items. L'inconvénient de ce format de réponse binaire est qu'il ne permet pas aux patients de nuancer leurs réponses, ce qui peut entraîner un effet plafond rendant difficile la détection de faibles variations individuelles.

Le **Sickness Impact Profile**⁶³ (SIP), auto-questionnaire développé dans les années 70, comporte 138 questions concernant 12 dimensions: sommeil et repos, alimentation, travail, tâches ménagères, loisirs et divertissements, ambulation, mobilité, soins personnels et gestes quotidiens, vie sociale, degré d'éveil, comportement émotionnel, communication⁶⁴.

b. Instruments génériques : index d'utilité

L'**EuroQol 5 Dimensions**⁶⁵ (EQ-5D) est un index d'utilité qui recouvre les domaines de la mobilité, de l'autonomie de la personne, des activités courantes, de la douleur/gêne et de l'anxiété/dépression. Le patient a 3 niveaux de réponses possibles dans chaque domaine : « aucun problème », « quelques problèmes ou problèmes modérés » et « problèmes extrême ». L'EQ-5D englobe donc 243 états de santé différents tout en étant extrêmement simple d'utilisation. Cet index d'utilité est très largement utilisé en médecine, notamment du fait de sa simplicité d'utilisation.

Le **Short Form-6 Dimensions**⁶⁶ (SF-6D) est une méthode dans laquelle certaines réponses des tests SF-36 et SF-12 peuvent être recalculé en index d'utilité. Ce test contient 6 domaines (limitations physiques, limitation de rôle, fonction sociale, douleur, santé mentale et vitalité) contenant 4 à 6 items chacun. Ce test permet de définir 9000 états de santé.

⁶³ Chwalow AJ, Lurie A, Bean K et al. A French version of the Sickness Impact Profile (SIP): stages in the cross cultural validation of a generic quality of life scale. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1992. 6(7):319-26.

⁶⁴ <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/157/?sequence=18>

⁶⁵ EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990. 16: 199-208.

⁶⁶ Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*. 2002. 21: 271-292.



Une comparaison de l'EQ-5D et du SF-6D chez les patients souffrant de polyarthrite débutante et se basant sur les résultats de la cohorte ESPOIR a été réalisée en 2010⁶⁷. Les résultats obtenus montrent que ces 2 instruments ne sont pas interchangeables et que leur concordance est modérée, particulièrement aux extrémités de l'échelle. En effet, quand l'état de santé du patient est mauvais, le score de l'EQ-5D est plus faible que celui de l'SF-6D et inversement lorsque le patient est en bonne santé. Les auteurs soulignent également que lorsque ces instruments sont utilisés dans les essais cliniques et les analyses coût-efficacité où les patients ont des polyarthrites très actives, le gain en utilité sera plus important avec l'EQ-5D et le rapport coût-utilité sera plus favorable.

Le système de classification **Health Utilities Index**⁶⁸ (HUI) a été développé dans les années 80. Trois versions existent mais seules les versions HUI2 et HUI3 sont actuellement utilisées. Le HUI2 comporte 7 dimensions (les sensations, la mobilité, les émotions, la cognition, les activités élémentaires, la douleur et la fertilité) alors que le HUI3 en comporte 8 (la vue, l'ouïe, l'élocution, la capacité à marcher, la capacité à utiliser ses mains ou ses doigts, la mémoire et la capacité à réfléchir, l'état psychologique et la douleur) qui sont décrites par 5 ou 6 niveaux. La combinaison des réponses données à chacune des dimensions permet de définir 24 000 états de santé différents pour le HUI2 et 972 000 pour le HUI3. Le HUI a été traduit et validé en France⁶⁹.

L'instrument finlandais **15D**⁷⁰ regroupe 15 domaines chacun proposant 5 niveau de réponse. Les 15 dimensions évaluées sont la mobilité, la vision, l'ouïe, la respiration, le sommeil, l'alimentation, l'élocution, les fonctions urinaires et intestinales, les activités courantes, les fonctions mentales, l'inconfort/douleur, la dépression, l'angoisse, la vitalité et l'activité sexuelle. Ce sont donc 515 états de santé qui peuvent être décrits par ce test.

⁶⁷ C. Gaujoux-Viala, A. Rat, F. Guillemin, et al. Comparaison de l'EQ-5D et du SF-6D chez les patients souffrant de polyarthrite débutante : résultats de la cohorte ESPOIR. Disponible sur : <http://sfr.larhumatologie.fr>

⁶⁸ Horsman J, Furlong W, Feeny D, et al. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003. 1: 54.

⁶⁹ Costet N, Le Galès C, Buron C, et al. French cross-cultural adaptation of the Health Utilities Indexes Mark 2 (HUI 2) and 3 (HUI 3) classification systems. *Quality of Life Research*. 1998. 7(3), 245-256.

⁷⁰ Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Annals of Medicine*. 2001. 33: 328-336.

c. Autres instruments génériques

D'autres instruments génériques, comme des échelles visuelles analogiques, sont disponibles afin d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de PR. Ainsi, une EVA destinée à évaluer la fatigue, la **VAS-fatigue**, permet au patient de transcrire sur l'échelle son niveau de fatigue qui sera alors convertit en un score allant de 0 à 100, 0 représentant une absence de fatigue et 100 des problèmes majeurs. Des études comparatives ont par ailleurs démontré que cette EVA était tout aussi efficace et fiable que d'autres méthodes d'évaluation de la fatigue tout en étant beaucoup plus simple d'utilisation⁷¹. L'usage de cet instrument reste toutefois relativement peu répandu.

L'EQ-VAS⁷², développée par le groupe EuroQol, permet au patient d'évaluer son propre état de santé sur une échelle allant de 0 (le pire état de santé possible) à 100 (la meilleure santé possible). Son utilisation peut être combinée à celle de l'EQ-5D.

d. Instruments spécifiques à la PR : profils

L'Arthritis Impact Measurement Scale⁷³ (AIMS) a été développée en 1980 afin de mesurer l'état de santé de patients polyarthritiques à l'aide de 7 items démographiques et 55 items concernant l'état de santé. La version révisée AIMS 2, traduite pour son usage en français sous le nom d'Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite Rhumatoïde (EMIR), est aujourd'hui largement utilisée. La version française est plus courte que la version anglo-saxonne et comporte 57 items répartis sur 12 dimensions (mobilité, marche, fonction de la main et des doigts, bras, soins personnels, tâches ménagères, douleur, travail, activités sociales, soutien de la famille et des amis, tension, humeur). Chaque item est mesuré sur une échelle en 5 points et pour chaque dimension, la moyenne des scores des items est normalisée de 0 (santé

⁷¹ Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *The Journal of Rheumatology*. 2004. 31: 1896-1902.

⁷² Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996. 37: 53-72.

⁷³ Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis and Rheumatism*. 1980. 23: 146-152.

parfaite) à 10 (détérioration maximale de la qualité de vie). Cette version, également appelée SF-AIMS 2, a été validée et son efficacité est équivalente à la version AIMS 2⁷⁴.

Enfin, le questionnaire *Rheumatoid Arthritis Quality of Life*⁷⁵ (RAQoL) est lui aussi un auto-questionnaire spécifique de la PR permettant la mesure de la qualité de vie des patients à partir de 30 énoncés concernant des besoins non satisfaits relatifs à des activités courantes. La réponse à chaque question est « oui » ou « non » et le score final est compris entre 0 et 30, plus ce score étant élevé moins bonne étant la qualité de vie. Ce questionnaire est rapide à compléter pour les patients.

b. Les conséquences physiques, psychologiques et sociétales de la polyarthrite rhumatoïde

1. Qualité de vie globale

Une équipe suédoise⁷⁶ a réalisé une revue de la littérature sur le fardeau de la PR en termes de morbidité et a comparé les résultats issus de nombreux pays. Les auteurs sont partis du constat que, dans la PR, les conséquences en termes de morbidité sont plus importantes qu'en termes de mortalité. En effet, les douleurs, la fatigue, le handicap fonctionnel, les états dépressifs, etc. sont des conséquences directes de la maladie et sont associées à une baisse de la qualité de vie générale des patients. Les résultats d'une étude de l'OMS de 2002⁷⁷, qui avait estimée pour plusieurs pays le nombre de DALY perdus à cause de la PR, sont cités. En Europe, la PR représentait 0,8% de l'ensemble des DALYs perdus et environ 0,1% de l'ensemble des décès, ce qui confirme l'importance de la morbidité par rapport à la mortalité dans cette maladie. Concernant la France, les chiffres étaient similaires à la moyenne européenne. Les auteurs ont par ailleurs montré que l'utilité moyenne mesurée chez les patients polyarthritiques était comprise entre 0,45 et 0,55 selon les études. Seule la sclérose

⁷⁴ Guillemin F, Coste J, Pouchot J et al. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. *Arthritis and Rheumatism*. 1997. 40: 1267-1274.

⁷⁵ de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP et al. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British Journal of Rheumatology*. 1997. 36: 878-883.

⁷⁶ Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *The European Journal of Health Economics*. 2008. 8 (Suppl 2):S49-S60.

⁷⁷ Organisation Mondiale de la Santé. 2002. WHO Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States. Disponible sur : <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>

en plaque avait un impact similaire en termes de qualité de vie, ce qui fait de la PR une des maladies les plus invalidantes.

2. Les douleurs

Les douleurs sont une des principales plaintes des patients atteints de PR et reflètent l'inflammation articulaire par hyperstimulation des voies nociceptives. Les thérapies actuellement utilisées dans la PR, comme les antalgiques, les anti-inflammatoires et les traitements de fond, soulagent la douleur. Son contrôle est d'ailleurs un gage de réussite de la stratégie thérapeutique utilisée. Cependant, la perception de la douleur est subjective et varie de façon relativement importante entre les patients pour un stimulus a priori similaire. Pour évaluer la douleur, plusieurs méthodes existent, mais la plus simple et la plus fiable reste l'évaluation subjective par une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 cm.

Afin d'analyser la corrélation entre la douleur ressentie et les paramètres cliniques, radiographiques et fonctionnels, une étude transversale⁷⁸ a été réalisée en 2002 sur 105 patients atteints de PR depuis moins de 3 ans (durée moyenne de la maladie de 15,9 mois). L'âge moyen des patients inclus était de 50,9 ans et 67% d'entre eux étaient des femmes. Aucun patient n'avait encore commencé un traitement de fond, la moitié d'entre eux prenait une dose journalière de 5 mg de prednisone et 70,9% étaient sous AINS.

La douleur ainsi que l'état de santé général du patient ont été évalués de manière subjective par l'EVA. L'incapacité fonctionnelle a été évaluée par le HAQ. Les autres variables cliniques étudiées étaient le nombre d'articulations gonflées et douloureuses, la durée des raideurs matinales et les données biologiques de VS, CRP ainsi que le titre en facteur rhumatoïde. Des examens radiographiques ont permis d'évaluer les dommages articulaires selon le score de Larsen-Dale.

Après calcul des coefficients de corrélation de Spearman, il apparaît que la douleur évaluée par l'EVA dans une PR précoce est significativement corrélée avec le HAQ, les paramètres biologiques (VS et CRP) et l'évaluation par le patient de son état de santé général. Les auteurs

⁷⁸ Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B et al. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2002. 19; 3:18.

ont également observé une forte corrélation entre la douleur et la durée des raideurs matinales. A l'inverse, aucune corrélation n'a été établie entre la douleur et le nombre d'articulations gonflées et douloureuses, le titre de facteur rhumatoïde ou les variables démographiques comme l'âge, le sexe ou la durée de la maladie.

Les auteurs soulignent néanmoins que seuls des patients atteints de PR précoce ont été étudiés ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélation entre la douleur et certaines variables comme les dégradations articulaires observées par radiographie. En effet, à un stade plus avancé de la maladie, les dommages articulaires conduisent à des atteintes fonctionnelles graves qui peuvent également être corrélées avec la douleur. De plus, les facteurs psychologiques n'ont pas été pris en compte dans cette étude bien qu'ils puissent expliquer la part de subjectivité dans le ressenti des douleurs. En conclusion, dans le stade précoce de la maladie, la douleur semble plus refléter l'incapacité fonctionnelle du patient que les paramètres cliniques ou les destructions articulaires.

3. La fatigue

Au même titre que la douleur, la fatigue apparaît comme un facteur majeur de détérioration de la qualité de vie des malades atteints de PR^{50,79}. Mais la fatigue n'a pas seulement un impact physique, elle retentit également sur le bien être psychologique et social. Contrairement à une fatigue « normale » transitoire, les patients souffrant de PR décrivent leur fatigue comme étant un état de lassitude générale et de pesanteur qui perdure même après des phases de repos. Les auteurs utilisent le terme de fatigue « centrale » pour différencier cet épuisement généralisé de la fatigue « périphérique » musculaire survenant après un effort inhabituel⁸⁰. Assez peu de données existent sur l'impact des traitements actuellement utilisés sur la fatigue mais les anti-TNF alpha, et dans une moindre mesure le méthotrexate et le léflunomide, semblent la réduire efficacement sans que l'on ne connaisse réellement leur mécanisme d'action sur ce symptôme. Il apparaît toutefois clairement que l'activité de la maladie et l'état de fatigue soient étroitement liées. En complément de l'approche pharmacologique, des

⁷⁹ F. Wolfe, D.J. Hawley, K. Wilson. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *Journal of Rheumatology*. 1996; 23. 1407–1417

⁸⁰ M.-A. Mayoux-Benhamou. Fatigue et polyarthrite rhumatoïde. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006. Volume 49, Issue 6: 301-304.

méthodes non médicamenteuses comme certaines stratégies comportementales («*self-management* » ou « *self-efficacy* ») permettent également aux patients de s'adapter ou de faire face à la fatigue⁸¹. La prise de conscience récente de l'importance et de la pertinence de ce symptôme comme critère d'évaluation de la PR⁸², devrait conduire à une amélioration de la prise en charge de la fatigue dans la pratique médicale courante.

L'étude longitudinale EURIDISS⁸³ avait pour objectif d'étudier la qualité de vie de patients polyarthritiques dans les premières années suivant le diagnostic et de la rapporter à des variables physiques mesurables comme la vitesse de sédimentation, le nombre d'articulations douloureuses, la fatigue et la douleur. Pour être inclus les patients devaient avoir entre 20 et 70 ans et être diagnostiqués selon les critères ACR 1987 depuis moins de 4 ans. Au total, 573 patients ont participé à cette étude (268 venaient des Pays-Bas, 216 de Norvège et 89 de France).

Il en ressort que sur les 3 premières années, la fatigue est le facteur le plus déterminant dans les aspects de qualité de vie tels que le bien-être psychosocial, le support social et l'état de santé général. Viennent ensuite la douleur, le nombre d'articulations douloureuses et loin derrière, la VS. En d'autres termes, les patients polyarthritiques déclarant souffrir de fatigue chronique étaient ceux dont la qualité de vie avait le plus diminué depuis le début de leur maladie.

4. Les conséquences psychologiques

L'impact psychologique de la maladie est assez largement étudié dans la littérature et les résultats montrent que la détérioration du bien-être psychologique des patients, avec

⁸¹ R.P. Riemsma, J.J. Rasker, E. Taal, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *British Journal of Rheumatology*. 1998. 37: 1042-1046.

⁸² J.R. Kirwan, M. Ahlmen, M. de Wit, et al. Progress since OMERACT 6 on including patient perspective in rheumatoid arthritis outcome assessment. *Journal of Rheumatology*. 2005. 32: 2246-2249

⁸³ Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis and Rheumatism*. 2001. 45(2):111-21.

notamment l'apparition d'états anxieux et dépressifs, se manifeste le plus souvent lors des poussées douloureuses de la maladie⁸⁴.

La proportion de patients polyarthritiques souffrant de dépression est estimée entre 13% et 20% selon les auteurs^{85,86,87}. Cependant, l'interaction entre PR et dépression est complexe. En effet, les symptômes physiques de la maladie, tels que la douleur ou la fatigue, ainsi que les répercussions sociales qu'ils engendrent, offrent un terrain propice à la survenue d'états dépressifs. Mais les auteurs s'accordent également sur la fréquence élevée du syndrome douloureux chez le patient déprimé⁸⁸. La dépression serait donc un symptôme de la douleur chronique et inversement la douleur serait un symptôme de la dépression. Un patient polyarthritique dépressif serait donc plus sensible à la douleur du fait de sa dépression.

Une étude australienne publiée en 2006 avait pour objectifs de confirmer la forte prévalence de la dépression parmi les patients polyarthritiques et d'en identifier les principaux facteurs prédictifs⁸⁹. L'échantillon était composé de 134 patients, dont 77% de femmes, âgés de 29 à 80 ans (âge moyen de 58,5 ans) et porteurs d'une PR depuis 6 mois à 47 ans (durée moyenne de 13,2 ans). Les trois quarts des patients étaient sans emploi ou retraités et 70% étaient mariés. Concernant les thérapies utilisées, 99% des patients étaient sous traitement de fond.

Les plus importants facteurs prédictifs de la dépression identifiés par les auteurs étaient une forte tension (mesurée par l'AIMS-Tension Subscale), une faible estime de soi, une prise de conscience de l'impact négatif de la maladie sur la vie quotidienne, la fatigue, la douleur, l'incapacité fonctionnelle, une attitude passive face aux conséquences de la maladie, une

⁸⁴ Nagyovaa I, Stewartb R E, Macejovac Z et al. The impact of pain on psychological well-being in rheumatoid arthritis: the mediating effects of self-esteem and adjustment to disease. *Patient Education and Counseling*. 2005. 58: 55-62.

⁸⁵ Covic T, Tyson G, Spencer D et al. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. 60: 469-476.

⁸⁶ Frank RG, Beck NC, Parker JC et al. Depression in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1988. 15:920-5.

⁸⁷Covic T, Adamson B, Spencer D, Howe G. A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis: a 12-month longitudinal study. *Rheumatology*. 2003. 42: 1287-94.

⁸⁸ Mc Williams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions : Results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004. 111:7-83.

⁸⁹ Covic T, Tyson G, Spencer D et al. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. 60(5): 469-76.

confiance relative dans l'efficacité et l'importance de la stratégie thérapeutique ainsi que la perception d'un manque de contrôle personnel sur la douleur. Les difficultés sociales engendrées par les retentissements physiques de la maladie, comme une diminution des relations sociales et des activités quotidiennes voire de l'activité professionnelle, sont également identifiées par les auteurs comme des facteurs fragilisant l'humeur et facilitant ainsi la survenue d'états dépressifs. Pour les auteurs, c'est donc bien l'association de facteurs physiques et psychologiques qui expliquerait la survenue fréquente d'états dépressifs chez les patients polyarthritiques. La nécessité d'une telle association est largement partagée dans la littérature⁹⁰.

Et si la PR a des conséquences d'ordre psychologique sur les patients, l'inverse est également vrai. C'est ce qu'a étudié une équipe hollandaise⁹¹ en évaluant l'impact du soutien social sur les niveaux de douleurs ressenties et sur l'incapacité fonctionnelle après 3 et 5 ans de suivi chez 78 patients atteints de PR précoce. Pour cela, les auteurs ont tenu compte des caractéristiques de personnalité, de l'état clinique, de l'utilisation de médicaments et du soutien social perçu. Le niveau de soutien social a été évalué de façon quantitative (taille du réseau social) et qualitative (possibilité pour le patient de partager ses émotions positives ou négatives, d'avoir un soutien face au stress et à la douleur, etc.). Après calcul des coefficients de corrélation de Pearson, les résultats ont montré qu'un faible niveau de soutien social perçu au moment du diagnostic est systématiquement associé à de plus fortes douleurs et à une plus grande incapacité fonctionnelle après 3 et 5 ans de suivis. Cette corrélation est indépendante des traits de personnalité, de l'état clinique et de l'utilisation de médicaments. Ces résultats suggèrent que l'environnement social, de par l'appui psychologique qu'il assure, a un impact durable sur les conséquences physiques dans la PR précoce.

5. Les conséquences fonctionnelles

Le handicap fonctionnel, conséquence physique directe de la PR et principalement lié à la destruction articulaire, peut être évalué par différents tests génériques (SF-36, NHP, SIP) ou

⁹⁰ Dickens C, Jackson J, Tomenson B et al. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*. 2003. 44: 209-215.

⁹¹ Evers AW, Kraaijaak FW, Geenen R et al. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behavior Research and Therapy*. 2003. 41: 1295-1310.

spécifiques à la PR (HAQ et ses variantes, EVA) décrits plus haut. Le HAQ reste le test le plus employé pour évaluer les conséquences fonctionnelles de la PR qu'elle soit précoce ou bien établie.

Plusieurs études européennes^{92,93,94,95,96} publiées entre 1999 et 2004 ont suivi pendant des durées d'au moins 5 ans des patients nouvellement diagnostiqués. Les cohortes comprenaient entre 132 et 916 patients et toutes ont utilisées le HAQ pour évaluer l'incapacité fonctionnelle.

Les HAQ mesurés à l'inclusion et après 3 et 5 ans de suivi montrent un profil en « J » avec une diminution du score de 0 à 3 ans suivie d'une augmentation progressive. Le HAQ moyen de l'ensemble des patients de ces 5 études était de 0,92 à l'inclusion, de 0,74 après 3 ans et de 0,83 après 5 ans. Ce profil était indépendant à la fois du degré d'incapacité fonctionnelle mesuré initialement, les scores initiaux du HAQ variant de 0,63 à 1,30 selon les études, mais également du sexe des patients, même si les femmes avaient des scores en moyenne plus élevés que les hommes.

Ce profil en « J » est à corrélérer avec les traitements engagés. En effet, lors de la mise en place des traitements symptomatiques et des traitements de fonds, les dégradations articulaires sont ralenties voire stoppées et l'incapacité fonctionnelle s'en trouve par conséquent réduite. Néanmoins, l'évolution classique de la maladie conduit à ce que les lésions articulaires ainsi que les autres manifestations cliniques de la maladie reprennent lentement leur progression.

⁹² Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001. 44 (9): 2009-17.

⁹³ Wiles N, Dunn G, Barrett E et al. Associations between demographic and disease-related variables and disability over the first five years of inflammatory polyarthritis: a longitudinal analysis using generalized estimating equations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000. 53 (10): 988-96.

⁹⁴ Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P et al. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2002. 46 (9): 2310-9.

⁹⁵ Combe B, Cantagrel A, Goupille P et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2003. 30 (11): 2344-9.

⁹⁶ Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis and Rheumatism*. 1999. 42 (9): 1854-60.

Dans une étude suédoise de 2003 ayant suivi 284 patients pendant 2 ans, il apparaît que la majeure partie de l'amélioration précoce du score HAQ survient dans les 12 premiers mois suivant le début du traitement⁹⁷.

Les lésions articulaires sont liées à l'incapacité fonctionnelle dans les PR avancées mais leur importance par rapport à d'autres facteurs dans la phase précoce de la maladie reste encore indéterminée. Plusieurs études prospectives longitudinales^{92,96,98,99}, incluant entre 63 et 238 patients, ont étudiées les relations entre l'incapacité fonctionnelle et les dommages radiologiques entre 1 et 3 ans après le diagnostic. Deux études ont trouvées des corrélations statistiquement significatives, bien que faibles, alors que les deux autres ont abouties au résultat contraire. Cela laisse suggérer que d'autres facteurs plus importants que la dégradation articulaire interviennent dans la survenue de l'incapacité fonctionnelle précoce.

6. Les conséquences sociétales

En plus des nombreuses conséquences physiques et psychologiques, la PR engendre des répercussions sur les activités sociales du patient, notamment ses activités professionnelles. D'évolution plus ou moins sévère, la PR peut ne pas être détectée par le médecin du travail lors de la visite médicale d'embauche ou lors des visites de reprise ou de pré-reprise après un arrêt de travail. Il appartient donc au salarié atteint de révéler ou non son handicap au médecin du travail. Concernant l'embauche, il en est de même avec l'employeur qui ne peut reprocher au salarié de lui avoir caché sa maladie ou de lui avoir menti sur son état de santé lors de l'entretien. Les difficultés que pose la révélation de la maladie étaient illustrées dans une étude canadienne publiée en 2004¹⁰⁰ où 22% des 492 salariés de la cohorte atteint de PR

⁹⁷ Hallert E, Thyberg I, Hass U et al. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2003. 62 (7):667-70.

⁹⁸ van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of Rheumatology*. 1994. 21 (3): 425-9.

⁹⁹ Cooper NJ, Mugford M, Symmons DP et al. Total costs and predictors of costs in individuals with early inflammatory polyarthritis: a community-based prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002. 41(7):767-74.

¹⁰⁰ Gignac M, Badley E, Lacaille D et al. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as means of adaptation. *Arthritis Rheumatology*. 2004. 51 (6) : 909-16.

ou d'arthrose avaient déclaré n'avoir rien dit de leur maladie à leur employeur par crainte de discrimination.

Les phases de douleurs ou de fatigue peuvent être problématiques lorsque le salarié malade choisit de ne pas révéler sa maladie s'exposant alors à une incompréhension voire à un rejet de la part de ses collègues et de son employeur. A l'inverse, un salarié atteint peut avoir tendance à se surinvestir dans son travail pour pallier à des retards ou pour éviter toute appréciation négative de la part de son entourage professionnel. Les conséquences pour le salarié de ce surinvestissement peuvent être une accumulation de fatigue supplémentaire voire une aggravation de son état de santé.

L'impact économique de la PR au sein de la population active est à prendre en compte notamment à cause des arrêts maladie, des départs en retraite anticipés ou des pensions d'invalidité que cette maladie peut engendrer. L'étude ECO-PR⁵⁰ citée précédemment a permis d'obtenir des données épidémiologiques personnelles et professionnelles de l'ensemble des participants, à savoir des patients volontaires de l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR). Ainsi, sur les 1487 personnes interrogées, l'âge moyen était de 62,7 ans, 83,5% des patients étaient des femmes et la maladie était déclarée depuis 18 ans en moyenne. Sur les 38% des patients âgés de moins de 60 ans, seulement 46,5% d'entre eux travaillaient tandis que 34% avaient bénéficié d'un départ en retraite anticipé du fait de leur maladie. Parmi les patients professionnellement actifs, seuls 60% d'entre eux travaillaient à temps plein. La quasi-totalité des autres malades justifiaient de leur temps partiel du fait de leur polyarthrite. Il est également intéressant de noter que 25% des malades actifs ont dû changer d'activité professionnelle à cause de la PR entraînant par la même une baisse de revenu estimée à environ 30%. Concernant les arrêts maladie, 28% des malades professionnellement actifs bénéficiaient d'un arrêt de courte durée, alors que 15% d'entre eux étaient en arrêt longue durée depuis 20 mois en moyenne au moment de l'enquête.

D'après les auteurs, une très forte corrélation existe entre l'aptitude au travail et le niveau de handicap fonctionnel, mesuré dans cette étude par le HAQ. Ainsi, pour les patients qui possédaient un HAQ inférieur à 1 (âge moyen de 49 ans), l'impact sur l'aptitude professionnelle semblait relativement limité avec 63% de malades actifs. Cela est proche de

la moyenne nationale du taux d'activité en 2005 qui était de 64% pour les femmes et 75% pour les hommes, avec respectivement 55% et 64 % pour les personnes de plus de 50 ans. Une nette diminution de l'aptitude professionnelle a été observée pour des scores de HAQ égal à 1 et 1,5 avec respectivement 49% et 24% de patients actifs. Puis, pour un HAQ égal ou supérieur à 2, la proportion d'actifs chute à 15%.

Le coût moyen annuel par patient des arrêts maladie de courte durée a été estimé à 380 € contre 643 € pour les arrêts de longue durée (plus de 3 mois). Les départs en retraite anticipés ainsi que les pensions d'invalidité représentaient en moyenne quant à eux, 4060 € par patient et par an.

Deux autres enquêtes, étudiant plus spécifiquement l'impact de la PR sur les conditions de travail et le revenu des patients ainsi que les coûts indirects associés à la maladie, ont été réalisées en France auprès de 1189 patients membres de l'Association Française des Polyarthritiques (AFP) en 2008^{101,102}. L'âge moyen de ces patients était 53,1 ans et 85,4% d'entre eux étaient des femmes. La durée moyenne de la maladie était de 14,1 ans. Parmi ces patients, 38,9% avaient un HAQ léger ($0 \leq \text{HAQ} < 1$), 48,1% un HAQ modéré ($1 \leq \text{HAQ} < 2$) et 13% un HAQ sévère ($2 \leq \text{HAQ} \leq 3$). A noter également que 63,5% d'entre eux possédaient une ou plusieurs co-morbidités parmi lesquelles ont été identifiés un mal de dos, d'autres maladies articulaires, de l'ostéoporose, de l'anxiété, de la dépression ou des troubles de la vision.

Alors qu'au moment du diagnostic 83,6% des patients étaient en activité professionnelle, ce taux n'était que de 49,9% au moment de l'enquête réalisée 14 ans plus tard, contre 56,0% de la population française générale ajustée sur l'âge et le sexe. La part des patients travaillant à temps partiel était également plus élevée que dans la population générale, 38,3% contre 28,4%. Parmi les personnes en activité ou ayant eu une activité, 67,5% ont estimé que leur maladie a eu un impact négatif sur leur vie professionnelle, 29,0% ont rapporté une

¹⁰¹ Fautrel B, Maravic M, Maurel F et al. Coûts indirects associés à la polyarthrite rhumatoïde et déterminants. 22^{ème} Congrès français de rhumatologie.2009. Disponible sur <http://sfr.larhumatologie.fr>

¹⁰² Fautrel B, Maravic M, Maurel F et al. Impact de la polyarthrite rhumatoïde sur les conditions de travail et le revenu des patients. 22^{ème} Congrès français de rhumatologie. 2009. Disponible sur http://sfr.larhumatologie.fr/moduleEventPublic/viewPresentation.phtml?about=rc%2F009%2F22esfrhuma%2Fposter%2F20091029-060247-1038%2F_container

discrimination de poste, 39,4% ont estimé que leur choix de carrière ont été impactés par la polyarthrite et 48,2% d'entre eux ont estimé que la maladie était à l'origine d'une perte de rémunération. Cette perte de revenus moyenne consécutive à la polyarthrite rhumatoïde a été évaluée à 600€ mensuels par les patients, perte qui n'était que partiellement compensée par les pensions d'invalidité ou aides reçues estimées quant à elles à 223€ par mois en moyenne.

Les résultats de l'étude traitant de l'impact de la PR sur la productivité sont également très intéressants pour comprendre l'intérêt d'une prise en charge la plus précoce possible. En effet, le pourcentage de temps de travail manqué (absentéisme) était de 8,2% et le pourcentage moyen d'altération sur l'efficacité au travail (présentéisme) de 22,6%. Ces proportions tendaient à augmenter avec le score HAQ. D'autre part, 32,7% ont déclaré être en invalidité partielle ou incomplète due à leur PR. Au moins un arrêt de travail a été déclaré au cours des 6 derniers mois précédents l'étude chez 45,3% des patients avec, en moyenne, une durée cumulée de 11,6 jours. Concernant le coût indirect annuel moyen, celui-ci a été estimé à 3210€ dont 74,4% sont associés aux pensions d'invalidité et 25,6% sont associés aux arrêts de travail. Les deux principaux facteurs de risque associés à des coûts indirects élevés ont été identifiés dans cette étude comme étant l'échec d'au moins une biothérapie (OR=4,808) et un score d'incapacité fonctionnelle élevé (score HAQ \geq 2 vs score HAQ < 1, OR=3,831). Au contraire, l'utilisation des biothérapies était prédictive d'un moindre coût indirect comparée aux autres traitements de fonds (DMARD vs biothérapies, OR=4,009). Un niveau d'éducation supérieur s'est également révélé protecteur (OR=0,571).

Des études similaires ont été réalisées à l'étranger et les constats sont les mêmes concernant les impacts économiques et professionnels de la polyarthrite rhumatoïde. Une étude finlandaise¹⁰³ de 2005 a ainsi montré que sur les 162 patients âgés de 18 à 65 ans et suivis pendant 5 ans, 120, soit 75%, ont eu recours à des arrêts de travail et à des reconnaissance d'invalidité à cause de la maladie (dont 82% de femmes et 61% d'hommes). La perte de productivité moyenne par patient a été évaluée à 7217€ (avec en moyenne pour les femmes

¹⁰³ Puolakka K, Kautiainen H, Pekurinen M et al. Monetary value of lost productivity over a five year follow up in early rheumatoid arthritis estimated on the basis of official register data on patients' sickness absence and gross income: experience from the FIN-RACo trial. *Ann Rheum dis.* 2006. Jul; 65(7):899-904.

et les hommes, respectivement 6477€ et 8443€) et a été corrélée avec la progression du nombre de lésions osseuses.

3. Conséquences économiques de la polyarthrite rhumatoïde

a. Contexte économique lié aux ALD

La PR est reconnue comme une ALD, il est donc intéressant de la situer dans ce contexte économique particulier. Près de 10 millions de personnes sont reconnues comme étant atteintes d'une ALD, ce qui représente environ 15% des assurés mais 60% du total des dépenses de l'Assurance maladie avec des remboursements en moyenne neuf fois plus élevés pour ces malades¹⁰⁴. Les données disponibles les plus récentes de l'Assurance maladie quant aux coûts liés aux ALD datent de 2009 et sont consultable en ligne¹⁰⁵. Les dépenses annuelles totales de l'Assurance maladie (soins de villes, hospitalisation privée et hospitalisation publique) pour les personnes atteintes d'une ALD exonérante étaient alors de 65,2 milliards d'euros dont 59,5 milliards d'euros pour les maladies faisant partie de la liste des ALD 30. Les données de l'Assurance Maladie représentent néanmoins davantage les tarifications (tarifs) que les coûts réels en situation. Les dépassements d'honoraires ne sont par exemple pas pris en compte dans les dépenses de consultations médicales.

Une analyse des dépenses de l'Assurance maladie sur la période 2005-2010 est détaillée dans un rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale¹⁰⁶. Sur la période étudiée, les dépenses ont augmenté en moyenne de 3,7% par an notamment à cause de la progression des dépenses remboursées aux assurés atteints d'une ALD. En effet, les dépenses liées aux ALD ont augmenté de 4,9% par an en moyenne contre 1,8% pour les autres dépenses sur la même période. Les raisons avancées pour expliquer cette évolution sont les effets combinés du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des pathologies

¹⁰⁴ Dourgnon P, Zeynep Or Z, Sorasith C. L'impact du dispositif des affections de longue durée (ALD) sur les inégalités de recours aux soins ambulatoires entre 1998 et 2008. Questions d'économie de la santé. Janvier 2013. n° 183.

¹⁰⁵ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php>

¹⁰⁶ Rapport à la Commission des comptes de la sécurité sociale. Septembre 2010. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss201009_fic-10-2.pdf

chroniques, mais aussi l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements de plus en plus onéreux comme les biothérapies.

Parmi les ALD, quatre groupes de pathologies concentrent près de 70% des dépenses. Ainsi, les pathologies cardiovasculaires concentrent à elles seules 25% des dépenses (à l'époque de l'étude, l'hypertension sévère était encore reconnue comme une ALD), les cancers 18%, les affections psychiatriques de longue durée (hors maladie d'Alzheimer) 15% et le diabète (type I et II) 12%. Les autres pathologies ont des coûts unitaires de soins parfois très élevés mais leur impact économique est plus limité du fait d'un plus faible nombre de patients concernés. Les dépenses sont également très concentrées au sein même des ALD avec, en 2004, 5% des patients représentant 42% des dépenses ALD.

Toujours dans ce même rapport, sur l'ensemble des pathologies ALD, les dépenses d'hospitalisation constituent le plus gros poste de dépenses avec 49% en 2010, devant les dépenses de soins de ville (40%) et les dépenses médico-sociales (10%). Cette contribution varie toutefois selon les pathologies. Ainsi, pour les maladies cardiovasculaires, l'hospitalisation a contribué à près de 55% de l'accroissement des dépenses du fait de l'augmentation importante du nombre d'actes nécessitant des interventions chirurgicales. En revanche, la dynamique des dépenses pour le cancer est essentiellement portée par les médicaments qui représentaient 35% de la croissance.

Concernant l'aspect démographique des patients en ALD, une publication de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé¹⁰⁴ (IRDES) précise que la proportion de personnes en ALD augmente avec l'âge et que les hommes sont légèrement majoritaires (52%). L'âge moyen des patients était de 62,8 ans en 2008 et 57% d'entre eux étaient retraités, les actifs occupés ne représentant que 18 % de la population en ALD contre 46% des personnes sans ALD. Les professions les plus représentées étaient les ouvriers, les agriculteurs et les artisans. Les personnes non scolarisées ou avec un niveau d'études équivalent ou inférieur à l'école primaire représentaient au moment de l'étude 52% de la population en ALD. Les personnes en ALD sont donc en général plus âgées et plus défavorisées que dans le reste de la population.

Les auteurs ont également mis en évidence une consommation de soins beaucoup plus importante chez les personnes en ALD que dans le reste de la population. Ainsi, en 2008, leur dépense moyenne ambulatoire était d'environ 3900 euros, soit cinq fois plus que les personnes sans ALD dont la dépense moyenne était d'environ 800 euros. Le même constat a été réalisé sur les dépenses de médicaments (1720 euros contre 220 euros), les dépenses de consultations médicales de généralistes et de spécialistes (600 euros contre 200 euros), les soins dentaires (150 euros contre 130 euros) et l'optique (80 euros contre 65 euros).

Et si la consommation de soins des patients en ALD est plus marquée, leur reste à charge l'est également malgré une meilleure couverture. Ce constat est surtout vrai pour la pharmacie où il est observé un reste à charge moyen de 140 euros contre 80 euros pour les personnes sans ALD. Le reste à charge des généralistes est en revanche plus élevé pour les personnes sans ALD. Du fait qu'elles cumulent souvent les pathologies, le reste à charge hors dépassements des personnes en ALD est en moyenne deux fois plus élevé que celui du reste de la population.

b. Dépenses liées à la polyarthrite rhumatoïde

1. Du point de vue de l'Assurance Maladie

Avec un peu plus de 930 millions d'euros (soins de ville, hospitalisations privée et publique), les dépenses totales de l'Assurance Maladie pour la PR en 2009 représentaient environ 1,4% des dépenses totales relatives aux ALD¹⁰⁵. Le total des dépenses annuelles moyennes par patient atteint de PR s'élevait à 6583 euros en 2009. Le premier poste de dépenses pour les patients polyarthritiques est représenté par les soins de ville à hauteur de 3982 euros en moyenne par an, suivi par les soins en hospitalisation publique (2185 euros) et privée (416 euros).

La dynamique des dépenses pour la PR est essentiellement portée par les médicaments. En effet, la pharmacie représente le premier poste de dépenses tous secteurs confondus avec 2320 euros en moyenne par an ce qui représente 35% des dépenses annuelles totales et 58% du total des dépenses de soins de ville. Viennent ensuite les dépenses relatives aux hospitalisations publiques et privées qui représentent respectivement 33% et 6% des dépenses totales. A côté de la pharmacie, les autres postes de dépenses des soins de ville sont les honoraires médicaux et dentaires (650 euros), les auxiliaires médicaux (417 euros), les

actes de biologie (211 euros), les dispositifs médicaux inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables, LPP, (177 euros) et les transports (176 euros).

Concernant les hospitalisations, les dépenses réalisées lors de séjours de moyenne et courte durée représentent respectivement 85% et 71% du total des dépenses d'hospitalisation publique et privée, soit 1853 et 297 euros. Les soins de suite et réadaptation (SSR) sont le deuxième poste de dépenses en hospitalisation et comptent pour 12% du total dans le public et 25% dans le privé. Enfin, les dépenses de psychiatrie s'élèvent à 62 euros en moyenne par an pour les hospitalisations publiques alors qu'elles sont inférieures à 10 euros dans le secteur privé. Les hospitalisations médico-sociales et de longue durée ne rentrent pas dans les données de l'Assurance Maladie.

La répartition des dépenses annuelles de l'Assurance Maladie est présentée dans la Figure 20 ci-dessous.

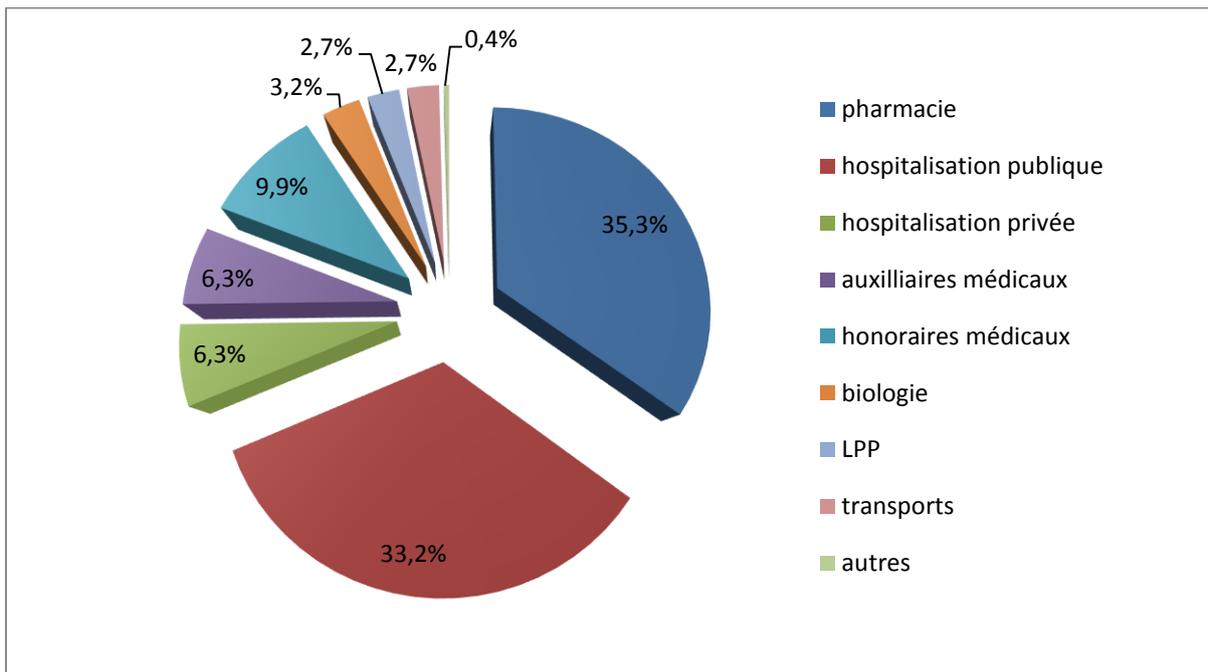


Figure 20 : Répartition des dépenses annuelles moyennes de l'Assurance Maladie pour la polyarthrite rhumatoïde en 2009.

2. Apports de la littérature

L'étude ECO-PR⁵⁰ précédemment citée est à ce jour l'étude française la plus exhaustive concernant les coûts et la qualité de vie relatifs à la PR. En incluant 1487 patients de l'ANDAR, cette étude apporte des résultats spécifiques à la population et au système de soins français. Les données démographiques personnelles et professionnelles ayant déjà été détaillées dans les parties précédentes, seules les résultats concernant les coûts relatifs à la PR seront présentés dans ce chapitre.

Les auteurs ont collectés les informations directement auprès des patients au cours d'un sondage entièrement anonyme réalisé par courrier. En parallèle des données démographiques usuelles, les patients devaient fournir des informations sur leur consommation de soins, les dépenses à leur charge telles que les médicaments sans ordonnance, les accessoires et appareils d'assistance fonctionnelle et les investissements divers comme les changements apportés à la voiture ou à l'habitation. Les besoins informels et la capacité de travail (changement de situation professionnelle, arrêts de travail de courte et longue durée et retraite anticipée) ont également été pris en compte. La douleur, la fatigue et l'activité de la maladie ont été évaluées par une EVA, la capacité fonctionnelle par le HAQ et la qualité de vie par l'EQ-5D.

Deux analyses ont été réalisées à partir des données recueillies. Une première tient compte de la perspective de la société où tous les coûts, indépendamment de leur survenue, sont inclus. La deuxième présente les dépenses propres de l'Assurance Maladie où les paiements des complémentaires de santé ont été exclus. La différence entre les deux n'est donc pas égale aux coûts supportés par les patients et leurs familles.

Les coûts médicaux directs comprenaient les hospitalisations, les soins infirmier à domicile et la rééducation, les consultations externes (consultations médicales, kinésithérapie, visites à domicile, paramédical), les analyses (biologiques, radiologiques, IRM) et les traitements médicamenteux. Les informations manquantes sur ces coûts représentaient environ 1% des différentes ressources. Les coûts non médicaux directs comprenaient l'appareillage et les investissements divers (maison, voiture), les services (aide à domicile et transports) et les aides familiales (soins informel). La moitié des patients ayant indiqués avoir utilisé une

ressource rentrant dans cette catégorie ont omis de détailler la dépense. Enfin, les coûts indirects, uniquement pris en compte pour les patients de moins de 60 ans, comprenaient les arrêts maladie de courte et longue durée ainsi que les départs en retraite anticipée et l'invalidité.

Les résultats de l'étude montrent que, du point de vue de la société, le principal coût est représenté par les coûts indirects (23,4%), suivi par les médicaments (20,3%), l'hospitalisation (20,1%) et les soins informels (15,6%). Du point de vue de l'Assurance Maladie, c'est l'hospitalisation qui représente le coût majeur (33,1%), suivi par les médicaments (26,3%) et les coûts indirects (19,8%). Le coût annuel moyen par patient a été estimé à 11 658 euros du point de vue de l'Assurance Maladie (coût médian de 4860 euros) et à près du double, soit 21 690 euros, du point de vue de la société (coût médian de 14 669 euros).

La répartition des dépenses du point de vue de la société est présentée dans la Figure 21 et du point de vue de l'Assurance Maladie dans la Figure 22.

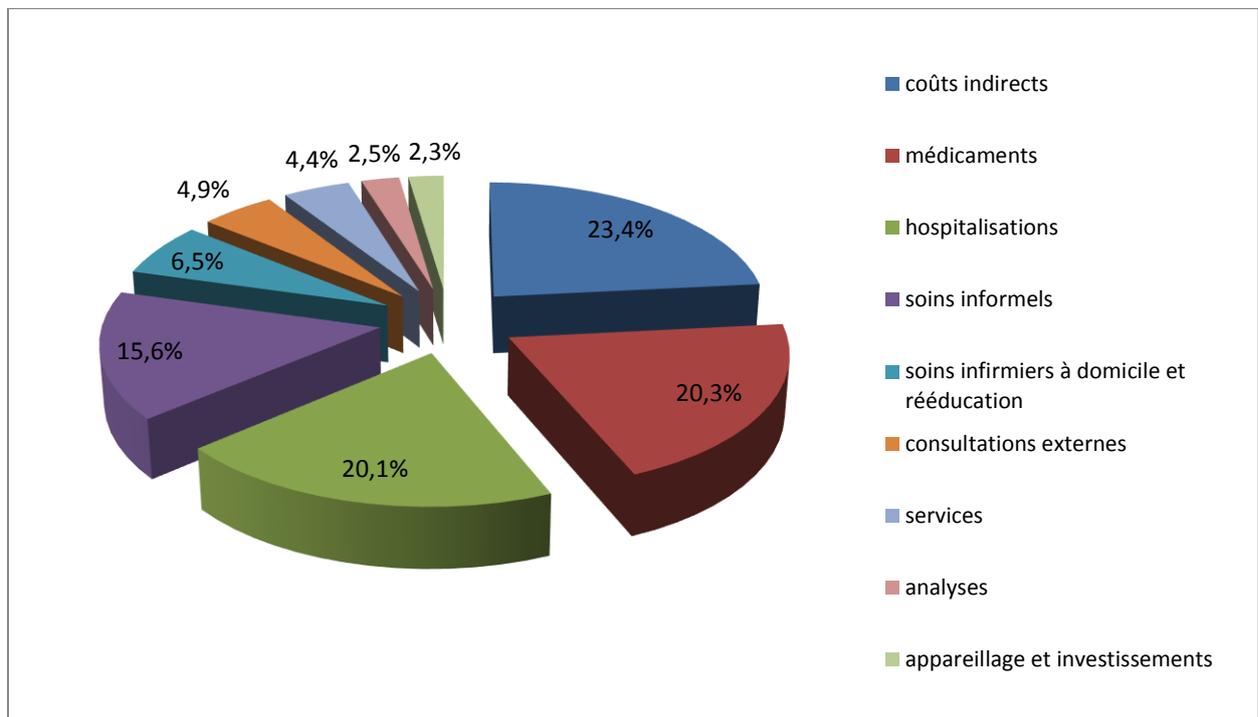


Figure 21 : Répartition des dépenses pour un patient polyarthritique du point de vue de la société. D'après Kobelt G *et al.*

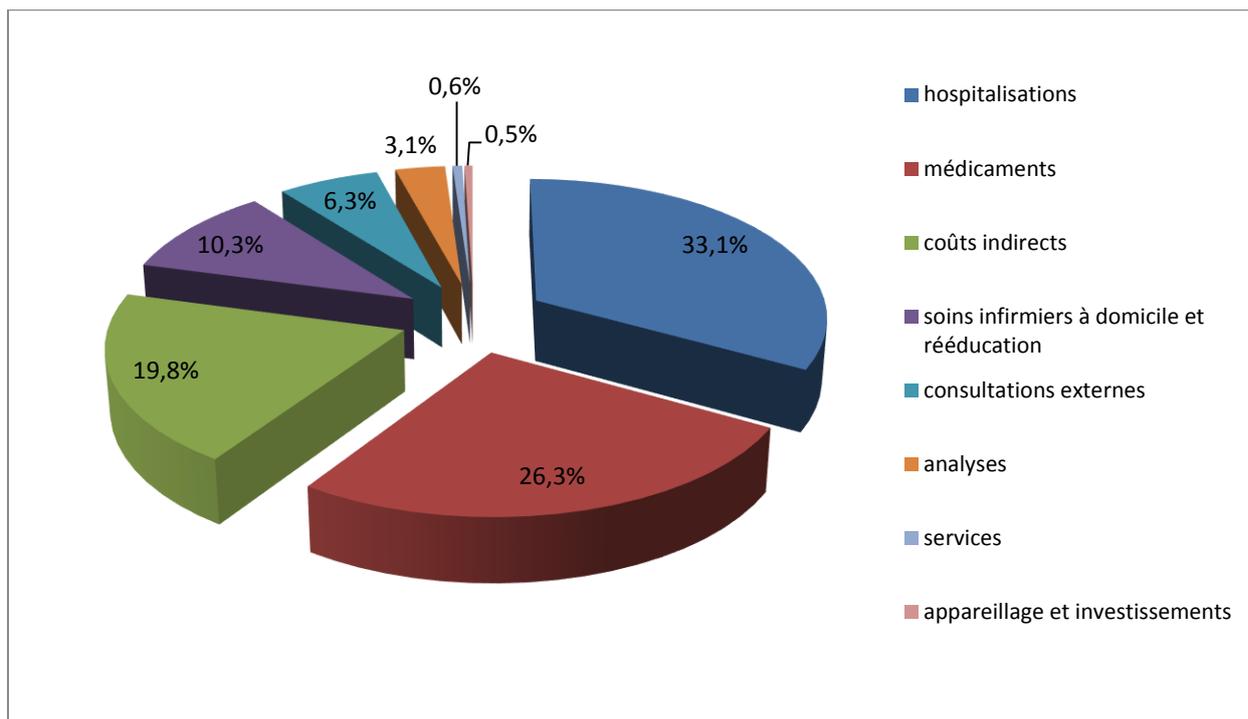


Figure 22 : Répartition des dépenses pour un patient polyarthritique du point de vue de l'Assurance Maladie. D'après Kobelt G *et al.*

Ce sont les coûts directs (médicaux et non médicaux) qui représentaient la proportion la plus élevée des coûts totaux que l'on se place du point de vue de la société (76,6%) ou de l'Assurance Maladie (80,2%). Les auteurs proposent deux explications à cela : l'âge avancé de l'échantillon (62% des patients avaient plus de 60 ans), ce qui sous entend des coûts indirects faibles ; et l'utilisation importante des biothérapies responsable de dépenses accrues par rapport aux traitements de fonds plus anciens. En effet, 26,7% des patients de l'échantillon s'étaient vu prescrire des biothérapies, ce qui représente plus du double de la proportion nationale estimée à 12% en 2008 selon l'ANDAR¹⁰⁷. D'autre part, 80% des dépenses relatives aux médicaments étaient attribuables aux seules biothérapies. Les auteurs expliquent ce biais par la motivation sans doute plus élevée des patients sous biothérapies à participer aux activités des associations de patients. Cette consommation plus importante de médicaments biologiques pourrait également s'expliquer par la provenance géographique des patients ayant répondu à l'enquête. En effet, les plus forts taux de réponses au questionnaire correspondaient aux zones proches des centres hospitalo-universitaires où ce type de

¹⁰⁷ <http://www.polyarthrite-andar.com/article228.html>

traitement est plus souvent prescrit. Selon les auteurs, le poids économique des biothérapies serait donc majoré dans cette étude ce qui expliquerait une surestimation des coûts médicaux directs.

Lorsque l'on regarde plus précisément le profil des patients sous biothérapies, celui-ci ne diffère pas des patients recevant d'autres traitements de fond en termes de HAQ moyen (respectivement 1,42 et 1,41). Cependant, les patients sous biothérapies étaient en moyenne plus jeunes (âge moyen de 59 ans) ce qui explique des coûts moyens indirects significativement plus élevés (3200 euros en moyenne). En excluant le coût des biothérapies, les coûts médicaux étaient également plus importants (4000 euros en moyenne) alors que les coûts non médicaux n'étaient pas plus élevés que ceux des patients ne prenant pas de biothérapies.

Les autres traitements de fonds utilisés étaient pour plus de la moitié des patients le méthotrexate (54,0%), suivi par le léflunomide (11,7%) et un autre traitement de fond non spécifié (17,2%). Dans 30,0% des cas le méthotrexate était utilisé en association avec une autre molécule. Ces traitements de fonds représentaient environ 7% des dépenses médicamenteuses et moins de 2% des dépenses totales quelque soit le point de vue pris en compte. D'autres médicaments ne faisant pas partie des traitements de fonds étaient utilisés par 97,4% des patients de l'étude. Ils comptaient pour environ 12% des dépenses relatives aux médicaments et pour 3% des dépenses totales.

Les auteurs ont identifié le HAQ comme l'indicateur individuel le plus pertinent concernant la variation des coûts. En réalisant une analyse de régression multiple incluant le HAQ, l'âge, le sexe, la durée de la maladie et le niveau d'éducation, seul le HAQ était significativement corrélé avec tous les types de ressources des coûts médicaux directs, à l'exception des médicaments. Les coûts indirects étaient quant à eux positivement corrélés avec le HAQ et négativement avec l'âge et la durée de la maladie. Les patients âgés ayant une PR depuis longtemps avaient donc les coûts les plus bas. Une représentation graphique de ces résultats est présentée en Figure 23.

Les résultats de cette étude, bien qu'exhaustifs, soulèvent le problème de la représentativité de l'échantillon. En effet, tous les patients de l'étude faisaient partie d'une association de

malades. De tels patients peuvent être plus sévèrement atteints, donc potentiellement plus âgés, et peuvent donc rechercher dans ces associations un soutien supplémentaire. Ils sont par conséquent susceptibles d'avoir un meilleur accès aux informations relatives à leur maladie, notamment sur les différents traitements disponibles. Il en est de même pour les patients recevant un traitement récent, comme les biothérapies, qui seraient peut être plus disposés à partager leur expérience. Toutefois, selon les auteurs, ces facteurs n'ont eu qu'une influence minimale sur la consommation de soins. En ce qui concerne le niveau d'éducation des patients, les auteurs ne l'ont pas identifié comme un indicateur significatif de consommation bien qu'il ait une influence certaine sur le revenu des ménages et donc sur la consommation de soins non remboursés. L'autre biais à prendre en compte, qui est commun à l'ensemble des études de coûts en santé, est que tous les patients ne consomment pas l'ensemble des ressources. Les dépenses annuelles moyennes et médianes par patient ne sont donc que des estimations qu'il faut interpréter avec prudence, notamment pour une maladie évolutive comme la PR où les coûts évoluent à chaque stade de la maladie.

En dépit du poids économique substantiel des médicaments dans cette étude, l'hospitalisation restait le principal composant des coûts médicaux directs pour l'Assurance Maladie avec 41,8% des dépenses. Du point de vue de la société, les médicaments représentaient le même poids que l'hospitalisation, à savoir environ 37% des dépenses médicales directes.

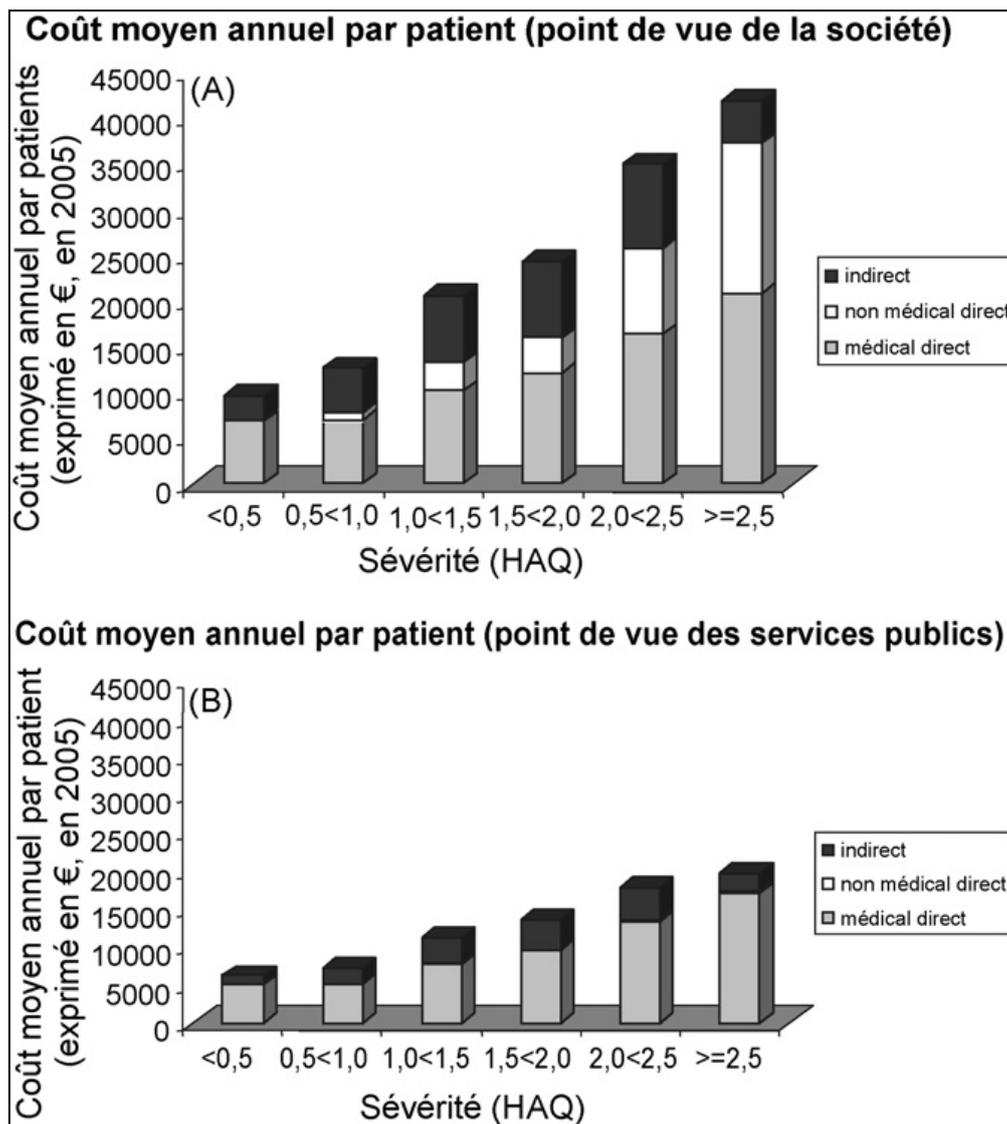


Figure 23 : (A) Coût moyen annuel par patient selon la sévérité de la maladie (point de vue de la société). (B) Coût moyen annuel par patient selon la sévérité de la maladie (point de vue de l'Assurance Maladie). Source : Kobelt *et al.*

Plusieurs études étrangères ont également analysé les dépenses relatives à la PR. Une étude allemande¹⁰⁸ regroupant 4351 patients âgés de 18 à 65 ans a ainsi évalué les coûts médicaux directs à environ 4700 euros, les dépenses totales s'élevant quant à elles à près de 16 000

¹⁰⁸ Huscher D, Merkesdal S, Thiele K *et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. 65: 1175-1183.

euros. La différence significative avec les coûts médicaux directs évalués dans l'étude ECO-PR est due à la plus faible proportion de patients allemands sous biothérapies.

Comme dans toutes les maladies chroniques évolutives, les coûts relatifs à la PR augmentent avec la sévérité de la maladie et notamment avec l'incapacité fonctionnelle. Ainsi, selon une étude espagnole réalisée en 2003¹⁰⁹, le coût total augmenterait d'environ 11 000 dollars US par unité de HAQ et d'environ 620 dollars US par année de maladie. Cette relation semble néanmoins être quelque peu différente au cours des premières années d'activité de la maladie. C'est ce qu'ont rapporté plusieurs publications dans lesquelles il est fait état d'une évolution des coûts selon une courbe en « J »^{110,111} au cours des premières années. Les dépenses de santé seraient en effet plus importantes dans la première année suivant le diagnostic que dans les 3 à 5 années suivantes. Cette courbe des dépenses en « J » correspond au profil observé des scores HAQ mesurés sur les 5 premières années suivant le diagnostic ce qui montre un lien entre coûts et incapacité fonctionnelle.

Les coûts augmenteraient également différemment selon l'activité de la maladie. Une étude de 2006¹¹² a ainsi estimé que les coûts médicaux directs augmentaient de 600 euros par an en moyenne pour des patients ayant une PR de faible intensité contre 1200 euros par an pour des patients ayant une PR fortement active.

Pour conclure, une revue de la littérature⁷⁶ précédemment citée a estimée le coût annuel moyen de prise en charge à environ 13 500 euros pour un patient européen. Le principal poste de dépense serait les coûts indirects (arrêts de travail, départs anticipés, invalidité) avec 32% du total suivi par les coûts médicaux qui compteraient pour 21% du total, les soins informels ou aide familial (19%), les traitements (14%) et les coûts non médicaux (14%). La prise en charge globale de patient polyarthritiques aux Etats-Unis serait quant à elle bien plus élevée

¹⁰⁹ Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003. 49: 64–70.

¹¹⁰ Verstappen S.M, Verkleij H, Bijlsma J.W, et al. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004. 63: 817-824.

¹¹¹ Hallert E, Husberg M, Skogh T. Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford)*. 2006. 45: 325-331.

¹¹² Hulsemann J.L, Ruof J, Zeidler H, Mittendorf T. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study'. *Rheumatology International*. 2006. 26: 704-711.

(21 000 euros par an en moyenne) notamment à cause d'une plus forte utilisation des traitements de fond biologiques. Les dépenses annuelles totales pour la PR seraient d'environ 6,2 milliards d'euros en France, 45,3 milliards d'euros en Europe et 41,6 milliards d'euros aux USA.

4. Impacts socio-économiques des biothérapies utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

a. Dépenses liées à l'utilisation des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde

1. Utilisation des biothérapies en France

Le système de santé français permet à tous les patients atteints de PR d'avoir accès aux biothérapies, ce qui explique en partie un taux de pénétration de ces traitements plus élevé que la moyenne européenne. D'après l'ANDAR, 12% des patients polyarthritiques étaient sous biothérapies en 2008 et 15% en 2012 contre 11% en moyenne dans les pays de l'Union Européenne. Il y a par ailleurs de fortes disparités entre les pays européens avec une forte consommation des biothérapies dans les pays de l'ouest et du nord de l'Europe par rapport aux pays de l'est ou cette proportion serait d'environ 6% en Slovénie et de 1% en Roumanie¹¹³.

Maravic *et al* ont estimé l'utilisation hospitalière des biothérapies en France pour l'année 2008¹¹⁴ à partir de la base nationale du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) et du fichier de déclaration des molécules coûteuses déclarées en sus des séjours (FICHCOMP). Les données issues des consultations hospitalières ou libérales ne rentrant pas dans ces bases de données, elles n'ont pas été prises en compte. Afin d'éviter les doublons, les données du PMSI et de FICHCOMP ont été croisées. Les auteurs se sont intéressés aux biothérapies suivantes : abatacept, adalimumab, étanercept, infliximab et rituximab.

¹¹³ ANDAR. La « bataille » pour les biothérapies en Grande Bretagne. Disponible sur <http://www.polyarthrite-andar.com>

¹¹⁴ Maravic M, Baudens G, Sanchez JP et al. Biotherapy and rheumatoid arthritis: A medico-economic evaluation from 2008 French Hospital Database. *Joint Bone Spine*. 2011. Volume 79, Issue1, 96-97.

Le nombre de patients polyarthritiques ayant reçu une biothérapie administrée au cours d'une hospitalisation en France en 2008 était de 6374 (France métropole et DOM). Ce nombre doit cependant être considéré comme un nombre minimal puisqu'il ne tient pas compte des consultations hospitalières et libérales. Le nombre total d'hospitalisations enregistrées pour une administration de biothérapie était de 27 158 dont, en moyenne, 86% d'hospitalisations de jour. Le nombre moyen de séjours par patient était de 4 ± 3 et la durée moyenne de séjour, hors hospitalisation de jour, était de $3,1 \pm 4,1$ jours. La biothérapie la plus utilisée en 2008 était l'infliximab (50% des patients), suivie du rituximab (28%) et de l'abatacept (13%). Le changement ou switch de biothérapies concernait 5% des patients et les biothérapies sous cutanées 4%. Les changements de biothérapies étaient réalisés le plus souvent de l'infliximab vers l'abatacept ou le rituximab. Les biothérapies sous cutanées étaient représentées par l'adalimumab et l'éta nercept. Le Tableau 5 présente les caractéristiques relatives aux patients de l'étude ainsi que les données d'hospitalisation en fonction des différentes biothérapies utilisées.

Lorsque l'on compare les données d'utilisation hospitalière de cette étude avec les données de l'étude ECO-PR⁵⁰ de 2005 regroupant 1487 patients de l'ANDAR, une différence majeure apparaît. En effet, dans l'étude ECO-PR c'est l'éta nercept qui est le plus prescrit (48,1% des patients) puis l'infliximab (26,5%), l'adalimumab (25,7%) et enfin l'anakinra et le rituximab (3,0%). Les deux biothérapies sous-cutanées représentaient donc près de 75% des prescriptions dans l'étude ECO-PR contre 4% dans l'étude de Maravic *et al* étudiant spécifiquement l'utilisation des biothérapies en milieu hospitalier. A l'inverse, le rituximab, seulement prescrit chez 3,0% des patients dans l'étude ECO-PR, représentait 28,0% des biothérapies utilisées en établissement. Plusieurs explications peuvent expliquer ces variations d'utilisations.

Tout d'abord, comme il l'a été rappelé plus haut, l'étude ECO-PR souffre de plusieurs biais qui rendent une extrapolation des proportions d'utilisation de chaque médicament difficile. Les patients inclus dans l'étude faisaient tous partie de l'association de malades ANDAR et ne reflétaient pas l'ensemble des patients polyarthritiques en termes de gravité de la maladie, de consommation de soins, de traitements suivis et de provenance géographique. Pour

illustrer ce biais, près de 27% d'entre eux étaient sous traitement biologique, ce qui représentait plus du double de la proportion nationale estimée à 12% sur la même période.

Une deuxième explication réside dans la provenance des données de chacune des études. Maravic *et al* n'ont étudié que l'utilisation hospitalière des biothérapies. Or, l'infliximab et l'abatacept sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier et le rituximab est un médicament à prescription hospitalière nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Ceci explique la plus forte proportion d'utilisation hospitalière de ces traitements comparé aux patients de l'étude ECO-PR qui pouvaient bénéficier préférentiellement de traitements pouvant être administrés en consultations libérales ou hospitalières ou même à domicile. Enfin, concernant l'absence de l'abatacept dans l'étude ECO-PR, l'explication réside dans le fait qu'en 2005, date de l'étude, l'abatacept ne bénéficiait toujours pas de son AMM acquise en 2007.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et des données d'hospitalisations en fonction des biothérapies administrées. D'après Maravic *et al.*

Biothérapies	Abatacept	Biothérapies sous cutanées	Infliximab	Rituximab	Switch de biothérapies	Tous les patients
Patients						
Nombre (%)	852 (13)	280 (4)	3156 (50)	1756 (28)	330 (5)	6374 (100)
% de femmes	79	76	74	78	82	77
Age moyen ± ET	59 ± 11	57 ± 14	57 ± 13	58 ± 13	56 ± 14	57 ± 13
Hospitalisations						
Nombre d'hospitalisations (%)	5734 (21)	326 (1)	15 380 (57)	3516 (13)	2202 (8)	27 158 (100)
% HJ	92	52	92	55	52	86
Nombre moyen de séjours ± ET	7 ± 4	NR	5 ± 2	NR	7 ± 3	4 ± 3
Nombre médian de séjours (min – max)	7 (1 – 14)	NR	5 (1 – 13)	NR	6 (2 – 14)	4 (1 – 14)
Nombre de séjours hors HJ	479	155	1199	1567	364	3764
DMS hors HJ : moyenne ± ET	3,8 ± 5,0	6,7 ± 7,0	2,5 ± 3,9	2,9 ± 4,2	3,3 ± 4,4	3,1 ± 4,5
DMS hors HJ : médiane (min – max)	2 (1 – 37)	4 (1 – 39)	1 (1 – 44)	2 (1 – 56)	2 (1 – 41)	2 (1 – 56)

HJ : hospitalisations de jour ; DMS : durée moyenne de séjour ; ET : écart type ; NR : non renseigné.

2. Coûts relatifs à l'utilisation des biothérapies

Selon les données de l'Assurance Maladie de 2013¹¹⁵, les dépenses de ville d'antirhumatismes spécifiques traitant notamment la PR s'élevaient en 2011 à 609,4 millions d'euros, soit 6% de plus qu'en 2010. La répartition de ces dépenses est relativement

¹¹⁵ Cnamts. Une stabilité des dépenses du médicament de ville en 2011. Points de repère n° 41 - juin 2013. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_41_Medicament_2011.pdf

hétérogène puisque l'étanercept, l'adalimumab et le certolizumab concentraient à eux seuls 91% de ce montant, le méthotrexate 6% et les traitements anakinra, hydroxychloroquine et léflunomide 3%. Ces données ne concernent néanmoins que les dépenses de ville dont la croissance tend à s'infléchir au bénéfice des produits hospitaliers (infiximab, tocilizumab, rituximab et abatacept) qui eux connaissent une forte augmentation de leur utilisation. Ainsi, le nombre d'unités de Rémicade® (infiximab) a augmenté de 16% entre 2010 et 2011, toutes indications confondues, celles d'Orencia® (abatacept) de 17% et celle de RoActemra® (tocilizumab) utilisé depuis début 2010 de 72%.

En raison de l'accès difficile aux données de l'Assurance Maladie et du manque de bases de données répertoriant de façon exhaustive le nombre de patients polyarthritiques sous biothérapies, relativement peu d'études se sont intéressées à la consommation des traitements de fond biologiques en termes financiers.

L'étude ECO-PR⁵⁰, en dépit des biais relevés plus haut, permet de présenter une évaluation de tous les types de prise en charge des patients polyarthritiques et de leur consommation de ressources que cela soit en milieu hospitalier ou en consultations externes. Sur les 1487 patients de l'étude, 26,7% utilisaient une biothérapie. Parmi eux, 48,1% prenaient de l'étanercept, 26,5% de l'infiximab, 25,7% de l'adalimumab et 3,0% de l'anakinra ou du rituximab. Trente patients, soit 2,0% de l'échantillon et 7,6% des patients sous biothérapies, prenaient deux médicaments biologiques.

Les biothérapies ont été identifiées comme un poste de dépense important puisqu'elles représentaient respectivement 21,3% et 16,3% des dépenses totales et 26,9% et 30,1% des coûts médicaux (directs et indirects) selon le point de vue de l'Assurance Maladie ou de la société. Ces médicaments représentaient, en outre, 80% des dépenses relatives aux traitements médicamenteux, et ce quelque soit le point de vue pris en compte. Le coût moyen annuel des biothérapies par patient était de 2487 euros pour l'Assurance Maladie et de 3537 euros pour la société.

Concernant l'utilisation hospitalière des biothérapies, Maravic *et al*¹¹⁴ ont estimé leur coût global pour l'année 2008 en France (Tableau 6). Ce coût global, regroupant les coûts d'hospitalisations et les coûts propres aux biothérapies, s'élevait à 56,5 millions d'euros dont

76,7% attribuables aux biothérapies soit 43,3 millions d'euros. Le coût moyen des biothérapies était de 6803 ± 4288 euros par patient pour un an (médiane de 5758 euros) avec des différences notables entre les molécules étudiées. Ainsi le coût moyen le plus élevé était celui de l'infliximab avec 7655 ± 4585 euros par patient (coût médian de 6873 euros), suivi de l'abatacept avec 7198 ± 4074 euros (médiane de 6906 euros), du rituximab avec 2751 ± 575 euros (médiane de 2879 euros) et des biothérapies sous-cutanées avec 304 ± 183 euros (médiane de 257 euros). Concernant les hospitalisations, le coût moyen était de 2062 ± 1658 euros par patient (médiane de 1791 euros) avec là encore des différences. C'est lors d'un changement de biothérapies que l'hospitalisation coûte le plus cher avec une moyenne de 3381 ± 1930 euros et une médiane de 3056 euros par patient. Le coût moyen d'une hospitalisation s'élevait à 2991 ± 1970 euros (médiane de 2744 euros) pour l'abatacept, à 2003 ± 1428 euros pour l'infliximab (médiane de 2037 euros), à 1573 ± 1979 euros pour les biothérapies sous-cutanées (médiane de 873 euros) et à 1549 ± 1443 euros pour le rituximab (médiane de 1149 euros).

L'infliximab était la molécule la plus prescrite (50% des patients) et recouvrait à lui seul 54% du coût global, suivi par le rituximab (22 %) et l'abatacept (15 %). Il était responsable de 48% des coûts d'hospitalisation et de 56% des coûts relatifs aux biothérapies. Près de 80% du coût global estimé de l'infliximab était attribuable au seul médicament, ce qui représente la proportion la plus élevée parmi les biothérapies. A noter également que sur les 15 380 hospitalisations (5 ± 2 séjours en moyenne par patient) correspondantes à l'infliximab, 92% ont lieu dans le cadre d'une hospitalisation de jour, ce qui représente, là encore, la proportion la plus élevée parmi les biothérapies à égalité avec l'abatacept et suivi de très loin par le rituximab (55%) et les biothérapies sous-cutanées (52%). Les données de ces dernières contrastent avec celles de l'infliximab puisque les biothérapies sous-cutanées (adalimumab et étanercept) ne représentaient que 1% du coût global (0,2% du coût des biothérapies et 3% du coût des hospitalisations). Une différence encore plus marquante réside dans la part de l'adalimumab et de l'étanercept dans le coût global estimé des biothérapies sous-cutanées. En effet, comparé aux autres biothérapies, qui représentaient en moyenne 76% de leurs coûts globaux relatifs, la part des biothérapies sous-cutanées dans leur coût global ne s'élève qu'à 16,2%, les hospitalisations représentant le reste.

Tableau 6 : Dépenses (en euros) relatives aux biothérapies administrées au cours d'une hospitalisation en France pour l'année 2008. D'après Maravic *et al.*

Biothérapies	Abatacept	Biothérapies sous cutanées	Infliximab	Rituximab	Switch de biothérapies	Tous les patients
Coûts des hospitalisations						
Total	2 548 322	440 475	6 319 650	2 719 812	1 115 821	13 144 080
(%)	(19)	(3)	(48)	(21)	(8)	(100)
Moyenne	2991 ± 1970	1573 ± 1979	2003 ± 1428	1549 ± 1443	3381 ± 1930	2062 ± 1658
Médiane	2744	873	2037	1149	3056	1791
Coûts des biothérapies						
Total	6 132 649	84 986	24 157 723	9 671 650	3 313 387	43 360 395
(%)	(14)	(0,2)	(56)	(22)	(8)	(100)
Moyenne	7198 ± 4074	304 ± 183	7655 ± 4585	2751 ± 575	NR	6803 ± 4288
Médiane	6906	257	6873	2879	NR	5758
Coût global estimé (hospitalisations + biothérapies)						
Total	8 680 971	525 461	30 477 373	12 391 462	4 429 208	56 504 475
% du coût global	15	1	54	22	8	100
% des biothérapies dans le coût global	70,6	16,2	79,3	78,1	74,8	76,7

Coûts estimés à partir des tarifs nationaux 2010 pour les séjours hospitaliers et des tarifs 2010 pour les biothérapies déclarées incluant la TVA.

3. Rôle des biothérapies dans l'évolution des coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ces dernières années

D'après les données de la littérature citées précédemment, le principal poste de dépenses dans la PR est représenté par les coûts indirects relatifs aux arrêts de travail, à l'invalidité et aux départs en retraite anticipés consécutifs aux dégradations fonctionnelles qu'entraîne la maladie^{50,76}. Cependant, les coûts médicaux directs suivent depuis quelques années une tendance inflationniste. En effet, depuis l'arrivée sur le marché des biothérapies comme traitement de fond de la PR il y a une dizaine d'années, la consommation de soins des patients polyarthritiques a évolué. Les biothérapies, de par leur efficacité, ont considérablement amélioré la prise en charge thérapeutique des patients, que cela soit en monothérapie ou en association avec des traitements de fonds plus anciens. Les biothérapies permettent aujourd'hui d'obtenir de meilleurs résultats en termes de rémissions cliniques que les DMARD synthétiques en contrôlant le processus inflammatoire et en inhibant les altérations

radiologiques. Tout ceci conduit à une amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins, l'utilisation de ces nouveaux traitements a entraîné une nette augmentation des coûts médicaux directs. En dépit des différences méthodologiques du peu d'études portant sur le sujet, quelques publications permettent néanmoins de mettre en lumière cette tendance.

Concernant tout d'abord le nombre d'hospitalisations consécutives à une PR, deux études l'ont estimé à partir des données nationales du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) court séjour. Ainsi, en 2000, 18 555 séjours ont été reportés pour une PR en diagnostic principal dont 90 % dans le secteur public, 86 % de séjours médicaux et 55 % de séjours durant plus de 24 heures¹¹⁶. Une nette augmentation a été observée en 2001 avec 31 743 séjours pour une PR en diagnostic principal ou en diagnostic relié dont 92 % dans le secteur public, 91 % de séjours médicaux et 51 % de séjours de plus de 24 heures¹¹⁷. Cette augmentation du nombre d'hospitalisation est expliquée par les auteurs par la disponibilité des biothérapies, notamment de l'infliximab, entraînant ainsi une meilleure prise en charge des patients polyarthritiques.

Concernant le coût de prise en charge de la PR en France, l'étude PRACTIS¹¹⁸, réalisée en 2000 au sein de plusieurs services de rhumatologie, avait évalué auprès de 1109 patients que les coûts médicaux directs moyens par patient et par an étaient alors de 4000 euros avant l'arrivée sur le marché des biothérapies. Cinq ans après, dans l'étude ECO-PR où près de 27% des patients étaient sous biothérapies, ces coûts médicaux directs avaient triplés pour atteindre 11 757 euros.

Une étude française¹¹⁹ publiée en 2008 a spécifiquement étudié l'impact de l'arrivée sur le marché de l'éta nercept sur la consommation de soins. Pour cela les auteurs ont suivi 148

¹¹⁶ Maravic M, Le Bihan C, Boissier MC et al. Activité rhumatologique hospitalière à partir des données PMSI 2000 : Etude de six affections rhumatologiques. *Rev Rhum*. 2004. 71(12):1221-5.

¹¹⁷ Maravic M, Daurès J-P, Sany J. Hospital costs of rheumatoid arthritis in France in 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl):403.

¹¹⁸ Guillemin F, Durieux S, Daures JP et al. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *Journal of Rheumatology*. 2004. 31: 1297-304.

¹¹⁹ Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, et al. Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): Results from a French observational study. *Joint Bone Spine*. 2008. 75: 25-28.

patients avant et après l'initiation d'un traitement par étanercept. L'âge moyen des patients était de $49,2 \pm 12,1$ ans, 58% d'entre eux étaient des femmes et la durée moyenne de la maladie était de $7,7 \pm 6,1$ ans. La durée de suivi moyen des patients était de 687,2 jours avec un suivi moyen avant l'introduction de l'étanercept de 342 ± 121 jours et après l'initiation de l'étanercept (compris entre le premier et le dernier remboursement du médicament) de 344 ± 132 jours.

Les résultats ont montré que le coût moyen annuel par patient de prise en charge de la PR était près de trois fois plus élevé après l'introduction d'un traitement par étanercept (5248,95 euros avant contre 15 148,57 euros après). Les auteurs expliquent cette différence par l'augmentation du coût imputable aux médicaments et notamment à l'étanercept. En effet, la proportion des dépenses relatives aux médicaments au sein des coûts médicaux directs est passée de 11,7% avant l'introduction de l'étanercept à 69,7% après. Une diminution significative des dépenses relatives aux AINS, à la radiologie, aux consultations médicales et à la kinésithérapie a par ailleurs été observée après l'introduction de l'étanercept, sans pour autant qu'elle ne comble le surcoût lié au médicament biologique. Les autres coûts médicaux directs comme la chirurgie, les soins infirmiers ou les hospitalisations n'ont pas évolué à la suite de l'introduction de l'étanercept. Il en est de même pour les coûts médicaux indirects. A noter toutefois que le temps de suivi des patients de l'échantillon était relativement court, ce qui expliquerait cette absence de variation dans ces coûts médicaux directs. Une étude japonaise a en effet démontrée une diminution des interventions chirurgicales orthopédiques dans la PR depuis l'arrivée sur le marché japonais des biothérapies en 2003¹²⁰. Pour cela, les auteurs se sont basés sur le registre IORRA rassemblant les données de patients suivis de 2001 à 2007.

La diminution de l'utilisation des AINS, et à moindre échelle des AIS, ainsi que la baisse des coûts moyens de kinésithérapie après l'initiation d'un traitement par étanercept s'expliquerait par la meilleure efficacité clinique de l'étanercept par rapport aux DMARD synthétiques. Ce

¹²⁰ Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al. Decrease in orthopedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69 (1): 312-3.

constat a également été observé dans une étude américaine¹²¹ de 2001 où une diminution de la consommation d’AIS avait été relevée chez 55% des patients ayant changé leur traitement de fond classique par l’étanercept.

Une équipe suédoise¹²² étudiant l’évolution de la consommation de soins chez des patients traités par infliximab ou étanercept a également montré une nette augmentation des dépenses après l’introduction de ces traitements. En effet, les coûts médicaux directs annuels moyens par patient sont passés de 5567 euros avant l’initiation des traitements biologiques à 17 891 euros un an après leur introduction. Là encore, les dépenses relatives aux médicaments en étaient les principales responsables (289 euros avant *versus* 14 813 euros après introduction des biothérapies).

Enfin, en 2003, une étude américaine¹²³ suivant 7527 patients dont 1880 traités par biothérapie durant les 6 derniers mois de l’étude a montré que les coûts médicaux directs des biothérapies étaient trois fois plus élevés que pour les patients n’étant pas sous ces traitements (19 016 dollars US *versus* 6164 dollars US).

De par leur efficacité, les biothérapies ont également joué un rôle dans la diminution de l’impact professionnel de la PR et donc dans l’évolution des coûts indirects. Il reste néanmoins difficile de quantifier le bénéfice des biothérapies dans ce domaine étant donné les nombreux paramètres rentrant en jeu (politiques de santé, évolution des conditions de travail, meilleure prise en charge professionnelle des maladies invalidantes, niveau d’éducation, etc.). Par ailleurs, plusieurs facteurs, comme la grande disparité des systèmes de protection sociale ou les taux de pénétration plus ou moins importants des biothérapies selon les pays, rendent délicat l’interprétation du peu d’études internationales disponibles sur le sujet et la quantification monétaires des bénéfices apportés par les biothérapies sur les coûts indirects.

¹²¹ Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2001. 28: 238-44.

¹²² Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2004. 63:4-10.

¹²³ Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheumatology*. 2003. 48:2750-62.

Une étude suédoise¹²⁴ de 2012 permet toutefois de se faire une idée sur l'évolution de la proportion de patients polyarthritiques mis en invalidité entre 1990 et 2010, soit avant et après l'introduction des biothérapies. Ainsi, en 1990, la PR représentait près de 2% de l'ensemble des causes de mise en invalidité en Suède. Cette proportion est passée à 1,5% en 2000 et à 1% en 2009. Mais cette diminution ne peut s'expliquer uniquement par l'arrivée des biothérapies. L'amélioration de la prise en charge globale des patients sur ces 20 dernières années, avec notamment l'initiation plus rapide des traitements de fonds synthétiques et une meilleure utilisation de ces derniers, y a certainement contribué de manière importante.

b. Les études médico-économiques appliquées aux biothérapies

1. Justification de ce type d'étude

L'efficacité des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chroniques a été démontrée dans de nombreuses études depuis leur introduction sur le marché. Par ailleurs, les cliniciens disposent actuellement du recul nécessaire concernant la sécurité et la tolérance de ces produits pour pouvoir les utiliser dans les meilleures conditions. Tout cela fait que les biothérapies font dorénavant partie intégrante de la stratégie thérapeutique et permettent une meilleure prise en charge de la PR en améliorant considérablement la qualité de vie des patients.

Néanmoins, le coût très élevé des biothérapies, en majeure partie responsable de l'augmentation du coût de prise en charge de la PR, a amené les autorités et les chercheurs à conduire nombre d'études médico-économiques dans le but d'évaluer le réel bénéfice des biothérapies en termes d'efficacité et d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux DMARD synthétiques. Autrement dit, le rapport entre le coût de ces traitements et leur efficacité est-il supérieur à celui des traitements de fond classiques ? Cette réflexion prend une place toute particulière dans le contexte économique actuel où les dépenses de santé sont de plus en plus régulées. Pour exemple, l'évolution de la consommation des médicaments

¹²⁴ Hallert E, Husberg M, Bernfort L. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents. *Rheumatology* (Oxford). 2012. 338-46.

et des dispositifs médicaux de la liste en sus est ainsi passée de 10% en 2009 à 3% en 2011¹²⁵. Certains pays ont ainsi déterminé des seuils d'acceptabilité économique au dessus desquels les actes médicaux ou les traitements ne sont pas pris en charge par la société car considérés comme trop coûteux au regard de leur efficacité. Ces seuils sont de l'ordre de 50 000\$ par QALY gagné aux Etats-Unis, de 30 000 à 50 000£ aux Royaume-Uni et de 80 000€ aux Pays-Bas. En France, les évaluations médico-économiques sont requises depuis 2012 uniquement pour les médicaments bénéficiant d'un ASMR de niveau I, II ou III mais il n'existe pas de seuil d'acceptabilité économique¹²⁶.

2. Les principaux types d'analyses médico-économiques

Afin d'aider les décideurs à mettre en balance le coût d'une intervention et son intérêt médicale ou thérapeutique, trois principaux types d'études médico-économiques existent.

L'analyse coût-efficacité est la méthode la plus utilisée et vise à relier le coût d'un traitement, exprimé en unités monétaires, aux conséquences, exprimées en unités physiques (nombre d'année de vie gagné, paramètres cliniques, etc.). Ce type d'analyse ne permet de comparer que des interventions ayant les mêmes caractéristiques : même point de vue, même effet, même sources de coûts.

Les études coût-utilité visent à relier les coûts d'un traitement à ses conséquences en termes de la qualité de vie généralement exprimées en QALY (durée de vie supplémentaire pondérée par une mesure de qualité de vie). Il devient alors possible de relier le coût de l'intervention aux QALY obtenus et d'obtenir ainsi un coût par QALY permettant une comparaison coût-efficacité de plusieurs interventions. Ce type d'analyse est indiqué lorsque la qualité de vie ou la qualité de la survie du patient représente un facteur important dans l'évaluation des différentes interventions. De plus, l'utilisation du QALY, unité commune non spécifique à une

¹²⁵ Journal Officiel. Arrêté du 14 mars 2011 pris pour l'application de l'article L. 162-22-7-2 du Code de la sécurité sociale. Journal Officiel. 23 mars 2011.

¹²⁶ Accord cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. 5 décembre 2012.

maladie donnée, permet de comparer plusieurs interventions dont les résultats sont différents.

Enfin, l'analyse coût-bénéfice vise à relier le coût d'un traitement à ses conséquences budgétaires. Ce type d'analyse permet donc de répondre aux questions relatives à l'allocation des ressources, à savoir, à partir de quel montant une intervention coûte plus qu'elle ne rapporte et devient donc injustifiée du point de vue de la société. Cette approche uniquement économique pose des problèmes éthiques de valorisation monétaire de la vie et n'est donc que très peu utilisée dans le champ de la santé.

3. Quels sont les résultats des analyses médico-économiques pour les biothérapies ?

a. Anti-TNF alpha

I. Adalimumab, étanercept, infliximab

Les biothérapies ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études et de revues de la littérature sont les premiers anti-TNF alpha mis sur le marché. L'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab étant en effet commercialisés depuis le début des années 2000, il devient possible de réaliser des analyses médico-économiques en se basant sur leurs données d'utilisation de la dernière décennie.

Une récente revue systématique de la littérature¹²⁷ avait pour objectif d'identifier et d'évaluer les différentes études médico-économiques portant sur l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab utilisés comme traitement de fond dans la PR. Les différentes bases de données interrogées ont permis de retenir 18 publications réalisées entre 2000 et 2007 dont 4 analyses coût-efficacité et 16 analyses coût-utilité, toutes réalisées du point de vue du payeur. La plupart de ces publications avaient été réalisées aux Etats-Unis. L'horizon temporel allait, selon les études, de 6 mois à la vie entière et les résultats étaient donnés en dollars canadiens.

¹²⁷ Van Der Velde G, Pham B, Machado M et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care and Research* (Hoboken). 2011. 63(1): 65-78.

Parmi les analyses coût-efficacité, 3 évaluaient le rapport entre le coût du traitement et la réponse ACR et une le rapport entre le coût et le gain en année de vie. Les 16 analyses coût-utilité évaluaient quant à elles le coût par QALY des différents traitements. Le nombre de traitements comparés allait de 1 à 20 selon les études, pour un total de 116 comparaisons. Les biothérapies étaient comparées à des DMARD synthétiques (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, cyclosporine, hydroxychloroquine) en monothérapie ou en association. La durée des traitements par biothérapies allait, selon les études, de 6 mois à la vie entière selon la réponse clinique et la toxicité.

La qualité des études retenues a été jugée par les auteurs de cette revue comme généralement faible et une grande hétérogénéité a été observée notamment au niveau des stades d'évolution et de la sévérité de la maladie. Par ailleurs, certains échantillons comprenaient des patients non préalablement traités par un DMARD (n=5) alors que d'autres comprenaient des patients dont les traitements usuels étaient devenus inefficaces (n=16). Concernant les coûts directs et indirects, là encore diverses variations ont été soulignées. Toutes les études prenaient en compte les coûts directs alors que seulement 11 d'entre elles intégraient également les coûts indirects.

Chez les patients ayant une PR débutante non précédemment par méthotrexate, plus les biothérapies étaient utilisées tard dans la stratégie thérapeutique, plus les ratios coûts médian/QALY diminuaient, allant de 207 000 Can\$ (84 000 Can\$ - 1 776 000 Can\$) pour une biothérapie utilisée en première ligne à 77 000 Can\$ (62 000 Can\$ - 106 000 Can\$) pour une biothérapie utilisée en dernière ligne de traitement. En prenant l'ensemble des biothérapies, quelque soit leur place dans la stratégie thérapeutique, le coût médian/QALY était de 130 000 Can\$ (62 000 Can\$ - 1 176 000 Can\$). Dans l'hypothèse d'un rapport coût-utilité acceptable par une société jusqu'à 100 000 Can\$/QALY, et en se basant sur les coûts médian/QALY calculés pour chacune des biothérapies étudiées (adalimumab, étanercept et infliximab), aucune d'elles n'a été considérée comme coût-efficace par rapport au méthotrexate, qu'elles soient utilisées en monothérapie ou en association avec ce dernier.

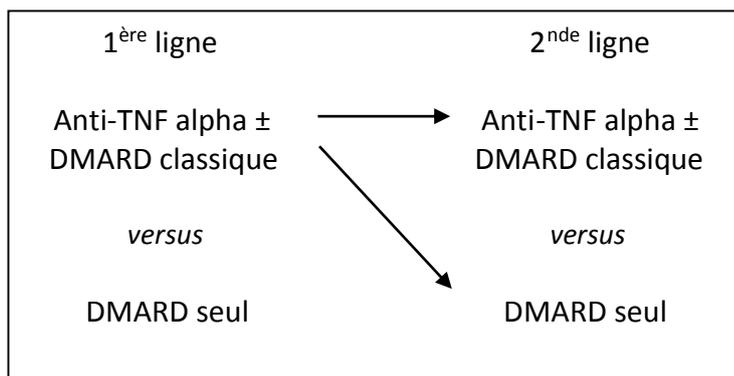
Concernant les patients chez qui le méthotrexate en monothérapie était inefficace, l'utilisation de l'infliximab en association avec méthotrexate comparé à la poursuite du méthotrexate en monothérapie a été évaluée comme coût-efficace du point de vue des

payeurs et de la société. Dans les 20 comparaisons effectuées, les ratios coûts/QALY allaient de 6000 Can\$ à 92 000 Can\$. Par ailleurs, dans 7 des 12 comparaisons prenant en compte le point de vue de la société et dans 2 des 8 comparaisons prenant en compte le point de vue des payeurs, la bithérapie infliximab + méthotrexate avait un ratio coûts/QALY inférieur à 50 000 Can\$.

Pour résumer les résultats de cette revue de littérature, dans l'hypothèse d'un ratio coût-utilité acceptable jusqu'à 50 000 Can\$/QALY, les biothérapies évaluées n'ont pas été considérées comme coût-efficaces par rapport au méthotrexate pour les patients présentant une PR débutante non précédemment traitée par méthotrexate. En cas d'échec d'une monothérapie de méthotrexate, les biothérapies étudiées (en association avec le méthotrexate) semblaient coût-efficaces bien que les études ayant montré ce résultat aient pris comme comparateur le méthotrexate alors que les patients n'y étaient pas réceptifs. Dans l'hypothèse d'un ratio coût-utilité acceptable jusqu'à 100 000 Can\$/QALY, les anti-TNF alpha étudiés ont été évalués comme coût-efficaces chez les patients en échec de traitement de fond classique dans la moitié des comparaisons effectuées entre biothérapies et DMARD.

Une étude suédoise¹²⁸ publiée en 2012 a, quant à elle, comparé les ratios coût-utilité des anti-TNF alpha pris en tant que classe (adalimumab, étanercept et infliximab), utilisés en première ou deuxième ligne et associés ou non au méthotrexate, *versus* du méthotrexate en monothérapie. Les patients qui ont reçu un deuxième anti-TNF alpha (2nde ligne) en avaient donc tous reçu et arrêté un premier. Un sous-groupe étudiant spécifiquement l'étanercept a également été réalisé. Un modèle de Markov a été utilisé pour cette analyse coût-utilité prenant comme point de vue celui de la société. L'horizon temporel était de 20 ans et chaque cycle durait 1 an. Dans chaque cycle, le patient pouvait continuer ou arrêter son traitement, demeurer dans le même état de santé ou évoluer dans un état différent.

¹²⁸ Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, et al. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice. *European Journal of Health Economics*. 2013. 14: 863–873.



L'étude a porté sur 2558 patients ayant commencés un traitement par anti-TNF alpha entre 1998 et 2008. L'étaanercept a été prescrit comme premier anti-TNF alpha dans 41% des cas. Au cours de l'étude, 819 patients ont changé d'anti-TNF alpha initial pour un second dont 425 pour l'étaanercept.

Les résultats, présentés dans le Tableau 7, montrent que les coûts par QALY gagnés pour les anti-TNF alpha allaient de 54 000 à 120 000€. Dans le sous-groupe étaanercept, les coûts par QALY étaient légèrement moins élevés allant de 50 000 à 84 000€ par QALY. Les coûts par QALY les plus faibles ont été observés lors d'une association méthotrexate + anti-TNF alpha en première et deuxième ligne de traitement. Ces ratios augmentaient lorsque les anti-TNF alpha étaient utilisés en monothérapie. Il est néanmoins difficile de comparer les résultats de la revue de la littérature précédemment citée¹²⁷ à ceux de cette présente analyse, notamment du fait de la différence de point de vue utilisé (point de vue du payeur pour van der Velde *et al* et point de vue de la société pour Lekander *et al*).

Tableau 7 : Ratios coût-utilité des anti-TNF alpha utilisés ou non en association avec un traitement de fond classique (méthotrexate) du point de vue de la société. D'après Lekander et al.

	Coût annuel (€)	QALY gagnés	Coût (€)/QALY gagné
1^{ère} ligne de traitement			
➤ DMARD classique seul	200 421		
➤ Anti-TNF alpha en association avec un DMARD classique	249 837	0,914	54 066
➤ Anti-TNF alpha en monothérapie	242 408	0,503	83 474
➤ Etanercept en association avec un DMARD classique	271 050	1,416	49 879
➤ Etanercept en monothérapie	247 929	0,732	64 902
2^{nde} ligne de traitement			
➤ DMARD classique seul	201 714		
➤ Anti-TNF alpha en association avec un DMARD classique	264 268	0,783	79 891
➤ Anti-TNF alpha en monothérapie	256 115	0,483	120 091
➤ Etanercept en association avec un DMARD classique	285 732	1,187	70 781
➤ Etanercept en monothérapie	264 491	0,746	84 151

Les auteurs ont mis en évidence un meilleur ratio coût-utilité pour les anti-TNF alpha associés au méthotrexate et utilisés à un âge précoce (entre 45 et 50 ans), avec des coûts par QALY compris entre 42 000€ (étanercept + méthotrexate initié à 45 ans) et 50 000€ (anti-TNF alpha + méthotrexate initié à 50 ans). Lorsque ces mêmes associations étaient débutées à 60 ans, les coûts par QALY passaient à respectivement à 56 000€ et 60 000€. Utilisés en association au méthotrexate avant 50 ans, l'adalimumab, l'étaanercept et l'infliximab seraient donc coût-efficaces dans l'hypothèse d'un seuil d'acceptabilité de 50 000€ par QALY. Selon les auteurs, la principale explication à ce phénomène serait la diminution des coûts indirects suite à la prescription précoce d'anti-TNF alpha. Les coûts indirects représentent en effet le principal poste de dépense pour les personnes de moins de 65 ans et une prescription précoce de biothérapie permettrait de réduire le nombre d'arrêts maladie et de départs anticipés

conduisant ainsi à une réduction des coûts par QALY. Afin de corroborer cette hypothèse, les auteurs ont calculé les coûts par QALY en excluant de l'analyse les coûts indirects. Les résultats ont montré une augmentation de ces ratios prouvant l'impact positif des anti-TNF alpha sur les coûts indirects.

Les ratios coût-utilité des anti-TNF alpha étudiés étaient également liés au score HAQ initial. Ainsi, lorsqu'une biothérapie était initiée chez des patients ayant peu d'incapacités fonctionnelles, une diminution significative du score HAQ était plus difficile à obtenir conduisant ainsi à une augmentation des coûts par QALY gagnés. Au contraire, lorsque le traitement était initié chez des patients très incapacités, une plus grande diminution du score HAQ était possible, entraînant ainsi de meilleurs résultats en termes de coût-efficacité.

Concernant l'interprétation de ces résultats, les auteurs ont souligné les différences de prise en charge de la PR entre 1998 et 2008, dates des recueils de données, notamment en termes de management des soins et de possibilités thérapeutiques offertes aux patients. Les résultats obtenus ne reflètent donc pas une pratique médicale à un instant « t » et doivent être interprétés en tenant compte de l'évolution de la prise en charge de la maladie. Durant cette décennie, l'utilisation des traitements de fond classiques a beaucoup changé, avec par exemple l'utilisation de dosages plus élevés pour le méthotrexate. Il est possible que ces évolutions d'utilisation aient amélioré les ratios coût-utilité de ces traitements au dépend de ceux des biothérapies, dont le gain relatif d'efficacité fut en partie compensé par des coûts médicaux directs plus élevés.

II. Golimumab, certolizumab

Du fait de leur commercialisation plus récente, le nombre d'analyses médico-économique portant sur le golimumab et le certolizumab est bien moins important que pour les anti-TNF alpha précédemment présentés.

Concernant le golimumab, une étude coût-utilité américaine¹²⁹ a récemment comparé l'association golimumab + méthotrexate à l'infliximab, à l'éta nercept et à l'adalimumab,

¹²⁹ Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 2012. 15: 1–256.

également en association au méthotrexate. Les auteurs se sont placés dans la perspective du payeur et ont utilisé un modèle de Markov pour suivre une cohorte virtuelle de 10 000 patients atteints d'une PR active en échec d'une monothérapie de méthotrexate. L'efficacité des traitements était évaluée selon les réponses au critère ACR 20 dérivées des données d'une revue systématique d'essais d'efficacité. Il en était de même pour la qualité de vie, évaluée selon le score HAQ. Les données concernant l'administration et la surveillance des traitements, leur taux d'abandon, leur toxicité et les coûts directs associés étaient quant à elle issues de la littérature. Les résultats étaient exprimés en dollars US de 2011.

Les résultats ont montré que c'était l'association golimumab + méthotrexate qui générait le plus grand nombre de QALY par patient avec 3,75 QALY gagnés en moyenne. L'association infliximab + méthotrexate, avec 3,57 QALY gagnés en moyenne, était l'association thérapeutique qui en générait le moins. Sur l'horizon temporel vie entière, c'est néanmoins cette dernière association qui entraînait les plus faibles coûts directs (317 455 US\$) comparé à l'éta nercept + méthotrexate (324 855 US\$), à l'adalimumab (323 503 US\$) et au golimumab + méthotrexate (324 159 US\$). Comparé à l'association infliximab + méthotrexate, les ratios coût-utilité de l'éta nercept, de l'adalimumab et du golimumab (tous associés au méthotrexate) étaient respectivement de 69 211 US\$/QALY, 44 465 US\$/QALY et 38 255 US\$/QALY. L'association golimumab + méthotrexate serait donc plus « coût-efficace » que l'association éta nercept + méthotrexate alors que comparé à l'adalimumab, le ratio coût-utilité de cette association a été évalué à 16 729 US\$/QALY. Des analyses de sensibilité probabilistes, permettant d'évaluer les effets des différentes hypothèses ainsi que l'incertitude des résultats, ont estimé la probabilité que le golimumab soit coût-efficace à 0,29 pour un seuil d'acceptabilité économique de 50 000 US\$/QALY. Selon les auteurs et au regard des autres anti-TNF alpha, le golimumab semble donc coût-efficace en cas d'échec d'un premier traitement par méthotrexate.

Ces résultats sont partagés par les autorités de santé irlandaises qui ont évalué en 2010 le ratio coût-utilité de l'association golimumab + méthotrexate en comparaison d'une monothérapie de méthotrexate¹³⁰ en cas d'échec d'une première ligne de traitement par

¹³⁰ National Center for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of golimumab (Simponi®) in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Juin 2010. Disponible sur <http://www.ncpe.ie/>

méthotrexate. Le ratio coût-utilité a ainsi été estimé à 26 727 €/QALY avec une probabilité pour le golimumab d'être coût-efficace par rapport aux autres anti-TNF alpha de 0,23 pour un seuil d'acceptabilité économique de 20 000 €/QALY. Les autorités irlandaises ont donc considéré l'utilisation du golimumab comme coût-efficace en cas d'échec du méthotrexate.

Concernant le certolizumab, une revue des données d'efficacité et de coût-utilité a été réalisée à la demande du NICE en 2010¹³¹. Pour cela, les auteurs ont analysé et commenté les deux analyses de coût-utilité soumises par l'industriel aux autorités de santé britannique, la deuxième étant une version modifiée de la première tenant compte des remarques portées par le NICE. Malgré ces modifications, le comité d'évaluation du NICE a estimé que l'analyse médico-économique souffrait de nombreux biais, notamment d'une surestimation des résultats d'utilité du certolizumab compte tenu de leur incertitude, conduisant à des résultats médico-économiques probablement inexacts.

Une analyse coût-utilité du même type a été évaluée par les autorités de santé irlandaises¹³². Il s'agissait d'un modèle de Markov comparant le certolizumab (en monothérapie ou en association à du méthotrexate) aux autres anti-TNF alpha disponibles en Irlande. L'horizon temps était la vie entière et la perspective celle du payeur. Là encore plusieurs remarques ont été prononcées par les autorités irlandaises concernant les données d'efficacité et d'utilité du certolizumab. En dépit de ces biais, les ratios coût-utilité de l'association certolizumab + méthotrexate par rapport à l'étanercept, à l'adalimumab et à l'infliximab (également associés au méthotrexate) ont été estimés à 116 847 €/QALY, 17 606 €/QALY et 25 545 €/QALY respectivement. Par ailleurs, la probabilité que l'association certolizumab + méthotrexate soit coût-efficace pour un seuil d'acceptabilité de 20 000 €/QALY était de 7,1% et de 33,9% pour un seuil de 45 000€/QALY. Du fait des nombreux biais soulignés, les autorités de santé

¹³¹ Connock M, Tubeuf S, Malotki K, et al. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment*. 2010. 14(Suppl 2):1–10.

¹³² National Center for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of certolizumab pegol (Cimzia®) in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Septembre 2010. Disponible sur <http://www.ncpe.ie/>

irlandaises ont donné un avis défavorable au remboursement du certolizumab comme traitement des patients en échec de méthotrexate.

A ce jour, il s'agit des deux seules publications proposant une analyse coût-utilité du certolizumab pour son indication dans la PR.

b. Abatacept et rituximab

Une récente revue systématique de la littérature¹³³, commandée par le NICE britannique, avait pour objectif de recenser l'ensemble des études médico-économiques portant sur les médicaments utilisés en cas d'échec d'un anti-TNF alpha. Quatre études publiées entre 2008 et 2009 ont été retenues par les auteurs. Parmi ces études, deux portaient sur l'abatacept (une analyse coût-utilité et une analyse coût-efficacité) et deux sur le rituximab (deux analyses coût-utilité). Les trois analyses coût-utilité ont évalué le ratio coût/QALY alors que l'analyse coût-efficacité a évalué le coût en fonction des résultats du score DAS 28. Sur les deux études portant sur l'abatacept, Vera-Llonch *et al* n'ont pris en compte que les coûts médicaux relatifs aux traitements alors que Russell *et al* se sont placés dans la perspective du système de santé suédois. Concernant le rituximab, Lindgren *et al* ont pris en compte le point de vue sociétal alors que Kielhorn *et al* se sont placés dans la perspective du système de santé britannique. L'horizon temporel allait de 2 ans à la vie entière selon les publications. Les caractéristiques des différentes études sont présentées dans le Tableau 8.

¹³³ Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011. 15:1–278.

Tableau 8 : caractéristiques des études retenues dans la revue systématique de la littérature de Malottki *et al.*

Etude	Biothérapie étudiée	Population (patients en échec de)	Stratégies comparées	Type d'analyse médico-économique	Modèle utilisé	Horizon temps
Vera-Llonch ¹³⁴ 2008	Abatacept	Anti-TNF alpha	ABT + MTX vs MTX	Coût-utilité	Patient-level simulation	10 ans / vie entière
Russell ¹³⁵ 2009	Abatacept	Etanercept	ABT → IFX → DMARD vs IFX → ADA → DMARD	Coût-efficacité	Arbre décisionnel	2 ans
Kielhorn ¹³⁶ 2008	Rituximab	2 DMARD synthétiques et un anti-TNF alpha	RTX → DMARD vs DMARD RTX → ADA → IFX → DMARD vs ADA → IFX → DMARD	Coût-utilité	Markov	Vie entière
Lindgren ¹³⁷ 2009	Rituximab	un ou plusieurs anti-TNF alpha	RTX → anti-TNF alpha vs anti-TNF alpha	Coût-utilité	Patient-level simulation	Vie entière

ABT : abatacept ; ADA : adalimumab ; IFX : infliximab ; MTX : méthotrexate ; DMARD : traitement de fond synthétique.

L'abatacept a été considéré comme coût-efficace en cas d'échec d'un traitement par étanercept en comparaison à l'infliximab. Le coût par « état de plus basse activité de la maladie » gagné a été estimé à 12 514 Can\$ alors que le coût pour obtenir une rémission a quant à lui été estimé à 16 829 Can\$¹³⁵. En cas d'échec d'un traitement par anti-TNF alpha,

¹³⁴ Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Journal of Rheumatology*. 2008. 35:1745–53.

¹³⁵ Russell A, Beresniak A, Bessette L, et al. Cost-effectiveness modeling of abatacept versus other biologic agents in DMARDs and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009. 28:403–12.

¹³⁶ Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease modifying antirheumatic drug. *Current Medical Research and Opinion*. 2008. 24:2639–50.

¹³⁷ Lindgren P, Geborek P, Kobelt G. Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009. 25:181–9.

l'association abatacept + méthotrexate, comparée au méthotrexate en monothérapie, a été évaluée comme coût-efficace avec des ratios coût-utilité de 50 576 US\$ par QALY, dans un horizon temporel de 10 ans, et de 45 979 US\$ par QALY sur la vie entière¹³⁴. Les résultats de ces deux études ne sont pas comparables étant donné leurs différences méthodologiques (type d'analyse médico-économique, horizon temporel, perspective choisie) mais toutes les deux concluent sur la coût-efficacité de l'association abatacept et méthotrexate en cas d'échec d'un traitement par anti-TNF alpha.

Concernant le rituximab, ce dernier a été considéré dans les études lui étant dédiée comme coût-efficace chez les patients non répondeurs à un premier anti-TNF alpha. En effet, comparé à un DMARD synthétique seul, le rituximab (suivi par un DMARD synthétique) avait un ratio coût-utilité évalué à 14 690£ par QALY. L'ajout du rituximab en première ligne de la séquence thérapeutique adalimumab → infliximab → DMARD synthétique, comparé à cette même séquence sans rituximab, a été considéré comme coût-efficace avec un ratio coût-utilité de 11 601£ par QALY¹³⁶. Enfin, le rituximab (suivi d'anti-TNF alpha) a été jugé comme plus efficace en termes de coût et de gain en QALY qu'une stratégie ne comprenant que des anti-TNF alpha¹³⁷. Selon Lindgren *et al*, le prix moins élevé et la meilleure efficacité du rituximab par rapport aux anti-TNF alpha de seconde ligne, expliquent sa supériorité dans le cas étudié. En raison de leurs perspectives différentes, ces deux analyses coût-utilité n'offrent pas de résultats comparables. En effet, en se plaçant dans la perspective de la société, Lindgren et al ont obtenus de meilleurs résultats du fait de la prise en compte des coûts indirects et des soins informels, largement impactés par les biothérapies.

Les auteurs de cette revue ont également présenté une évaluation basée sur le *Birmingham Rheumatoid Arthritis Model* (BRAM), modèle d'échantillonnage virtuel permettant de simuler l'évolution des coûts et des QALY en fonction des stratégies thérapeutiques étudiées. Plusieurs biothérapies (adalimumab, infliximab, étanercept, rituximab et abatacept) ont été comparées à un traitement par un DMARD synthétique en cas d'échec d'un premier anti-TNF alpha. Les résultats ont montré que le rituximab était la biothérapie de deuxième ligne la plus « coût-efficace » avec un ratio de 21 200£/QALY. Les ratios coût-utilité pour les autres biothérapies étudiées étaient de 34 300£/QALY pour l'adalimumab, de 36 200£/QALY pour l'infliximab, de 38 600£/QALY pour l'abatacept et de 38 800£/QALY pour l'étanercept. Les

auteurs ont néanmoins souligné l'incertitude de ces résultats compte tenu du caractère virtuel de cette simulation.

Une étude finlandaise¹³⁸ est arrivée à la même conclusion en étudiant les ratios coût-utilité du rituximab, de l'adalimumab, de l'étanercept et de l'abatacept, en comparaison à un DMARD synthétique, lors de l'échec d'un anti-TNF alpha. Seul le rituximab, avec un ratio coût-utilité de 30 000€/QALY, était sous le seuil d'acceptabilité de 50 000€ par QALY.

Enfin, selon une revue de la littérature¹³⁹ commandée par l'EULAR et publiée en 2010, l'abatacept et le rituximab ont été identifiés comme étant les biothérapies les plus « coût-efficaces » du point de vue sociétal chez les patients non répondeurs aux anti-TNF alpha.

c. Tocilizumab et anakinra

Concernant le tocilizumab, une étude italienne¹⁴⁰ a comparé son ratio coût-utilité à ceux d'autres biothérapies utilisées dans le cas d'une réponse inadéquate à un traitement de fond synthétique. Les auteurs se sont placés dans la perspective du payeur. Les comparaisons entre chaque traitement ont été effectuées grâce à un modèle simulant l'évolution des coûts et des QALY selon l'évolution probable de l'état de santé des patients. Pour cela, les auteurs se sont basés sur les données d'efficacité et de qualité de vie obtenues dans trois essais cliniques randomisés comparant l'association tocilizumab et méthotrexate à un DMARD synthétique (méthotrexate ou autre). Près de 10 000 simulations ont ainsi été effectuées en prenant comme horizon temporel la vie entière des patients.

En Italie, la prise en charge standard en cas d'échec d'un DMARD synthétique est une association biothérapie et méthotrexate. L'étanercept est la première biothérapie prescrite dans cette association, suivi en cas d'échec par l'adalimumab, le rituximab et l'abatacept. Dans la présente étude, cette prise en charge standard a été comparée à une stratégie où le

¹³⁸ Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, et al. Cost–utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology*. 2010. 49(4):767–77.

¹³⁹ Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69(6):995–1003.

¹⁴⁰ Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *Journal of Medical Economics*. 2012. 15(3):576–85.

tocilizumab remplaçait l'éтанercept comme première biothérapie (les biothérapies suivantes restant les mêmes). Une stratégie où l'association tocilizumab et méthotrexate était prescrite avant l'éтанercept (sans aucun remplacement ni changement dans la suite de la séquence standard) a également été étudiée.

Les résultats ont montré que les coûts médicaux directs annuels étaient moins élevés lorsque l'éтанercept était remplacé par le tocilizumab comme première biothérapie administrée en association avec le méthotrexate (143 500€ versus 141 100€). Le prix et les coûts d'utilisation moins élevés du tocilizumab ont été identifiés comme les principales explications de ces résultats par les auteurs. Par ailleurs, un gain plus important en QALY a été observé chez les patients sous tocilizumab (9,8881 *versus* 9,3502 QALY). Dans la stratégie où l'association tocilizumab et méthotrexate était ajoutée avant la séquence thérapeutique standard, le ratio coût-utilité a été estimé à 17 100€ par QALY gagné.

Les auteurs concluaient qu'en Italie, remplacer l'éтанercept par le tocilizumab ou ajouter le tocilizumab à la stratégie thérapeutique standard était coût-efficace chez les patients en échec d'un traitement de fond synthétique.

Des résultats similaires ont été présentés dans une analyse de coût-utilité finlandaise de 2012 comparant plusieurs biothérapies utilisées en première ligne après échec d'un ou plusieurs DMARD traditionnels¹⁴¹. Les auteurs ont pour cela utilisé un modèle probabiliste simulant 3000 patients virtuels sur un horizon vie entière et dans la perspective du payeur. Dans ce modèle, l'adalimumab, l'éтанercept et le tocilizumab (tous associé au méthotrexate) étaient les premières biothérapies prescrites suivis du rituximab et de l'infliximab (eux aussi associés au méthotrexate).

Les résultats ont montré que l'association tocilizumab et méthotrexate était plus « coût-efficace » que les associations adalimumab et méthotrexate ainsi que éтанercept et méthotrexate comparées au méthotrexate en monothérapie. Le ratio coût-utilité de l'association tocilizumab et méthotrexate a été évalué à 18 957 €/QALY et la probabilité

¹⁴¹ Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, et al. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Economics*. 2012. 15(2): 340-51.

qu'elle soit coût-efficace pour un seuil d'acceptabilité de 20 000 €/QALY était comprise entre 60 et 93%. Les auteurs concluaient que le tocilizumab associé au méthotrexate était coût-efficace comme première biothérapie prescrite en cas d'échec des DMARD synthétiques.

Le NICE a de son côté évalué la coût-efficacité du tocilizumab lorsqu'il était utilisé en cas d'intolérance au rituximab ou lorsque ce dernier était contre-indiqué¹⁴². Les ratios coût-utilité ont été évalués à 30 100 £/QALY lorsque l'étanercept était suivi du tocilizumab et à 10 700 £/QALY lorsque le tocilizumab précédait l'étanercept dans la stratégie thérapeutique. Le NICE a également évalué les coûts et QALY du tocilizumab lorsqu'il était utilisé avant le rituximab en cas d'échec des anti-TNF. L'utilisation du tocilizumab avant le rituximab n'a pas été jugée coût-efficace et le ratio coût-utilité du tocilizumab utilisé après le rituximab a été estimé à 18 500 £/QALY. Les recommandations de prise en charge de la PR du NICE prennent en considération ces résultats puisque le tocilizumab est conseillé au même titre que l'abatacept ou un second anti-TNF alpha en cas d'intolérance ou de contre-indication du rituximab.

En 2004, une évaluation de l'efficacité clinique ainsi qu'une revue de la littérature des analyses médico-économiques portant sur l'anakinra a été réalisée à l'intention du NICE¹⁴³. Les auteurs n'ont identifié aucune analyse économique spécifiquement portée sur l'anakinra dans la littérature et, du fait de défauts structurels, le modèle fourni par l'industriel n'a pas été considéré comme fiable par le comité du NICE. Seul un modèle BRAM, modèle d'échantillonnage virtuel permettant de simuler l'évolution des coûts et des QALY en fonction des stratégies thérapeutiques étudiées, a permis d'estimer les ratios coût-utilité de l'anakinra entre 106 000 £/QALY et 604 000 £/QALY. Les stratégies étudiées dans le modèle étaient des séquences de DMARD avec ou sans anakinra, placés à différentes lignes de traitement. Les auteurs ont néanmoins estimé que ces ratios pouvaient être surestimés, les données du modèle étant issues d'essais cliniques où la représentativité des échantillons est discutable.

¹⁴² National Institute for Health and Clinical Excellence. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). Février 2012.

¹⁴³ W Clark, P Jobanputra, P Barton, A Burls. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*. 2004. Vol. 8: No. 18.



Même si l'anakinra semblait être bien moins coût-efficace que l'infliximab et l'éta nercept, et considérant que l'anakinra n'était prescrit qu'en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNF alpha, les auteurs concluaient que l'anakinra restait cliniquement intéressant pour des patients n'ayant plus d'autres alternatives thérapeutiques.

Une étude plus récente (2008) a quant à elle estimé le ratio coût-utilité de l'infliximab, de l'éta nercept, de l'adalimumab et de l'anakinra chez les patients relevant de la couverture de santé américaine *Medicare*¹⁴⁴. Un modèle a pour cela été développé en prenant comme données celles issues d'essais cliniques randomisés et de la *National Databank for Rheumatic Diseases* (NDB). Pour l'anakinra, les données de 74 patients ont ainsi été recueillies. Le comparateur unique était l'infliximab, l'horizon temporel était la vie entière et les auteurs se sont placés dans la perspective du payeur américain. Comparé aux anti-TNF alpha, l'anakinra a été considéré comme le choix thérapeutique le moins coûteux mais également le moins efficace en termes d'utilité. Le ratio coût-utilité de l'anakinra comparé à l'infliximab a été estimé à 216 573 US\$/QALY. L'éta nercept et l'adalimumab ont quant à eux été considérés comme coût-efficaces comparé à l'infliximab lorsqu'ils étaient utilisés comme première biothérapies.

d. Limites des analyses médico-économiques

Plusieurs remarques sur les résultats des analyses médico-économiques ci-dessus peuvent être formulées. Certains auteurs ont par exemple souligné que l'amélioration du score HAQ dans ce type d'études était généralement exagéré et qu'il ne reflétait pas réellement l'efficacité observée en pratique clinique courante^{145,146}. Le fait que nombre d'analyses aient été réalisées lors d'essais cliniques randomisés, dans lesquels l'industrie pharmaceutique est souvent présente soit dans la réalisation de l'analyse statistique soit en tant que promoteur, interroge là aussi sur la représentativité et la transparence des résultats obtenus. Enfin, leurs larges différences méthodologiques (horizon temporel, modèle utilisé, échantillons,

¹⁴⁴ Wailoo A, Bansback N, Brennan A, et al. Biologic Drugs for Rheumatoid Arthritis in the Medicare Program. A Cost-Effectiveness Analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58, No. 4. 939–946

¹⁴⁵ Wolfe F, Michaud K & Pincus T. Do rheumatology cost-effectiveness analyses make sense? *Rheumatology*. 2004. 43: 4–6

¹⁴⁶ Maetzel A. Cost-effectiveness analysis: out of touch with clinical reality? *Arthritis and Rheumatism*. 2005. 53: 3–4.

comparateurs, etc.) rendent la comparaison de leurs résultats particulièrement difficile. Ces remarques sont toutefois inhérentes à l'ensemble des études médico-économiques et ne se limitent pas aux analyses spécifiques des biothérapies dans la PR.

L'autre problème soulevé par ce type d'analyse médico-économique est de savoir comment statuer sur le caractère coût-efficace d'un médicament. Cette problématique des coûts s'oppose de fait à l'approche éthique voire philosophique qu'a une société d'aborder la santé de ses concitoyens. En d'autres termes, quel prix est prêt à payer une société pour une efficacité supplémentaire ? Pour répondre à cette question, certains pays ont choisi d'adopter un seuil d'acceptabilité économique au dessus duquel un choix thérapeutique n'est plus considéré comme coût-efficace. Il s'agit toutefois d'un choix arbitraire dont le pragmatisme peut être difficilement acceptable en matière de santé humaine. Le classement des coûts par QALY de différentes interventions en santé dans des *league table* peut également être une façon de comparer ces interventions. Une telle méthode permet de comparer les efficacités de stratégies différentes mais consommant les mêmes ressources, considérant ainsi la société comme autant de malades potentiellement affectés par les décisions en santé. C'est ce qu'ont entrepris de nombreux auteurs et notamment Kavanaugh¹⁴⁷ en 2007 (Tableau 9). Le coût par QALY d'un pontage coronarien apparaît alors comme inférieur à celui d'un traitement par biothérapie dans la PR (inférieur à 50 000€/QALY en moyenne) alors qu'un traitement par interféron dans la sclérose en plaque engendre des coûts par QALY supérieur à 100 000 US\$.

Aucune de ces deux interprétations ne permet de répondre entièrement à la question du choix d'allocation des ressources. En effet, contrairement à l'hypothèse partagée dans ces interprétations, un QALY ne possède pas la même valeur pour l'ensemble des maladies. Un coût élevé peut être plus facilement acceptable pour une intervention donnant un résultat immédiat que pour une action de prévention par exemple. Ces analyses médico-économiques doivent donc être interprétées avec prudence et ne pas être considérées comme le seul outil décisionnel. Elles permettent d'apporter des éléments de réflexion et d'orientation supplémentaires pour les décideurs publics.

¹⁴⁷ Kavanaugh A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2007. 21 (n°5): 929–942.

Tableau 9 : coût-efficacité de plusieurs actes médicaux et traitements. Kavanaugh 2007.

Acte médical/traitement	Coût par QALY (en dollars US)
Triple pontage coronarien pour un patient souffrant d'angor modéré.	12 000
Dépistage systématique du VIH	38 000 – 42 000
Vaccination contre la grippe chez des adultes actifs	41 000
Transplantation rénale chez un patient de plus de 65 ans	60 000
Traitement par interféron dans la sclérose en plaque	> 100 000

c. Impacts des biothérapies sur les retentissements socio-professionnels de la polyarthrite rhumatoïde

La PR affecte considérablement les activités quotidiennes et professionnelles des patients. Il a ainsi été démontré que la proportion d'actifs au sein des malades était bien moins importante que dans le reste de la population. Lorsque les patients arrivent néanmoins à conserver une activité professionnelle, les conséquences directes de la PR sont nombreuses : forte proportion de temps partiel, changement contraint d'activité, discrimination de poste, perte de rémunération, arrêts maladie plus fréquents, etc. (voir la sous partie : Les conséquences sociétales). Tous ces retentissements entraînent des coûts indirects loin d'être négligeables pour la société puisqu'ils représenteraient près de 25% du total des dépenses de prise en charge de la PR⁵⁰ en France et jusqu'à 32% pour certains auteurs⁷⁶.

La prise en charge précoce de la maladie par les traitements de fonds a considérablement amélioré la qualité de vie des patients en réduisant les atteintes articulaires de la PR et en contrôlant son évolution. L'arrivée des biothérapies au début des années 2000 a à encore amélioré la prise en charge de la maladie. Mais quels sont les réels bénéfices des biothérapies au niveau de l'activité professionnelle et des coûts indirects possiblement évités ?

Très peu d'études ont été publiées sur le sujet, même s'il ressort de certaines analyses médico-économiques portant sur les biothérapies un réel impact de ces dernières sur la diminution des coûts indirects. Une réduction des ratios coût-utilité des anti-TNF alpha associés au

méthotrexate a ainsi été observée lors de l'initiation de ce traitement à un âge précoce (entre 45 et 50 ans). L'explication avancée par les auteurs serait que l'instauration rapide d'un traitement par biothérapie chez des patients professionnellement actifs prolongerait leur temps d'activité entraînant ainsi une réduction des coûts indirects et par conséquent de meilleurs ratios coût-utilité¹²⁸.

Deux études précédemment citées ont par ailleurs identifié l'échec d'au moins une biothérapie comme étant l'un des principaux facteurs de risque associés à des coûts indirects élevés. Comparée aux traitements de fond classiques, l'utilisation des biothérapies était au contraire prédictive de coûts indirects moins élevés^{101,102}.

Une étude japonaise publiée en 2013¹⁴⁸ avait pour objectif d'évaluer l'impact des anti-TNF alpha (associés au méthotrexate) sur les activités professionnelles et sociales de patients polyarthritiques. Au total, 42 patients ont été inclus dans cette étude et ont reçu un anti-TNF alpha pendant un an. Les femmes représentaient 88% de l'échantillon, l'âge moyen à l'inclusion était de $53,64 \pm 15,70$ ans et la durée moyenne de la maladie était de $4,40 \pm 3,48$ ans. Parmi les patients, 14 étaient employés à temps plein (2 ouvriers et 12 employés de bureau), 6 étaient employés à temps partiel (tous employés de bureau) et 22 étaient professionnellement inactifs. Les anti-TNF alpha administrés étaient l'infliximab (16 patients) et l'étanercept (26 patients). Des AIS et AINS ont par ailleurs été administrés avant l'inclusion et durant toute la durée de l'étude à doses stables.

L'activité de la maladie ainsi que la réponse thérapeutique ont été mesurées via le score DAS 28, la qualité de vie par le score HAQ. A l'inclusion, le score DAS 28 moyen était de $5,44 \pm 1,25$ et le score HAQ moyen de $0,53 \pm 0,46$. L'impact des biothérapies sur les activités professionnelles et sociales a été évalué à l'aide d'une EVA sur laquelle les patients devaient indiquer à l'inclusion, à 6 et 12 mois à quel point leur maladie avait affecté leurs activités dans les quatre dernières semaines précédant le test. L'échelle était numérotée ainsi : - 10 signifiait que la réalisation de l'activité était impossible, 0 qu'il n'y avait aucun changement et

¹⁴⁸ Furuya H, Kasama T, Isozaki T. Effect of TNF antagonists on the productivity of daily work of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2013;6:25–30.

+ 10 que leur productivité avait été significativement améliorée. La variation par rapport à l'inclusion était reportée en pourcentage.

Les résultats ont montré que la productivité, auto-reportée sur l'EVA, était significativement plus élevée à 6 mois (n=42, augmentation de $48,5 \pm 44,5\%$) et à 12 mois (n=38, augmentation de $47,2 \pm 52,6\%$) qu'à l'inclusion. Les auteurs ont par ailleurs identifié une corrélation entre l'amélioration du score DAS 28 et le gain de productivité à 12 mois. Concernant le score moyen HAQ, une amélioration a également été reportée à 6 mois (n=42, HAQ moyen de $0,32 \pm 0,36$) et 12 mois (n=38, HAQ moyen de $0,30 \pm 0,35$) avec là encore une corrélation avec la productivité à 6 et 12 mois. En revanche, l'activité de la maladie à l'inclusion, l'âge et la durée de la maladie n'ont pas été corrélés à la productivité. Selon cette étude, un traitement par anti-TNF alpha permettrait donc aux patients d'améliorer leur capacité à effectuer leur travail et leurs activités domestiques.

Les mêmes conclusions ont été obtenues dans une publication de 2008¹⁴⁹ s'intéressant spécifiquement à l'adalimumab. Son objectif était de comparer les difficultés rencontrées au travail chez des patients nouvellement diagnostiqués recevant soit une association adalimumab + méthotrexate soit du méthotrexate en monothérapie (groupe placebo). Les auteurs ont pour cela réalisé un essai multicentrique, randomisé et en double aveugle de 56 semaines. Pour être inclus, les patients devaient avoir été diagnostiqués depuis moins de 2 ans et n'avoir jamais reçu de méthotrexate. Les patients devaient évaluer le retentissement de la PR au travail chaque semaine notamment grâce au questionnaire *WIS (Work Instability Scale)*, composé de 23 items). Le critère principal de l'étude était la perte d'emploi (quelque soit la cause) ou la perte imminente du travail, définie par une absence de réponse au critère ACR 20 à la 16^{ème} semaine, par l'aggravation du score WIS ou par un score WIS restant supérieur à 17. Au total, 148 patients ont participé à l'étude (75 dans le groupe adalimumab + méthotrexate et 73 dans le groupe méthotrexate). A l'inclusion, l'âge moyen était de 47 ± 9

¹⁴⁹ Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008. 59 (10): 1467–1474.

ans, le score HAQ de $1,3 \pm 0,6$ et le score DAS 28 de $6,0 \pm 1,4$. Le score WIS moyen était de 15 avec 40% des patients ayant un score élevé (>17).

A la fin de l'étude, le critère principal a été atteint par 20 patients du groupe placebo et 12 patients du groupe adalimumab mais la différence entre les 2 groupes n'a pas été jugée statistiquement significative ($p=0,092$) dans le cas des pertes d'emploi spécifiquement liées à la PR (4 dans le groupe placebo contre 2 dans le groupe adalimumab). La différence entre les deux bras de l'étude a par contre été considérée significative pour les pertes imminentes d'emploi avec un avantage pour le groupe adalimumab. La perte de temps de travail a également été considérée comme significativement plus faible dans le groupe adalimumab (perte de 8,6% du temps de travail dans le groupe adalimumab *versus* 18,4% dans le groupe placebo). Enfin, l'amélioration des scores WIS, DAS 28, HAQ et RAQoL a été là encore statistiquement plus élevée dans le groupe adalimumab.

D'autres études ont confirmé ces résultats et ont soulignées une augmentation de l'employabilité ainsi qu'une réduction des arrêts maladies chez les patients souffrant de PR ou de spondylarthrite ankylosante et traités par anti-TNF alpha^{150,151}. En dépit de biais méthodologiques, certains auteurs ont montré une augmentation du temps de travail hebdomadaire de 1,8 heure en moyenne ainsi qu'une réduction du nombre de jours d'arrêts maladie de 1,7 jour par mois en moyenne chez des patients traités par étanercept depuis au moins 5 mois¹⁵². Dans cette même étude, les auteurs ont par ailleurs estimé que l'augmentation des coûts directs due à l'utilisation de l'étanercept serait en partie voire totalement supportée par la diminution des coûts indirects. Une prise en charge rapide et efficace de la PR par des biothérapies réduirait donc les coûts indirects de la maladie en réduisant les pertes d'emploi et en limitant le nombre d'arrêts maladie. Ces résultats doivent

¹⁵⁰ van der Heijde D, Han C, DeVlam K, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006. 55(4):569–574.

¹⁵¹ Wolfe F, Allaire S, Michaud K. The prevalence and incidence of work disability in rheumatoid arthritis, and the effect of anti-tumor necrosis factor on work disability. *Journal of Rheumatology*. 2007. 34(11):2211–2217.

¹⁵² Globe D, Mazonson P, Santas C, et al. Impact of etanercept treatment on absenteeism and productivity: the work loss and productivity survey. *American Health and Drug Benefits*. 2010. Vol 3, n°3.

cependant être interprétés avec précaution et d'autres études devront être réalisées sur des échantillons plus importants et sur des durées plus longues.

5. Prise en compte des données médico-économiques dans les recommandations d'utilisation des biothérapies

Au niveau européen, le NICE britannique utilise depuis longtemps les considérations économiques pour élaborer ses recommandations de prise en charge. L'accès au remboursement des produits de santé peut d'ailleurs être refusé en raison d'une coût-efficacité jugée trop faible. L'EULAR tient également compte des aspects coût-efficacité des médicaments. En France, les analyses médico-économiques sont requises depuis 2012 uniquement pour les médicaments bénéficiant d'un ASMR de niveau I, II ou III, sans pour autant qu'il n'existe de seuil d'acceptabilité économique. Néanmoins, les recommandations de la HAS, du NICE et de l'EULAR concernant les stratégies thérapeutiques utilisées dans la PR s'accordent sur la place des biothérapies au sein de cette prise en charge.

Ainsi, les biothérapies ne sont recommandées que lors d'un échec des DMARD synthétiques utilisés en monothérapie ou en association. Pour la HAS, en cas de PR sévère d'emblée, une association méthotrexate + biothérapie (infliximab, étanercept ou adalimumab) peut être prescrite en première intention au même titre qu'une association méthotrexate avec un autre DMARD synthétique.

En cas d'échec des DMARD synthétique, les anti-TNF alpha doivent être associés au méthotrexate. Ici, le NICE ne fait pas de distinction entre les anti-TNF alpha et tous peuvent être utilisés. Il en est de même pour l'EULAR qui permet, en plus des anti-TNF alpha, les associations de méthotrexate avec l'abatacept, le tocilizumab ou le rituximab. L'EULAR ne hiérarchise donc pas les différentes biothérapies en cas d'échec de méthotrexate. La HAS ne mentionne quant à elle que l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept. Le golimumab et le certolizumab pegol n'étaient pas encore commercialisés à la date de ces recommandations mais leur indication dans la PR est identique aux autres anti-TNF alpha. Ces recommandations sont en adéquation avec les résultats de coût-efficacité précédemment cités. En effet, l'association méthotrexate et anti-TNF alpha a été considérée coût-efficace en cas d'échec d'un DMARD synthétique, et ce quelque soit l'anti-TNF alpha utilisé.

En cas d'échec de l'association méthotrexate et anti-TNF alpha, la HAS recommande, après essai d'un deuxième anti-TNF alpha, l'association du méthotrexate à l'abatacept, au rituximab ou au tocilizumab. Le tocilizumab n'est pas cité dans les recommandations HAS du fait de sa commercialisation ultérieure mais selon son indication AMM, il peut être prescrit à ce stade en association avec le méthotrexate. L'EULAR recommande de changer la biothérapie associée au méthotrexate (anti-TNF alpha, abatacept, tocilizumab ou rituximab). Cela correspond aux résultats des évaluations médico-économiques réalisées par l'EULAR qui montraient que le rituximab et l'abatacept étaient coût-efficaces en cas d'échec des anti-TNF alpha¹⁵³, sans pour autant hiérarchiser leur place dans la stratégie thérapeutique. Enfin, le NICE recommande l'association méthotrexate et rituximab. En cas d'échec de cette bithérapie, l'association méthotrexate et tocilizumab devra être prescrite. Si le rituximab est contre-indiqué, le méthotrexate devra être associé à un autre anti-TNF alpha, à l'abatacept ou au tocilizumab. Pour le NICE, le rituximab doit donc être prescrit avant un deuxième anti-TNF alpha, l'abatacept ou le tocilizumab alors que la HAS et l'EULAR ne font pas cette distinction. Cette différence s'explique par les résultats des analyses médico-économiques dont s'est servi le NICE. En effet, même si aucune comparaison directe entre l'abatacept et le rituximab n'a été réalisée, ce dernier, en cas d'échec d'un premier anti-TNF alpha et associé au méthotrexate, a été considéré comme plus efficace en termes de coûts et d'efficacité/utilité qu'un deuxième anti-TNF alpha. Ceci explique pourquoi le rituximab est recommandé en priorité par le NICE.

Concernant l'utilisation du tocilizumab, deux études publiées en 2012^{140,141} concluaient que le tocilizumab possédait un meilleur ratio coût-efficacité que l'éta nercept et l'adalimumab en première ligne des traitements biologiques en cas d'échec des DMARD synthétiques. Ces conclusions vont dans le sens des recommandations de l'EULAR qui autorise en cas d'échec des DMARD traditionnels une association méthotrexate et tocilizumab. D'après les conclusions de ces études, le tocilizumab en association au méthotrexate pourrait même être envisagé avant les anti-TNF alpha comme biothérapie de première ligne.

¹⁵³ Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69(6):995-1003.

6. Qu'attendre des médicaments biosimilaires ?

Un médicament biosimilaire est qualifié selon l'article L5121-1 alinéa 15 du Code de la santé publique comme un « (...) médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues (...) pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

L'Europe est en avance au niveau de la réglementation des biosimilaires puisque le cadre légal de ces médicaments est prévu depuis 2005 (directive 2004/27/CE) et permet une durée de protection de la spécialité de référence de 11 ans. Ce n'est qu'à l'issue de cette période que les médicaments biosimilaires peuvent être commercialisés. Une voie d'accès au marché européen spécifique est donc prévue dans la réglementation et l'enregistrement des médicaments biosimilaires se fait de façon centralisée à l'EMA. Pour ce faire, un médicament biosimilaire doit suivre des études préclinique et clinique de phase I et III visant à démontrer l'équivalence des résultats thérapeutiques avec le médicament princeps et pas uniquement sa bioéquivalence comme pour les médicaments génériques classiques.

On dénombre à l'heure actuelle 15 médicaments biosimilaires autorisés à la commercialisation en Europe dont la majorité est représenté par des biosimilaires de l'époïétine et de la filgrastim. Le 10 décembre 2013, un anticorps monoclonal biosimilaire de Rémicade® (infliximab), l'Inflectra®, a reçu une AMM européenne et va donc pouvoir être prescrit pour ses indications dans la PR, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique, l'arthrite psoriasique et le psoriasis. Les dates d'expiration des brevets des principaux anticorps monoclonaux sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : principaux anticorps monoclonaux autorisés en France et date d'expiration de leur brevet. Source ANSM¹⁵⁴.

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Orencia	Abatacept	CD 80/CD 86	R	2019
Humira	Adalimumab	TNF α	R, G, D	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbitux	Cetuximab	EGFR	O	2016
Enbrel	Etanercept	TNF α	R, D	2011
Remicade	Infliximab	TNF α	R, G, D	2014
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2012
Mabthera	Rituximab	CD 20	O, R	2015
Herceptin	trastuzumab	HER2	O	2014

R : Rhumatologie ; G : Gastroentérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie

Compte tenu du coût élevé des médicaments biologiques, l'arrivée de ces médicaments biosimilaires sur le marché européen va permettre de réduire les dépenses directes tout en gardant la même efficacité que les médicaments princeps. A titre d'illustration, les ventes de biothérapie en Europe ont rapportées environ 43 milliards d'euros en 2008 et presque 52 milliards d'euros en 2009¹⁵⁵. En se basant sur une baisse des prix d'environ 15 à 30% par rapport à la biothérapie de référence, certains auteurs ont estimé que l'utilisation de biosimilaires en Europe pourrait permettre d'économiser entre 11,8 et 33,4 milliards d'euros d'ici 2020, majoritairement en France, en Allemagne et en Royaume-Uni. Avec des expirations de brevets allant survenir dans les années à venir, les anticorps monoclonaux biosimilaires devraient permettre des économies allant de 1,8 à 20,4 milliards d'euros sur cette même période en fonction des estimations¹⁵⁶.

Toutefois, même si les médicaments biosimilaires vont permettre une réduction des coûts directs dans la prise en charge de la PR, les économies réalisées dépendront de plusieurs paramètres comme le taux de pénétration sur le marché, la baisse tarifaire réellement

¹⁵⁴ ANSM. Les médicaments biosimilaires. Etat des lieux. Septembre 2013.

¹⁵⁵ Hirsch BR, Lyman GH. Biosimilars: are they ready for primetime in the United States? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011. 9(8):934-43.

¹⁵⁶ Haustein R, de Millas C, Höer A, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2012. 1(3-4):120-6.



effectuée et la politique de substitution propre à chaque pays de l'Union Européenne qui conditionnera en partie la vitesse d'arrivée sur le marché des biosimilaires. En France, en attendant les décrets d'application, la substitution d'un médicament biologique ne pourra avoir lieu que lors de l'initiation du traitement et le pharmacien sera tenu de mentionner le nom du biosimilaire, d'informer le prescripteur de la substitution et de renouveler le traitement par le même biosimilaire dispensé initialement. Afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance, l'ANSM recommande en effet, après une première administration, de ne pas modifier le produit administré au patient. Un article du PLFSS 2014 prévoit également la création de groupes biologiques similaires au sein d'un répertoire spécifique, un peu à l'image de celui des médicaments génériques classiques.

En dépit de ces réflexions d'ordre réglementaire, les biosimilaires devraient dans les prochaines années remodeler le contexte économique de la PR et faciliter l'accès des patients aux traitements de fond biologiques.

Conclusion

Touchant environ 200 000 personnes en France, la PR est une maladie invalidante aux retentissements physiques, psychiques, sociétaux et économiques. Ce Travail s'est plus particulièrement penché sur les impacts socio-économiques de la PR et des biothérapies utilisées comme traitement de fonds de cette maladie.

En 2009, les dépenses totales de l'Assurance Maladie pour la PR représentaient environ 930 millions d'euros, soit 1,4% des dépenses totales relatives aux ALD¹⁰⁵. Les dépenses annuelles moyennes par patient s'élevaient alors à près de 6600 euros avec une dynamique essentiellement portée par les médicaments qui représentaient 35% des dépenses annuelles totales. En se plaçant du point de vue de la société, c'est-à-dire en intégrant les coûts indirects, les dépenses annuelles moyennes atteignent près de 22 000 euros par patient, avec une médiane de l'ordre de 15 000 euros. Ce sont d'ailleurs les coûts indirects qui représentent le premier poste de dépenses dans la PR, avec près de 25% du total, suivi par les médicaments (20,3%), l'hospitalisation (20,1%) et les soins informels (15,6%)⁵⁰. En prenant en considération l'ensemble de ces facteurs, les dépenses annuelles totales pour la PR seraient d'environ 6,2 milliards d'euros en France, 45,3 milliards d'euros en Europe et 41,6 milliards d'euros aux USA⁷⁶.

L'impact économique de la PR est donc principalement représenté par les coûts indirects, consécutifs aux retentissements fonctionnels de cette maladie, et par les dépenses relatives aux traitements, marquées par une forte tendance inflationniste depuis l'arrivée des biothérapies il y a une quinzaine d'années.

La prise en charge des patients chez qui les traitements de fonds synthétiques de référence étaient inefficaces a été considérablement améliorée par les biothérapies. Prescrit chez environ 15% des patients français, ces traitements ont largement démontrés leur efficacité et permettent aujourd'hui d'obtenir de bons résultats en termes de rémissions cliniques, en contrôlant le processus inflammatoire et en inhibant les altérations radiologiques. Les biothérapies entraineraient par ailleurs une diminution significative de l'utilisation des AINS,

des examens radiologiques, de la chirurgie, des consultations médicales et de la kinésithérapie^{119,120}.

De par leur efficacité, les biothérapies ont également joué un rôle dans la diminution des répercussions de la PR au niveau professionnel. L'amélioration rapide des scores fonctionnels DAS 28 et HAQ chez les patients sous biothérapies a ainsi été corrélée à une augmentation de l'employabilité et à un gain de productivité dans plusieurs études^{148, 149,150,151}. Il reste néanmoins difficile de quantifier monétairement le bénéfice des biothérapies sur les coûts indirects étant donné les nombreux paramètres rentrant en jeu (politiques de santé, évolution des conditions de travail, meilleure prise en charge professionnelle des maladies invalidantes, niveau d'éducation, etc.). Par ailleurs, plusieurs facteurs, comme la grande disparité des systèmes de protection sociale ou les taux de pénétration plus ou moins importants des biothérapies selon les pays, rendent délicat l'interprétation du peu d'études internationales disponibles sur le sujet.

Il est maintenant clairement établi que les biothérapies ont permis d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie globale des patients polyarthritiques en échec des DMARD synthétiques. Mais ces traitements biologiques ont un coût et leur utilisation a multiplié par trois les coûts médicaux directs^{119,122,123}. Dans un contexte économique où la rationalisation des dépenses publiques est devenue un objectif prioritaire, la question est de savoir si le gain d'efficacité obtenu avec les biothérapies justifie le surcoût financier induit par leur utilisation.

En cas d'échec des DMARD synthétiques, et dans les lignes de traitements où elles étaient utilisées, l'ensemble des biothérapies, à l'exception de l'anakinra, ont été considérées comme « coût-efficaces » au regard du seuil d'acceptabilité économique couramment utilisé de 50 000€/QALY. En dépit des problématiques d'interprétations de ce type d'étude, le surcoût engendré par ces traitements biologiques est donc considéré comme acceptable par les autorités de santé des principaux pays les utilisant. Le NICE britannique et l'EULAR ont d'ailleurs tenu compte de ces évaluations médico-économiques pour établir leurs recommandations.

En dépit de quelques incertitudes réglementaires encore débattues au sein des pays membre de l'UE, l'arrivée des biosimilaires sur le marché devraient dans les prochaines années

remodeler le contexte économique de la PR en diminuant les coûts médicaux directs et faciliter l'accès des patients aux traitements de fond biologiques. En se basant sur une baisse tarifaire d'environ 15 à 30% par rapport aux biothérapies princeps, les anticorps monoclonaux biosimilaires devraient ainsi permettre des économies allant de 1,8 à 20,4 milliards d'euros d'ici 2020 en fonction des estimations¹⁵⁶.

Bibliographie

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30
2. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *The European Journal of Health Economics*. 2008. 8 (Suppl 2):S49-S60.
3. INSERM. La polyarthrite rhumatoïde. 2012. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/la-polyarthrite-rhumatoide>.
4. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30
5. Données disponibles sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>
6. Morel J, Miossec P, Combe B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2004, 218-230.
7. Arthur G. Pratt, John D. Isaacs, Derek L. Matthey. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 February; 23(1): 37–48.
8. Gossec L, Pham T, Fautrel B et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005; 72:229-34.
9. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19:91-116.
10. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheumatology*. 2004. 50:2103-12.
11. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19:137-46.

12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 1988. 31(3):315–24
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatology*. 2010. 62(9):2569–81.
14. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; 38 (2): 405-26.
15. MacGregor A.J, Snieder H, Rigby A.S. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheumatology*. 2000; 43:30–37.
16. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. 2010-2011. Université Médicale Virtuelle Francophone.
17. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheumatology*. 2002; 46:906-12.
18. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2004; 63:1085-9.
19. Meunea C, Touzéb E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases*. Volume 103, Issue 4. April 2010. 253-261.
20. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheumatology*. 2008 Dec 15; 59 (12):1690-7.
21. HAS. Guide ALD. Polyarthrite rhumatoïde, évolution grave. Avril 2008. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf
22. Schröder O, Stein J. Low Dose Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and Future DirectionsMethotrexate in Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003. 98, 530-537.

23. Bendriss N, Elmangad FZ, Aouial M, et al. Taux de maintenance thérapeutique de méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Disponible sur <http://poster.rhumatologie.asso.fr>.
24. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003. 48 : 1513-1520
25. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2001. 60 :913-923.
26. Mease PJ. Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy for Spondyloarthropathies: Advances in Treatment. *Current Opinion in Rheumatology*. 2003. 15(3)
27. Mola EM, Balsaa A, Taboada VM, et al. Abatacept Use in Rheumatoid Arthritis: Evidence Review and Recommendations. *Reumatologia Clinica*. 2013. 09:5-17.
28. Bellino V, Marchisio P. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 2012. disponible sur <http://flipper.diff.org/app/items/info/4862>
29. Moulis G, Sailler L, Montastruc JL. Tocilizumab : le point sur un nouveau médicament. *Médecine thérapeutique*. 2011. Volume 17 (1), 23-33.
30. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge globale. Recommandation de bonne pratique. Décembre 2012. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/note_de_cadrage -
_polyarthrite_rhumatoide_2013-02-06_10-31-56_470.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/note_de_cadrage_-_polyarthrite_rhumatoide_2013-02-06_10-31-56_470.pdf)
31. Benhamou M, Rincheval N, Roy C, et al. The gap between practice and guidelines in the choice of first-line disease modifying antirheumatic drug in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *The Journal of rheumatology*. 2009; 36(5):934-42.
32. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2013. 0:1-18.
33. Kiely PD, Deighton C, Dixey J, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Biologic agents for rheumatoid arthritis—negotiating the NICE technology appraisals. *Rheumatology*. 2012. 51: 24–31.
34. Garrood T, Shattles W, Scott DL. Treating early rheumatoid arthritis intensively: current UK practice does not reflect guidelines. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(1):103-6.

35. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspect thérapeutiques hors médicaments et chirurgie – aspects médico-sociaux et organisationnels. 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_pr_non_med_071018.pdf
36. Landry G, Nerich V, Woronoff AS, et al. Evaluation de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde. Journal de Pharmacie Clinique. 2008. 28 (1) : 47-52
37. OMS. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>.
38. Glossaire multilingue de la Banque de donnée en santé publique. Disponible sur : <http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>
39. Ministère de la Santé. Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Avril 2007.
40. Article R.322-6 du code de la sécurité sociale, créé par décret n° 2008-1440 du 22 décembre 2008 publié au JO du 30 décembre 2008.
41. Données disponibles sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>
42. OMS. Former les personnels de santé du XXIe siècle. Le défi des maladies chroniques. 2005. Disponible sur http://www.who.int/chp/knowledge/publications/workforce_report_fre.pdf. Consulté le 28 avril 2013.
43. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
44. HCSP. Objectifs de santé publique ; Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Avril 2010. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=132>. Consulté le 3 mai 2013.
45. Loi n°2004-811 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie.
46. Loi n°2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.
47. Loi n°87-517 du 10 juillet 1987 en faveur de l'emploi des travailleurs handicapés.
48. Commission européenne. Europe 2020 : une stratégie pour une croissance intelligente, durable et inclusive. 2010. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:2020:FIN:EN:PDF>

49. The European Network for Workplace Health Promotion (ENWHP). PH work: promoting healthy work for people with chronic illness. 9th Initiative (2011-2013). 2013. Disponible sur : www.enwhp.org/enwhp-initiatives/9th-initiatives-ph-work.html
50. Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B et al. Disease status, costs and quality of life of patients with RA in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spin*. 2008; 75: 408-415.
51. Organisation Mondiale de la Santé. Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. Genève. 1980. (traduction).
52. <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
53. Scott D L, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005. Vol. 19: No. 1. 117-136.
54. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>
55. Guillemin F, Briancon S, Poureil J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991, 58, 459-465.
56. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006. 45: 454-458.
57. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis and Rheumatism* 1999. 42: 2220-2230.
58. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis and Rheumatism*. 2004. 50: 3296-3305.
59. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Preliminary evaluation of a visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2005. 32: 1261-1266.
60. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992. 30: 473-483.
61. Birrell FN, Hassell AB, Jones PW et al. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A crosssectional study. *Clinical Rheumatology*. 2000. 19: 195-199.

62. <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=FRPS%2030>
63. Chwalow AJ, Lurie A, Bean K et al. A French version of the Sickness Impact Profile (SIP): stages in the cross cultural validation of a generic quality of life scale. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1992. 6(7):319-26.
64. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/157/?sequence=18>
65. EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990. 16: 199-208.
66. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*. 2002. 21: 271-292.
67. C. Gaujoux-Viala, A. Rat, F. Guillemin, et al. Comparaison de l'EQ-5D et du SF-6D chez les patients souffrant de polyarthrite débutante : résultats de la cohorte ESPOIR. Disponible sur : <http://sfr.larhumatologie.fr>
68. Horsman J, Furlong W, Feeny D, et al. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003. 1: 54.
69. Costet N, Le Galès C, Buron C, et al. French cross-cultural adaptation of the Health Utilities Indexes Mark 2 (HUI 2) and 3 (HUI 3) classification systems. *Quality of Life Research*. 1998. 7(3), 245-256.
70. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Annals of Medicine*. 2001. 33: 328-336.
71. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *The Journal of Rheumatology*. 2004. 31: 1896-1902.
72. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996. 37: 53-72.
73. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis and Rheumatism*. 1980. 23: 146-152.
74. Guillemin F, Coste J, Pouchot J et al. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. *Arthritis and Rheumatism*. 1997. 40: 1267-1274.

75. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP et al. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British Journal of Rheumatology*. 1997. 36: 878-883.
76. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *The European Journal of Health Economics*. 2008. 8 (Suppl 2):S49-S60.
77. Organisation Mondiale de la Santé. 2002. WHO Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States. Disponible sur : <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>
78. Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B et al. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2002. 19; 3:18.
79. F. Wolfe, D.J. Hawley, K. Wilson. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *Journal of Rheumatology*. 1996; 23. 1407–1417
80. M.-A. Mayoux-Benhamou. Fatigue et polyarthrite rhumatoïde. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006. Volume 49, Issue 6: 301-304.
81. R.P. Riemsma, J.J. Rasker, E. Taal, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *British Journal of Rheumatology*. 1998. 37: 1042-1046.
82. J.R. Kirwan, M. Ahlmen, M. de Wit, et al. Progress since OMERACT 6 on including patient perspective in rheumatoid arthritis outcome assessment. *Journal of Rheumatology*. 2005. 32: 2246-2249
83. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis and Rheumatism*. 2001. 45(2):111-21.
84. Nagyovaa I, Stewartb R E, Macejovac Z et al. The impact of pain on psychological well-being in rheumatoid arthritis: the mediating effects of self-esteem and adjustment to disease. *Patient Education and Counseling*. 2005. 58: 55-62.
85. Covic T, Tyson G, Spencer D et al. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. 60: 469-476.

86. Frank RG, Beck NC, Parker JC et al. Depression in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1988. 15:920-5.
87. Covic T, Adamson B, Spencer D, Howe G. A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis: a 12-month longitudinal study. *Rheumatology*. 2003. 42: 1287-94.
88. Mc Williams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions : Results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004. 111:7-83.
89. Covic T, Tyson G, Spencer D et al. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. 60(5): 469-76.
90. Dickens C, Jackson J, Tomenson B et al. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*. 2003. 44: 209-215.
91. Evers AW, Kraaimaat FW, Geenen R et al. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behavior Research and Therapy*. 2003. 41: 1295-1310.
92. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001. 44 (9): 2009-17.
93. Wiles N, Dunn G, Barrett E et al. Associations between demographic and disease-related variables and disability over the first five years of inflammatory polyarthritis: a longitudinal analysis using generalized estimating equations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000. 53 (10): 988-96.
94. Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P et al. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2002. 46 (9): 2310-9.
95. Combe B, Cantagrel A, Goupille P et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2003. 30 (11): 2344-9.
96. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis and Rheumatism*. 1999. 42 (9): 1854-60.

97. Hallert E, Thyberg I, Hass U et al. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2003. 62 (7):667-70.
98. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of Rheumatology*. 1994. 21 (3): 425-9.
99. Cooper NJ, Mugford M, Symmons DP et al. Total costs and predictors of costs in individuals with early inflammatory polyarthritis: a community-based prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002. 41(7):767-74.
100. Gignac M, Badley E, Lacaille D et al. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as means of adaptation. *Arthritis Rheumatology*. 2004. 51 (6) : 909-16.
101. Fautrel B, Maravic M, Maurel F et al. Coûts indirects associés à la polyarthrite rhumatoïde et déterminants. 22^{ème} Congrès français de rhumatologie. 2009. Disponible sur <http://sfr.larhumatologie.fr>
102. Fautrel B, Maravic M, Maurel F et al. Impact de la polyarthrite rhumatoïde sur les conditions de travail et le revenu des patients. 22^{ème} Congrès français de rhumatologie. 2009. Disponible sur http://sfr.larhumatologie.fr/moduleEventPublic/viewPresentation.phtml?about=rc%2F009%2F22esfrhuma%2Fposter%2F20091029-060247-1038%2F_container
103. Puolakka K, Kautiainen H, Pekurinen M et al. Monetary value of lost productivity over a five year follow up in early rheumatoid arthritis estimated on the basis of official register data on patients' sickness absence and gross income: experience from the FIN-RACo trial. *Ann Rheum dis*. 2006. Jul; 65(7):899-904.
104. Dourgnon P, Zeynep Or Z, Sorasith C. L'impact du dispositif des affections de longue durée (ALD) sur les inégalités de recours aux soins ambulatoires entre 1998 et 2008. Questions d'économie de la santé. Janvier 2013. n° 183.
105. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php>
106. Rapport à la Commission des comptes de la sécurité sociale. Septembre 2010. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss201009_fic-10-2.pdf

107. <http://www.polyarthrite-andar.com/article228.html>
108. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. 65: 1175-1183.
109. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003. 49: 64-70.
110. Verstappen S.M, Verkleij H, Bijlsma J.W, et al. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004. 63: 817-824.
111. Hallert E, Husberg M, Skogh T. Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford)*. 2006. 45: 325-331.
112. Hulsemann J.L, Ruof J, Zeidler H, Mittendorf T. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study'. *Rheumatology International*. 2006. 26: 704-711.
113. ANDAR. La « bataille » pour les biothérapies en Grande Bretagne. Disponible sur <http://www.polyarthrite-andar.com>
114. Maravic M, Baudens G, Sanchez JP et al. Biotherapy and rheumatoid arthritis: A medico-economic evaluation from 2008 French Hospital Database. *Joint Bone Spine*. 2011. Volume 79, Issue1, 96-97.
115. Cnamts. Une stabilité des dépenses du médicament de ville en 2011. Points de repère n° 41 - juin 2013. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points de repere n 41 Medicament 2011.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_41_Medicament_2011.pdf)
116. Maravic M, Le Bihan C, Boissier MC et al. Activité rhumatologique hospitalière à partir des données PMSI 2000 : Etude de six affections rhumatologiques. *Rev Rhum*. 2004. 71(12):1221-5.
117. Maravic M, Daurès J-P, Sany J. Hospital costs of rheumatoid arthritis in France in 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl):403.
118. Guillemin F, Durieux S, Daures JP et al. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *Journal of Rheumatology*. 2004. 31: 1297-304.

119. Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, et al. Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): Results from a French observational study. *Joint Bone Spine*. 2008. 75: 25-28.
120. Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al. Decrease in orthopedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69 (1): 312-3.
121. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2001. 28: 238-44.
122. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2004. 63:4-10.
123. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheumatology*. 2003. 48:2750-62.
124. Hallert E, Husberg M, Bernfort L. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. 338-46.
125. Journal Officiel. Arrêté du 14 mars 2011 pris pour l'application de l'article L. 162-22-7-2 du Code de la sécurité sociale. Journal Officiel. 23 mars 2011.
126. Accord cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. 5 décembre 2012.
127. Van Der Velde G, Pham B, Machado M et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2011. 63(1): 65-78.
128. Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, et al. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice. *European Journal of Health Economics*. 2013. 14: 863-873.
129. Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 2012. 15: 1-256.

130. National Center for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of golimumab (Simponi®) in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Juin 2010. Disponible sur <http://www.ncpe.ie/>
131. Connock M, Tubeuf S, Malottki K, et al. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment*. 2010. 14(Suppl 2):1–10.
132. National Center for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of certolizumab pegol (Cimzia®) in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. Septembre 2010. Disponible sur <http://www.ncpe.ie/>
133. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011. 15:1–278.
134. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Journal of Rheumatology*. 2008. 35:1745–53.
135. Russell A, Beresniak A, Bessette L, et al. Cost-effectiveness modeling of abatacept versus other biologic agents in DMARDs and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009. 28:403–12.
136. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease modifying antirheumatic drug. *Current Medical Research and Opinion*. 2008. 24:2639–50.
137. Lindgren P, Geborek P, Kobelt G. Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009. 25:181–9.
138. Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, et al. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology*. 2010. 49(4):767–77.
139. Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69(6):995–1003.

140. Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *Journal of Medical Economics*. 2012. 15(3):576–85.
141. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, et al. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Economics*. 2012. 15(2): 340-51.
142. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). Février 2012.
143. W Clark, P Jobanputra, P Barton, A Burls. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*. 2004. Vol. 8: No. 18.
144. Wailoo A, Bansback N, Brennan A, et al. Biologic Drugs for Rheumatoid Arthritis in the Medicare Program. A Cost-Effectiveness Analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58, No. 4. 939–946
145. Wolfe F, Michaud K & Pincus T. Do rheumatology cost-effectiveness analyses make sense? *Rheumatology*. 2004. 43: 4–6
146. Maetzel A. Cost-effectiveness analysis: out of touch with clinical reality? *Arthritis and Rheumatism*. 2005. 53: 3–4.
147. Kavanaugh A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2007. 21 (n°5): 929–942.
148. Furuya H, Kasama T, Isozaki T. Effect of TNF antagonists on the productivity of daily work of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2013;6 25–30.
149. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008. 59 (10): 1467–1474.
150. Van der Heijde D, Han C, DeVlam K, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006. 55(4):569–574.
151. Wolfe F, Allaire S, Michaud K. The prevalence and incidence of work disability in rheumatoid arthritis, and the effect of anti-tumor necrosis factor on work disability. *Journal of Rheumatology*. 2007. 34(11):2211–2217.

152. Globe D, Mazonson P, Santas C, et al. Impact of etanercept treatment on absenteeism and productivity: the work loss and productivity survey. *American Health and Drug Benefits*. 2010. Vol 3, n°3.
153. Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010. 69(6):995-1003.
154. ANSM. Les médicaments biosimilaires. Etat des lieux. Septembre 2013.
155. Hirsch BR, Lyman GH. Biosimilars: are they ready for primetime in the United States? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011. 9(8):934-43.
156. Haustein R, de Millas C, Höer A, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2012. 1(3-4):120-6.
157. Fries J.F, Spitz P, Kraines R.G, Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 1980. 23: 137-145.
158. Guillemin F, Briancon S, Poureil J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum*. 1991. 58 : 459-465.

Annexes

Annexe A : le facteur rhumatoïde

Source : PR : clinique et diagnostic. Pr Bernard Combe. 2009.

« Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE. Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigés contre les immunoglobulines G humaines ou animales. La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétérospécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homospécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou autospécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même.

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde. Une approche expérimentale montre que l'injection de FR ou de lymphocytes B producteurs de FR à des souris SCID n'induit pas d'arthrite chez ces animaux. Néanmoins les FR, en particulier IgG, pourraient jouer un rôle indirect dans l'inflammation synoviale en induisant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, IL1 et TNF alpha par les macrophages synoviaux. Enfin, le FR est impliqué dans certaines manifestations extra-articulaires. Il se dépose dans la paroi des vaisseaux et forme des complexes immuns de taille intermédiaire, active le complément et induit des lésions de vascularite. Chez certains patients le FR sanguin a des propriétés de cryoprécipitation, ce qui explique certaines manifestations de vascularite ».

Annexe B: DAS 28

Source : HAS. Guide ALD 22 « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Avril 2008.

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS (Disease Activity Score) élaboré par l'EULAR. Le score DAS 28 se calcule en analysant 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes des pouces, les 2 poignets, les 2 coudes et les 2 épaules) et en prenant en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation, le résultat de la VS ainsi que la valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle analogique. A noter qu'un DAS 28 modifié a été développé en remplaçant la valeur de la VS par celle de la CRP. Les formules et valeurs restent néanmoins les mêmes.

La valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient est mesurée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) horizontale de 10 cm portant la mention « maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite. La question à formuler au patient est la suivante : « En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle, où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »

La formule permettant le calcul du DAS 28 est la suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{\text{NAD}}] + [0,28 \times \sqrt{\text{NAG}}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{valeur de l'appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Avec NAD: nombre d'articulation douloureuse ; NAG : nombre d'articulation gonflée.

Ou

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{\text{NAD}}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{valeur de l'appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Le niveau d'activité de la PR avec le DAS 28 est défini comme tel :

- $DAS\ 28 \leq 3,2$: PR de faible niveau d'activité ;
- $DAS\ 28 > 3,2$: PR active ;
- $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$: PR modérément active ;
- $DAS\ 28 > 5,1$: PR très active ;
- $DAS\ 28 < 2,6$: seuil de rémission.

Mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie avec le DAS 28 :

Lorsque le DAS 28 final, calculé après une deuxième mesure, est inférieur ou égal à 3,2 :

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le DAS 28 final est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le DAS 28 final est supérieur à 5,1 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

Annexe C: le *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)

Sources : Fries J.F et al¹⁵⁷. Guillemin F et al¹⁵⁸.

Le HAQ est un outil de mesure de l'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde permettant d'évaluer, sur la semaine écoulée, 8 domaines de l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits. Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire). Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

¹⁵⁷ Fries J.F, Spitz P, Kraines R.G, Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 1980. 23: 137-145.

¹⁵⁸ Guillemin F, Briancon S, Poureil J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum*. 1991. 58 : 459-465.

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

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

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

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

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

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

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

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

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

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

Annexe D : critères ACR

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité et de la PR.

Il existe les critères ACR 20, 50 et 70 en fonction de la réponse obtenue avec le traitement.

Pour les critères ACR 20 on doit avoir :

- $\geq 20\%$ d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses ;
- $\geq 20\%$ d'amélioration du nombre de synovites ;
- $\geq 20\%$ d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants : évaluation de la douleur par le patient (par EVA), appréciation globale par le patient (par EVA), appréciation globale par le praticien (par EVA), auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel, marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70 il faut avoir respectivement 50 % et 70 % d'amélioration dans les différents items présentés ci-dessus.

Le compte des articulations douloureuses se fait par le Ritchie traditionnel qui demande un examen lent ce qui n'est pas commode en pratique.

Annexe E : interventions non médicamenteuses

Source : HAS. « Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels » Recommandation pour la pratique professionnelle. Mars 2007. Non lisible

Tableau 1. Indications des interventions non médicamenteuses en fonction des objectifs thérapeutiques.

Traitements non médicamenteux	Interventions à visée antalgique	Interventions à visée articulaire	Interventions à visée musculaire	Interventions à visée fonctionnelle	Interventions à visée éducative	Interventions à visée psychologique	Interventions à visée sociale et professionnelle	Interventions visant d'autres objectifs
Recommandé¹ à tous les patients	-	Auto-programme d'exercices (mains++) ^C	Activités aérobies ^B Auto-programme d'exercices ^{AP}	Activités aérobies ^B	Information ^{AP} Éducation thérapeutique (protection articulaire++) ^B	Évaluation état psychologique ^{AP}	Demande de 100 % (selon critères ALD ⁵) ^{AP}	Transmission des coordonnées d'associations de patients ^{AP}
Recommandé en fonction de l'évaluation clinique, sociale ou professionnelle	Orthèses ^C Pédicurie-podologie y compris chaussage ^{AP}	Techniques de gain d'amplitudes ³ y compris en balnéothérapie ^{AP} Orthèses ^C Pédicurie-podologie ^{AP}	Renforcement musculaire dynamique ou/et isométrique ^B Adaptation des activités aérobies en charge ou en décharge ^{B, y} compris en balnéothérapie ^C	Adaptation des activités aérobies ^B Ergothérapie ^{AP} Orthèses ^C Programmes MK ⁴ globaux ^C Pédicurie-podologie ^{AP} Aides techniques ^C Aménagement de l'environnement ^{AP}	-	Intervention psychologique ^{AP} (psycho-dynamique ou cognitivo-comportementale)	Entretien avec assistante sociale, médecin du travail ^{AP} Aménagement des conditions de travail ^{AP} Mesures de protection sociale ^{AP}	Diététique ^{AP}
Traitement adjuvant éventuel²	Balnéothérapie ^C Massage ^{AP} Physiothérapie ^{AP} Acupuncture ^{AP}	Massage ^{AP} Physiothérapie ^{AP} Postures ^{AP}	-	Cure thermale ^C	-	-	-	-

¹ Gradation des recommandations : ^A : grade A ; ^B : grade B ; ^C : grade C ; ^{AP} : accord professionnel.
² Traitement adjuvant : traitement associé au traitement recommandé, médicamenteux ou non, en cas d'insuffisance, d'échec ou d'intolérance de ce dernier, ou lorsqu'il facilite la mise en œuvre du traitement recommandé.
³ Techniques de gain d'amplitudes : autopostures, mobilisations actives aidées, mobilisations passives ; postures si échec des précédentes.
⁴ MK : masso-kinésithérapie.
⁵ ALD : affection de longue durée.

Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_pr_non_med_071018.pdf

Annexe F : scores SDAI et CDAI

Source : HAS. Guide ALD 22 « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Avril 2008.

- Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

SDAI = Nombre de synovites (sur 28)

+ Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)

+ Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)

+ CRP (mg/dl)

La rémission est définie par un score de SDAI ≤ 26 ;

Un faible niveau d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 11 ;

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 26 ;

Un fort niveau d'activité est défini par un score de SDAI > 26 .

- Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

CDAI = Nombre de synovites (sur 28)

+ Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)

+ Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)

+ Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)

La rémission est définie par un score de CDAI $\leq 2,8$;

Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI ≤ 10 ;

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI > 10 .

Annexe G : effets indésirables des anti-TNF alpha

Les effets indésirables des différents anti-TNF alpha sont présentés dans le Tableau 11 ci-dessous. La liste de ces effets est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par système-organe et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. (source : www.vidal.fr).

Tableau 11 : tableau récapitulatif des effets indésirables des anti-TNF alpha

	Adalimumab (Humira®)	Certolizumab (Cimzia®)	Etanercept (Enbrel®)	Golimumab (Simponi®)	Infliximab (Rémicade®)
Infections et infestations	Très fréquent : Infections des voies respiratoires ; Fréquent : Infections systémiques, intestinales, cutanées et des tissus mous, infections de l'oreille, de la bouche, des organes de reproduction, des voies urinaires, infections fongiques, infections articulaires ;	Fréquent : infections bactériennes, virales ; Peu fréquent : sepsis, tuberculose, infections fongiques.	Très fréquent : infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées) ; Peu fréquent : infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies et infection parasitaire) ;	Très fréquent : infection des voies respiratoires hautes ; Fréquent : infections bactériennes, virales, bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles ; Peu fréquent : choc septique, sepsis, tuberculose, infection des voies respiratoires basses, infections opportunistes, pyélonéphrite, abcès, arthrite bactérienne, bursite infectieuse	Très fréquent : infection virale ; Fréquent : infections bactériennes (sepsis, cellulite, abcès) ; Peu fréquent : tuberculose, infections fongiques ;

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent : Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome, tumeur bénigne ; Peu fréquent : Lymphome, tumeurs des organes solides, mélanome ;	Peu fréquent : cancers du sang et du système lymphatique, tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions précancéreuses, tumeurs bénignes et kystes ;	Peu fréquent : cancer cutané non mélanomateux ;	Peu fréquent : tumeurs ;	Rare : lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome ;
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, anémie ; Fréquent : leucocytose, thrombocytopénie ; Peu fréquent : purpura thrombopénique idiopathique ;	Fréquent : troubles des éosinophiles, leucopénie ; Peu fréquent : anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose ; des globules blancs.	Peu fréquent : thrombocytopénie ;	Fréquent : anémie ; Peu fréquent : leucopénie, thrombocytopénie ;	Fréquent : neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie ; Peu fréquent : thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose ;
Affections du système immunitaire	Fréquent : Hypersensibilité, allergies ; Peu fréquent : sarcoïdose ;	Peu fréquent : vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse, manifestations allergiques, auto-anticorps ;	Fréquent : réaction allergiques, formation d'auto-anticorps ; Peu fréquent : vascularite systémique (incluant vascularite positive aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ;	Fréquent : réactions allergiques, auto-anticorps positif ;	Fréquent : réactions allergiques du système respiratoire ; Peu fréquent : réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type réaction sérique ;
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : Augmentation du taux de lipides ; Fréquent : Hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation.	Peu fréquent : déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids ;		Peu fréquent : augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides.	
Affections psychiatriques	Fréquent : troubles de l'humeur, anxiété, insomnie.	Peu fréquent : anxiété et troubles de l'humeur ;		Fréquent : dépression, insomnie.	Fréquent : dépression, insomnie ;

					Peu fréquent : amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité ;
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées ; Fréquent : paresthésies, migraine, compression des racines nerveuses ; Peu fréquent : AVC, tremblements, neuropathies ;	Fréquent : céphalées, anomalies sensorielles ; Peu fréquent : neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements ;		Fréquent : vertiges, paresthésies, céphalées ; Peu fréquent : troubles démyélinisants (central et périphérique), troubles de l'équilibre, dysgueusie.	Très fréquent : céphalée ; Fréquent : vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie ; Peu fréquent : convulsions, neuropathie ;
Affections oculaires	Fréquent : troubles visuels, conjonctivites, blépharite, gonflements des yeux ; Peu fréquent : diplopie.	Peu fréquent : troubles visuels, inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale.	Peu fréquent : uvéites, sclérites.	Peu fréquent : troubles visuels, conjonctivite, allergie oculaire.	Fréquent : conjonctivite ; Peu fréquent : kératite, œdème périorbital, orgelet ;
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent : vertiges ; Peu fréquent : surdité, acouphènes.	Peu fréquent : acouphènes, vertiges.			
Affections cardiaques	Fréquent : tachycardie ; Peu fréquent : infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque congestive ;	Peu fréquent : cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations ;	Rare : aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive.	Peu fréquent : insuffisance cardiaque congestive, arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires.	Fréquent : tachycardie, palpitations ; Peu fréquent : insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie ;
Affections vasculaires	Fréquent : Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes ; Peu fréquent : Anévrisme aortique, occlusion vasculaire, thrombophlébite	Fréquent : hypertension ; Peu fréquent : hémorragie ou saignement, hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdèmes périphériques et faciaux, ecchymoses ;		Fréquent : hypertension ; Peu fréquent : thrombose, syndrome de Reynaud, rougeur.	Fréquent : hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices ; Peu fréquent : ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome ;
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : asthme, dyspnée, toux ; Peu fréquent : embolie pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle,	Peu fréquent : asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et	Peu fréquent : maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire).	Peu fréquent : asthme et symptômes associés ; Rare : maladie pulmonaire interstitielle.	Très fréquent : infections des voies respiratoires hautes, sinusites ; Fréquent : infections des voies respiratoires basses

	bronchopneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural ;	inflammation des voies respiratoires, toux ;			(bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis ; Peu fréquent : œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural ;
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements ; Fréquent : hémorragie gastro-intestinales, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren ; Peu fréquent : pancréatite, dysphagie, œdème du visage ; Rare : perforation intestinale.	Fréquent : nausées ; Peu fréquent : ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif, stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée ; Rare : odynophagie, hypermotilité.		Fréquent : constipation, dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées ; Peu fréquent : troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), reflux gastro-oesophagien, stomatite.	Très fréquent : douleur abdominale, nausée ; Fréquent : hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, constipation ; Peu fréquent : perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite.
Affections hépatobiliaires	Très fréquent : élévation des enzymes hépatiques ; Peu fréquent : cholécystite et lithiase biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie ; Rare : hépatite, réactivation d'hépatite B, hépatite auto-immune ; Indéterminé : insuffisance hépatique.	Fréquent : hépatite ; Peu fréquent : hépatopathie, cholestase, hyperbilirubinémie ; Rare : cholélithiase.	Rare : élévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune.	Fréquent : augmentation de ALAT/ASAT ; Peu fréquent : cholélithiase, troubles hépatiques.	Fréquent : fonction hépatique anormale, transaminases élevées ; Peu fréquent : hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite ; Rare : hépatite auto-immune, jaunisse ; Indéterminé : insuffisance hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : rash ; Fréquent : Aggravation ou apparition d'un psoriasis, urticaire, ecchymoses, dermatite, onychoclasie, hyperhidrose, alopecie, prurit ;	Fréquent : éruption ; Peu fréquent : alopecie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère	Fréquent : prurit ; Peu fréquent : angioedème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation, et	Fréquent : alopecie, prurit, dermatite, rash ; Peu fréquent : psoriasis, urticaire, vascularite ;	Fréquent : apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation,

	Peu fréquent : sueurs nocturnes, cicatrices ;	cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal ;	atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire) ;		sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie ; Peu fréquent : éruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau ;
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent : douleurs musculosquelettiques ; Fréquent : spasmes musculaires ;	Peu fréquent : troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique.	Rare : lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique.	Rare : syndrome lupique.	Fréquent : arthralgie, myalgie, dorsalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : insuffisance rénale, hématurie ; Peu fréquent : nycturie.	Peu fréquent : insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux ; Rare : néphropathie.		Peu fréquent : troubles de la vessie ;	Fréquent : infection du tractus urinaire ; Peu fréquent : pyélonéphrite.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : troubles de la fonction érectiles.	Peu fréquent : troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires ;		Peu fréquent : troubles mammaires, troubles du cycle menstruel.	Peu fréquent : vaginite.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction au site d'injection ; Fréquent : douleur thoracique, œdème, fièvre ; Peu fréquent : inflammation.	Fréquent : pyrexie, douleur, asthénie, prurit, réactions au site d'injection ; Peu fréquent : frissons, syndrome pseudogrippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices ;	Très fréquent : réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement) ; Fréquent : fièvre.	Fréquent : pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), altération des facultés de guérison, gêne thoracique.	Très fréquent : réactions liées à la perfusion, douleur ; Fréquent : douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdèmes ; Peu fréquent : mauvaise cicatrisation ;
Investigations	Fréquent : troubles de la coagulation et troubles hémorragiques, positivité aux auto-anticorps, augmentation	Peu fréquent : élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation ;			Peu fréquent : auto-anticorps positifs ;

	du taux sanguins de lactate déshydrogénase.				
--	--	--	--	--	--

Annexe H : liste ALD 30

Source : www.legifrance.gouv.fr Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré.

- Accident vasculaire cérébral invalidant ;
- Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ;
- Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques ;
- Bilharziose compliquée ;
- Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves ;
- Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ;
- Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- Diabète de type 1 et diabète de type 2 ;
- Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
- Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères ;
- Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves ;
- Maladie coronaire ;
- Insuffisance respiratoire chronique grave ;
- Maladie d'Alzheimer et autres démences ;
- Maladie de Parkinson ;
- Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ;
- Mucoviscidose ;
- Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ;

- Paraplégie ;
- Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique ;
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive ;
- Affections psychiatriques de longue durée ;
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives ;
- Sclérose en plaques ;
- Scoliose idiopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne ;
- Spondylarthrite grave ;
- Suites de transplantation d'organe ;
- Tuberculose active, lèpre ;
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

Table des matières

Introduction	1
Présentation de la polyarthrite rhumatoïde	4
1. Définition.....	5
2. Epidémiologie.....	5
3. Physiopathologie et mécanismes lésionnels.....	6
4. Diagnostic.....	7
a. Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.....	8
1. Diagnostic clinique	8
2. Diagnostic radiologique	9
3. Diagnostic biologique.....	9
b. Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde en phase d'état.....	12
1. Diagnostic clinique	12
2. Diagnostic radiologique	18
3. Diagnostic biologique.....	19
c. Critères de diagnostic et de classification	19
1. Critères ACR 1987	19
2. Critères ACR/EULAR 2010	20
d. Diagnostic différentiel	21
5. Facteurs de risque et pronostiques.....	24
Prise en charge d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde	27
1. Prise en charge médicamenteuse	28
a. Les traitements symptomatiques.....	28
1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	28

2.	Antalgiques	29
3.	Corticoïdes	29
4.	Traitements locaux	30
b.	Traitements de fond	30
1.	Méthotrexate (Novatrex®)	32
2.	Léflunomide (Arava®)	34
3.	Sulfasalazine (Salazopyrine®)	35
4.	Biothérapies	36
a.	Les anti-TNF alpha	36
I.	Etanercept (Enbrel®)	39
II.	Infliximab (Rémicade®).....	40
III.	Adalimumab (Humira®)	41
IV.	Certolizumab pegol (Cimzia®).....	42
V.	Golimumab (Simponi®)	43
VI.	Effets indésirables des anti-TNF alpha.....	44
b.	Autres biothérapies.....	45
I.	Abatacept (Orencia®)	45
II.	Rituximab (Mabthera®).....	47
III.	Anakinra (Kineret®).....	49
IV.	Tocilizumab (RoActemra®)	50
5.	Autres traitements de fond	53
a.	Azathioprine (Imurel®).....	53
b.	Ciclosporine (Néopral®, Sandimmun®).....	54
c.	Cyclophosphamide (Endoxan®)	54
d.	D-pénicillamine (Trolovol®) et tiopronine (Acadione®)	55

e.	Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	55
f.	Sels d'or (Allochrysine®, Ridauran®).....	56
6.	Stratégies thérapeutiques.....	57
a.	Recommandation de la HAS.....	57
b.	Recommandations de l'EULAR	65
c.	Recommandations du NICE.....	67
2.	Prise en charge non médicamenteuse	68
a.	Chirurgie	68
b.	Traitements physiques	69
c.	Education thérapeutique du patient	70
d.	Prise en charge psychologique	70
e.	Dispositifs médicaux.....	71
f.	Rééducation.....	71
g.	Prise en charge sociale et professionnelle	72
3.	Suivi de la PR	74
4.	Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	75
	Impacts socio-économiques de la polyarthrite rhumatoïde et des biothérapies	77
1.	Le contexte réglementaire lié à la polyarthrite rhumatoïde	78
a.	Définitions.....	78
1.	Les maladies chroniques évolutives	78
2.	Affections longues durées	79
b.	Cadre législatif relatif aux maladies chroniques.....	80
2.	La polyarthrite rhumatoïde, une maladie complexe aux multiples conséquences.....	82
a.	Comment évaluer l'impact de la PR sur la santé ?	83
1.	Méthodes évaluant le fardeau de la maladie	85

2.	Méthodes évaluant l'incapacité fonctionnelle	87
a.	Instruments génériques	87
b.	Instruments spécifiques à la PR	87
3.	Méthodes évaluant la qualité de vie	89
a.	Instruments génériques : profils	89
b.	Instruments génériques : index d'utilité	90
c.	Autres instruments génériques.....	92
d.	Instruments spécifiques à la PR : profils.....	92
b.	Les conséquences physiques, psychologiques et sociétales de la polyarthrite rhumatoïde	93
1.	Qualité de vie globale	93
2.	Les douleurs	94
3.	La fatigue.....	95
4.	Les conséquences psychologiques.....	96
5.	Les conséquences fonctionnelles	98
6.	Les conséquences sociétales.....	100
3.	Conséquences économiques de la polyarthrite rhumatoïde.....	104
a.	Contexte économique lié aux ALD.....	104
b.	Dépenses liées à la polyarthrite rhumatoïde	106
1.	Du point de vue de l'Assurance Maladie	106
2.	Apports de la littérature	108
4.	Impacts socio-économiques des biothérapies utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.....	115
a.	Dépenses liées à l'utilisation des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde...	115
1.	Utilisation des biothérapies en France.....	115

2. Coûts relatifs à l'utilisation des biothérapies	118
3. Rôle des biothérapies dans l'évolution des coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ces dernières années	121
b. Les études médico-économiques appliquées aux biothérapies	125
1. Justification de ce type d'étude	125
2. Les principaux types d'analyses médico-économiques	126
3. Quels sont les résultats des analyses médico-économiques pour les biothérapies ?	127
a. Anti-TNF alpha	127
I. Adalimumab, étanercept, infliximab	127
II. Golimumab, certolizumab	132
b. Abatacept et rituximab	135
c. Tocilizumab et anakinra	138
d. Limites des analyses médico-économiques	141
c. Impacts des biothérapies sur les retentissements socio-professionnels de la polyarthrite rhumatoïde	143
5. Prise en compte des données médico-économiques dans les recommandations d'utilisation des biothérapies	147
6. Qu'attendre des médicaments biosimilaires ?	149
Conclusion	152
Bibliographie	155
Annexes.....	169
Table des matières.....	187

