



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 69

Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/07/2014

PAR

Mlle. Sara EL RHARRAS

Née le 14 Novembre 1987 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Polyarthrite rhumatoïde - Biothérapie - Rituximab.

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne.	PRESIDENT
Mr.	R. NIAMANE Professeur de Rhumatologie.	RAPPORTEUR
Mme.	I. EL BOUCHTI Professeur agrégée de Rhumatologie.	} JUGES
Mr.	B.ADMOU Professeur agrégé d'Immunologie.	
Mr.	M.ZYANI Professeur agrégé de Médecine Interne.	



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr. Mohamed AMINE

Secrétaire Général : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation

AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato-orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie-Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BEN DRISSE Laila (Militaire)	Cardiologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NOURI Hassan	Oto-rhino-laryngologie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie-chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	ZAHLANE Mouna
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADALI Nawal	Neurologie	FADILI Wafaa	Néphrologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ALJ Soumaya	Radiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie- orthopédie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie- orthopédie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-ptisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-rhino-laryngologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie cardiovasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		



DEDICACES

Je dédie cette thèse ..

A mes tendres parents : tenter de décrire mes sentiments envers vous serait obsolète, car aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre fille.

A mes sœurs : ma calme et posée Zineb, ma coquine obstinée Assia, en souvenir de toute la complicité et la tendresse qui nous unissent.

A ma famille, toute ma famille...

A mes chères amies

Mes fidèles compagnes de longue date : Soumaya, Leïla, Sarra, Khadija, Abir, Safa et Fatim-zahra : pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années.

Fatim-zahra ELmangad: en témoignage de la grande amitié qui nous réunit.

Asma Boujemaaoui : ton aide était tellement précieuse pour accomplir ce travail que je ne saurais te remercier assez.

A Madame le professeur Ahlam Belkhou : pour tous les efforts déployés à nous former, pour votre douceur bienveillante, veuillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde estime.

A toute l'équipe de rhumatologie (Madame Bouchra, Rachid, Abdelaziz, Yacine, Mohcine, Zineb, Nora, Imane, Sarah, Nassiba ...) à laquelle je suis fière d'appartenir.

A la 11ème promotion des médecins internes et à tous les Amimiens.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse: Pr. Lamia ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

Chef du service de Médecine Interne au CHU Mohamed VI

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous, l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A mon maître et rapporteur de thèse: Pr. Radouane NIAMANE

Professeur de Rhumatologie

Chef du service de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire Avicenne

Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines qui m'ont profondément émue resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession.

Je vous reconnais de m'avoir appris à aimer cette noble spécialité qu'est la Rhumatologie.

Le passage dans votre service, dont je garde les plus beaux souvenirs, était une source d'apprentissage inépuisable.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.

Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments les meilleurs.

A mon cher maître et juge de thèse: Pr. Imane EL BOUCHTI

Professeur en Rhumatologie

Chef du service de Rhumatologie au CHU Mohamed VI

C'est pour moi un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

J'ai été impressionnée par vos compétences, vos qualités humaines ainsi que les efforts déployés à nous former.

Je suis également particulièrement reconnaissante et sensible à votre soutien précieux au cours de l'élaboration de ce travail.

Je vous prie de croire l'expression de mon profond respect et admiration.

A notre maître et juge de thèse: Pr. Brahim ADMOU

Professeur d'immunologie,

Chef de l'unité d'immunologie au CHU Mohamed VI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A notre maître et juge de thèse: Pr. Mohammed ZYANI

Professeur de Médecine Interne

Chef du service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons été impressionnés par votre amabilité, votre humilité et vos compétences.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.

A notre maître: Pr. AMINE

Professeur d'Epidémiologie

Chef du Laboratoire d'épidémiologie de la Faculté de Médecine de Marrakech.

Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse que vous nous avez prodiguée au cours de l'élaboration de la méthodologie de notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments distingués.

Aux Rhumatologues du secteur libéral:

notre maître le Pr. S. EL HASSANI,

Dr. A. SARIF et Dr. N. CHAHLI

Votre contribution dans le recueil des données des patients de notre travail était des plus cruciales. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour l'effort et le temps précieux que vous avez dépensé. Veuillez agréer l'expression de notre gratitude et nos respects.

A Madame le professeur Miriame Ghazi

Professeur Assistant de Rhumatologie à l'Hôpital Militaire Avicenne

L'aide que vous m'avez prodiguée, depuis que je vous connais, est inestimable à mes yeux.

Votre bienveillance, votre abnégation, et votre dynamisme spontané ne cessent de m'inspirer.

En témoignage de l'affection et la grande estime que j'ai à votre égard, veuillez accepter mon humble gratitude.

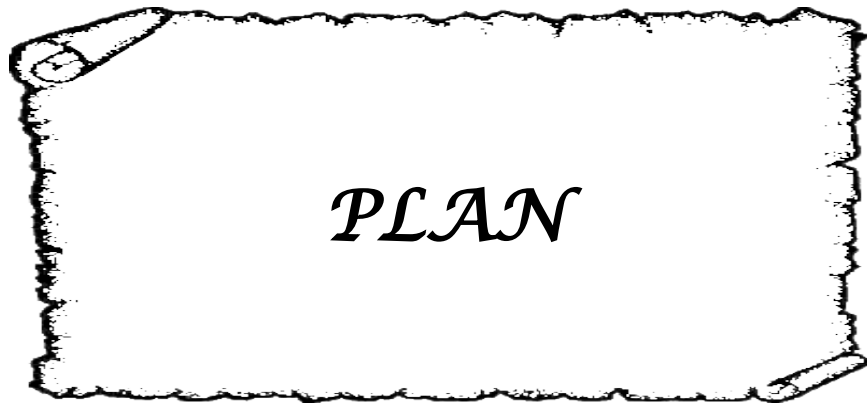


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
ACR	: American college of rheumatology
ACPA	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide
ADA	: Adalimumab
Ag	: Antigène
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
APS	: Antipaludéens de synthèse
BK	: Bacilles de Koch
CD	: Cellule dendritique
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CRP	: Protéine C réactive
DAS 28	: Disease activity score
DMARDs	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
bDMARDs	: <i>biological DMARDs</i>
bsDMARDs	: <i>biosimilar DMARDs</i>
csDMARDs	: <i>conventional synthetic DMARDs</i>
tsDMARDs	: <i>targeted synthetic DMARDs</i>
ETN	: Etanercept
ET	: Ecart-type
EULAR	: European League Against Rheumatism
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FR	: Facteurs Rhumatoïde
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HMA	: Hôpital Militaire Avicenne
HIT	: Hôpital Ibn Tofail
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HVB	: Hépatite virale B
IDR	: Intra Dermo Réaction
IL	: Interleukine
IV	: Voie intraveineuse
INF	: Infliximab
IPP	: Inter-phalangienne proximale
LB	: Lymphocyte B
LDA	: Low disease activity

LOCF	: Last Observation Carried Forward
LT	: Lymphocyte T
MDA	: Moderate disease activity
MCP	: Métacarpo-phalangienne
MTP	: Métatarso-phalangienne
MTX	: Méthotrexate
NAD	: Nombre d'articulations douloureuses
NAG	: Nombre d'articulations gonflées
NASH	: Hépatite Stéatosique Non Alcoolique
PA	: Patient-année
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
Rankl	: Receptor Activator of Nfkb Ligand
RTX	: Rituximab
SC	: Voie sous-cutanée
SLZ	: Sulfasalazine
TCZ	: Tocilizimab
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UI	: Unités internationales
VS	: Vitesse de Sédimentation



INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	4
I. Critères d'inclusion	5
II. Critères d'exclusion	5
III. Collecte des données	5
IV. Définition des variables analysées	6
1. Les données cliniques et démographiques des patients	6
2. Evaluation de la maladie avant le début de la biothérapie	6
3. Analyse des traitements reçus avant biothérapie	6
4. Etude des indications de la biothérapie	6
5. Etude de l'efficacité	7
6. Etude de la tolérance	7
V. Analyse des données	8
RESULTATS	10
I. Etude descriptive	11
1. Caractéristiques des malades	11
2. Caractéristiques de la PR	14
3. Les thérapeutiques instaurées avant biothérapie	24
4. Indications de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique	26
5. Etude de l'efficacité du Rituximab	29
6. Etude de la tolérance des biothérapies	37
II. Etude analytique	39
1. Evolution du DAS 28 à 3, 6, 9, 12 mois	39
2. Facteurs prédictifs de la réponse EULAR à 12 mois	40
DISCUSSION	42
I. Rappel physiopathologique	44
1. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	44
2. Thérapies ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde	47
II. Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde	49
1. Les moyens thérapeutiques	49
2. Stratégie thérapeutique	51
III. Efficacité du Rituximab	53
1. Preuves d'efficacité du Rituximab dans les essais cliniques	53
2. Preuves d'efficacité du Rituximab dans la « vraie vie »	56
IV. Retraitement	59
V. Facteurs prédictifs de réponse au Rituximab	59
VI. Tolérance	60
CONCLUSION	63
ANNEXES	65
RESUMES	86
BIBLIOGRAPHIE	90



INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires, et d'autre part d'une maladie systémique pouvant engager le pronostic vital.

C'est le rhumatisme inflammatoire le plus grave et le plus fréquent (0,5 à 1,1% de la population mondiale) [1]. Elle représente de ce fait un véritable problème de santé publique en termes de coût et de morbi-mortalité.

Depuis une vingtaine d'années, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause, l'avènement des biothérapies a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Issues des biotechnologies, ces molécules ont une action modulatrice ciblée sur certains médiateurs de l'immunité dont nous citons : les cytokines pro-inflammatoires, les lymphocytes B et T, et les voies de signalisation cellulaire.

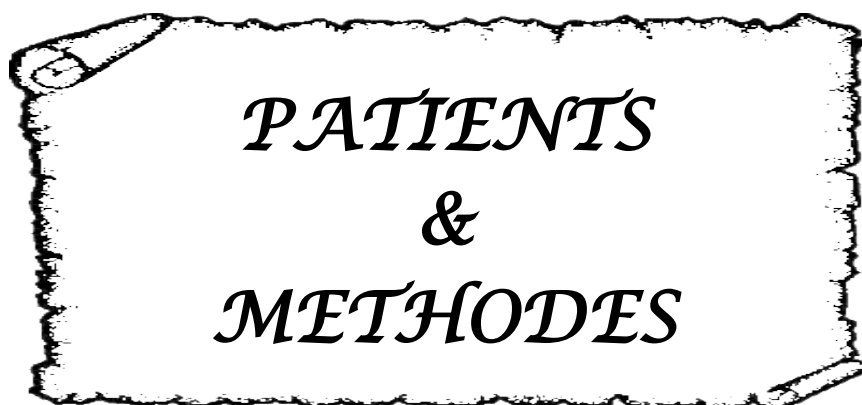
Au Maroc, cinq molécules sont disponibles depuis 2006. Il s'agit des inhibiteurs du TNF alpha (Infliximab, Etanercept et Adalimumab) qui ont été les premiers biologiques développés dans le traitement de la PR. Le Rituximab y fait suite, c'est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique initialement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Puis récemment les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Tocilizumab).

L'implication pratique la plus importante est qu'avec ces molécules, « l'espoir a changé de camp », puisqu'il est possible dans la majorité des cas d'avoir une efficacité symptomatique et structurale notamment dans les situations d'échappement aux traitements de fond conventionnels. Ceci a permis de modifier radicalement la qualité de vie, mais également le pronostic à moyen et probablement à long terme [2]. Une telle innovation a désormais changé le visage de la rhumatologie.

Cependant, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables. Il s'agit d'une part des risques de lymphomes, de cancers solides et surtout d'infections opportunistes dont la tuberculose, particulièrement menaçante dans un pays d'endémie comme le notre. D'autre part, le risque de non réponse initiale ou d'échappement secondaire ont été décrits chez 30% des patients environ. A cela s'ajoute leur coût exorbitant, alors que la plus grande proportion de la population marocaine n'a pas de couverture sociale.

A la lumière de ces données, notre étude a pour objectif de décrire la pratique quotidienne de prescription des biothérapies, ainsi que colliger les données d'efficacité et de tolérance de ces traitements dans une population de patients marocains atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités au Centre hospitalier universitaire de Marrakech.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique aux biothérapies, afin de guider le prescripteur vers un choix rationnel et optimal de ces biomédicaments.



*PATIENTS
&
METHODES*

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 63 dossiers de patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde, au service de Rhumatologie de l'Hôpital Militaire Avicenne et au service de Rhumatologie de l'Hôpital Ibn Tofail CHU Mohammed VI.

Ce travail couvre une période de 6 ans et 6 mois allant du 1^{er} Janvier 2006 au 31 Juin 2013.

I. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude tous les dossiers des patients suivis pour PR retenue selon les critères ACR 1987 et traités par biothérapies (annexe2).

II. Critères d'exclusion:

Ont été exclus les patients atteints d'autres rhumatismes inflammatoires ou de connectivites.

Un seul dossier a été exclu de l'ensemble de l'analyse pour données insuffisantes.

Un autre a été exclu de l'étude d'efficacité pour DAS 28 initial manquant.

Onze patients étaient perdus de vue après initiation des biothérapies, ont été écartés de l'analyse d'efficacité et de tolérance.

III. Collecte des données:

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux archivés à l'hôpital.

Pour les patients suivis initialement en secteur libéral, la collecte de leurs données fut complétée en collaboration avec le rhumatologue traitant à partir de leurs dossiers médicaux.

IV. Définition des variables analysées:

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte six rubriques (annexe1):

1. Les données cliniques et démographiques des patients.

2. Evaluation de la maladie avant le début de la biothérapie par:

- L'évaluation de l'activité initiale de la maladie par le score DAS 28 (annexe3).
- Le syndrome inflammatoire biologique, représenté par la VS et la CRP.
- Le bilan immunologique : facteur rhumatoïde et les ACPA.
- L'atteinte structurale reflétée par le score de Sharp modifié de Van der Heijde (annexe4).
- Le degré d'handicap socio-professionnel et la qualité de vie traduits par l'indice fonctionnel HAQ (annexe5).

3. Analyse des traitements reçus avant toute biothérapie:

- Analyse du traitement symptomatique.
- Analyse du traitement de fond classique (molécules prescrites, durée de traitement).

4. Etude des indications de la biothérapie.

5. Étude de l'efficacité:

Une efficacité optimale de l'agent biologique est soumise aux exigences suivantes :

- Un faible niveau d'activité (DAS 28 \leq 3,2) ou au mieux une rémission (DAS 28 \leq 2,6) durable. La rémission prolongée étant définie par un DAS 28 $<$ 2,6 pendant 1 année lors de 4 contrôles successifs.
- Une réponse EULAR faible ou modérée (annexe 6).
- Une stabilisation de la progression structurale : Indice de Sharp.
- Une amélioration de la qualité de vie : HAQ.

Vue la nature rétrospective du travail, l'évolution sous traitement de l'indice de Sharp et de l'indice fonctionnel HAQ n'a été relevée que chez un nombre restreint de malades. Nous nous sommes donc focalisés sur l'analyse de l'efficacité symptomatique par le recueil chaque trois mois, des paramètres cliniques et para-cliniques d'activité de la PR, du score DAS 28 et de la réponse EULAR.

6. Étude de la tolérance:

Tous les effets indésirables survenus au cours de l'étude ont été recueillis et classés selon l'agent responsable, leur délai de survenu et leur gravité.

Les effets indésirables graves ont été définis comme ceux mettant en jeu le pronostic vital ou conduisant à l'arrêt définitif du biologique.

Une infection grave a été définie comme une infection ayant justifiée une hospitalisation ou provoquée le décès du patient.

De même une réaction grave liée à la perfusion du biologique était définie comme une réaction survenant dans les 24 heures suivant la perfusion, et conduisant à l'arrêt définitif du traitement en cause.

V. Analyse des données:

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS version 16 en trois étapes:

- Une première étape a consisté à une description globale des variables. Les variables continues ont été décrites en termes de :

1. moyennes \pm écart-type lorsque la distribution suivait une loi normale.
2. médianes pour les variables de distribution asymétrique.

Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.

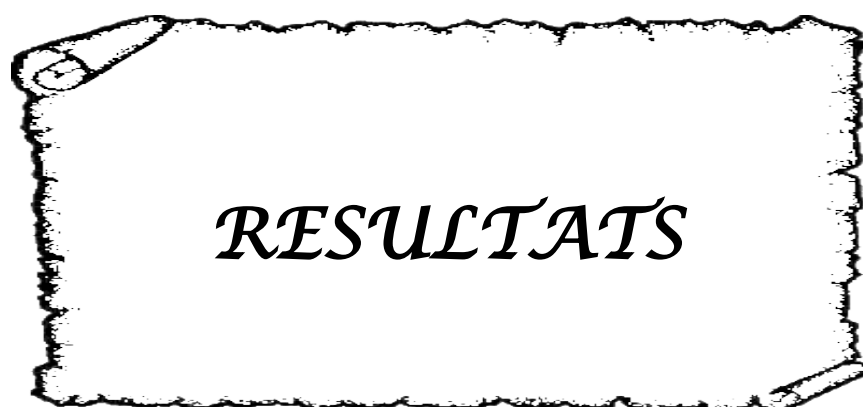
- Une seconde étape, analytique, visant à déterminer si les variations du DAS 28 étaient significatives à 3, 6, 9 et 12 mois après biothérapie. Un $p < 0,001$ a été considéré comme significatif.
- Une troisième étape, pour déterminer les facteurs prédictifs de la réponse EULAR à 12 mois après biothérapie, une analyse uni-variée a été réalisée dans un premier temps. Les variables significativement corrélées à la réponse EULAR ($p < 0.1$) ont été incluses dans une analyse en régression logistique. Les résultats ont été exprimés sous forme de pourcentages et d'intervalles de confiance (IC 95%).

Les données manquantes:

Étant donné le caractère rétrospectif de l'étude, nous nous sommes retrouvés limités par les données manquantes que nous avons traitées comme suit :

- ✓ Lorsque le DAS 28 initial manquait:
 - Si l'un des composants du DAS 28 manquait, le dossier était exclu. Ce fut le cas dans une seule situation.
 - Si l'EVA douleur initiale, était le seul composant manquant du DAS 28 initial, elle était considérée comme égale à sa valeur maximale (100 mm) (annexe 3). Ceci a permis de calculer le DAS 28 initial de 6 malades.

- ✓ Lorsque le DAS 28 du suivi manquait:
 - si le dossier spécifie l'activité (« rémission », « LDA », « MDA », « poussée ») de la maladie, nous avons retenu les chiffres suivants:
 - 2.6 pour « rémission »
 - 3.1 pour « LDA ou activité faible »
 - 4.1 pour « MDA ou activité modérée »
 - 5.1 pour « poussée ou activité forte » et la réponse EULAR était considérée comme étant nulle dans ces deux dernières situations.
 - Si le dossier ne spécifie pas l'activité de la maladie, nous avons adopté l'analyse LOCF ou « Last Observation Carried Forward » qui consiste à la projection de la variable précédente [3].



RESULTATS

I. Etude descriptive:

1. Caractéristiques des malades:

1-1 Lieu de prise en charge:

Parmi les 62 malades colligés, 34 étaient suivis à l'hôpital Ibn Tofail, et 30 malades étaient suivis à l'hôpital Militaire Avicenne dont deux patientes ont complété leur suivi à l'Hôpital Ibn Tofail (figure1).

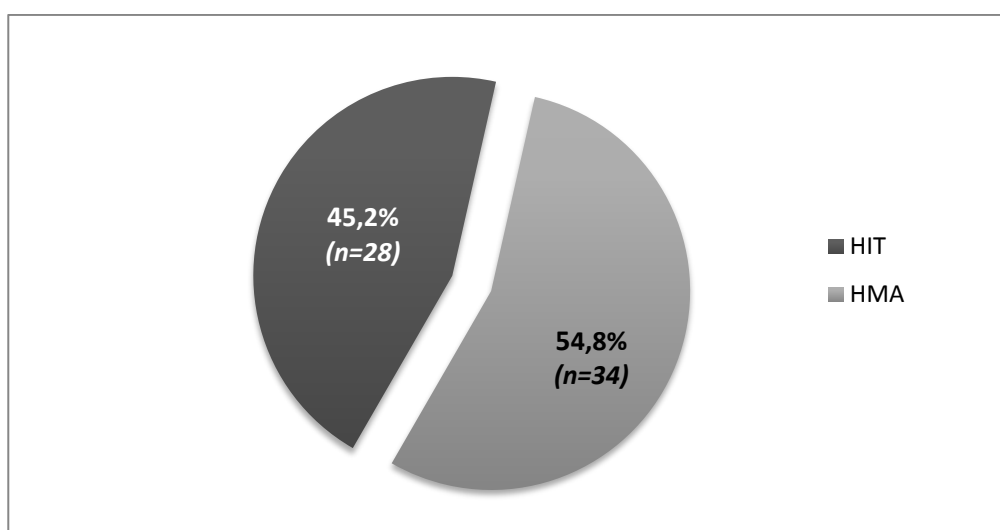


Figure1: Répartition des malades selon le lieu de prise en charge (*n=62*):

1-2 Age:

L'âge moyen des patients était de $52,5 \pm 11,28$ ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 77 ans.

1-3 Sexe:

La population étudiée était à prédominance féminine, au nombre de 53 patients soit 85,5% des malades, et le sexe ratio était de 5,89 (figure2).

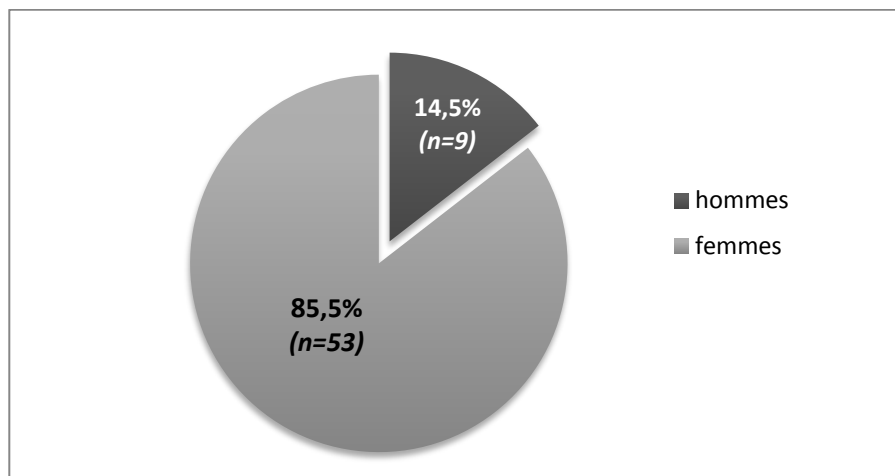


Figure 2: Répartition des malades selon le sexe (*n=62*):

1-4 Étude des comorbidités:

Nous avons relevé la présence de pathologies associées chez 34 patients, soit 59,6% des malades (figure3).

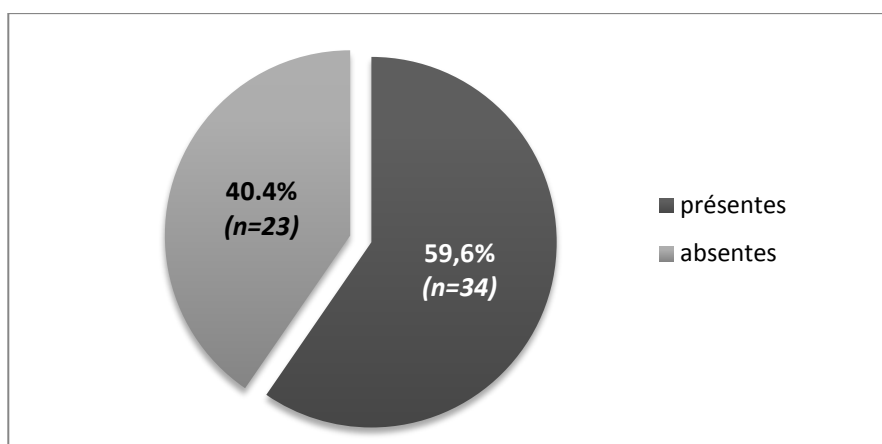


Figure 3: Répartition des malades selon la présence de comorbidités (*n=57*):

L'étude détaillée des comorbidités de ces malades a mis en évidence les résultats suivants (Tableau I).

Tableau I : Comorbidités et antécédents des patients recrutés:

Comorbidités (n=57)	Nombre de patients	% de patients
Diabète	13	22,8%
HTA	13	22,8%
Ostéoporose	11	19,3%
Hépatopathies	7	12,3%
Syndrome métabolique	6	10,5%
Gastrite ou ulcère gastro duodéal	5	8,8%
Tabac	3	5,3%
Asthme	3	5,3%
Pathologie vasculaire: - thrombose veineuse profonde au membre inférieur droit (1 cas). - lésion athéromateuse carotidienne (1 cas).	2	3,5%
Goitre	2	3,5%
Tuberculose pleurale (antécédent)	1	1,8%
Leishmaniose cutanée	1	1,8%
Glaucome	1	1,8%
Fibrome utérin	1	1,8%
Coeur pulmonaire chronique	1	1,8%
Angor /IDM	0	0%
Hémopathies malignes ou cancer	0	0%
Maladie démyélinisante	0	0%

Concernant les hépatopathies associées:

- Le profil sérologique d'une hépatite B guérie (Ac anti HBc présents, Ag HBs absents, Ac anti HBs présents) a été retrouvé chez 4 patients. Une patiente avait le profil de portage chronique à faible infectiosité (Ac anti HBc présents, Ag HBs présents, Ac anti HBs absents, Ac anti HBe présents et Ag HBe absents).
- Une stéatose hépatique a été retrouvée chez 5 patients alors qu'une seule patiente avait une cirrhose compliquée d'hypertension portale et dont la ponction biopsie hépatique avait révélé des lésions en faveur d'une NASH (hépatite stéatosique non alcoolique) d'origine métabolique (figure 4).

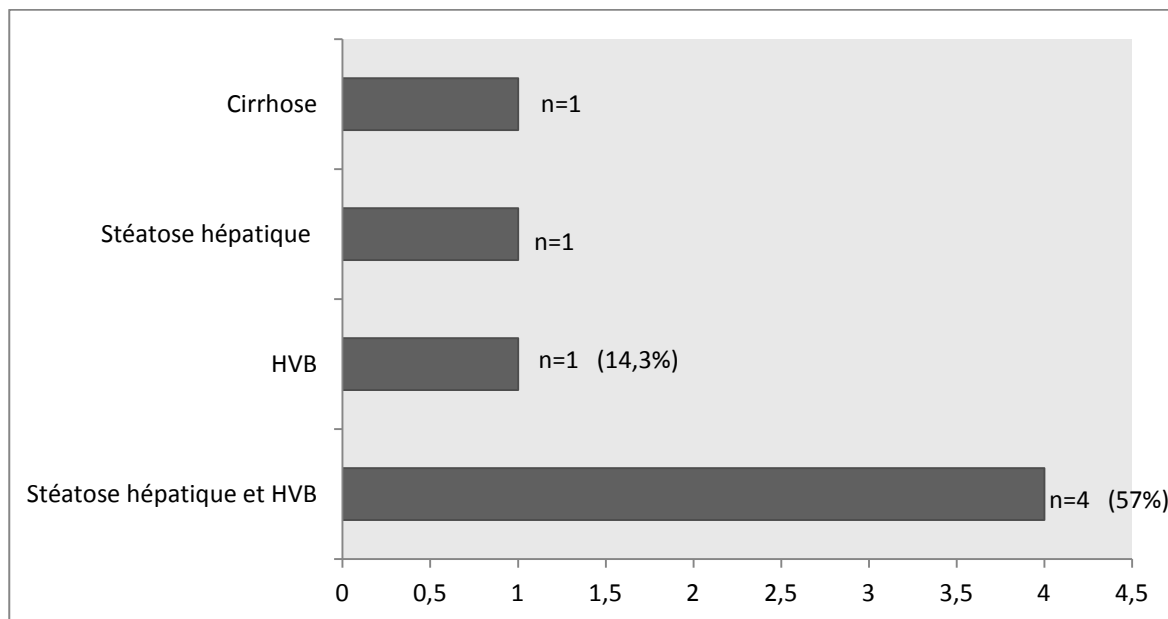


Figure 4: Répartition des malades selon le type d'hépatopathie (*n=7*):

2. Caractéristiques de la PR:

2-1 Diagnostic de la PR:

Tous les malades répondaient aux critères ACR 1987.

2-2 Ancienneté et délai du diagnostic:

La durée moyenne d'évolution de la PR était de $12 \pm 7,01$ ans allant de 2 ans à 37 ans.

La majorité des patients (88,9%) avaient une PR ancienne de plus de 5 ans (figure 5).

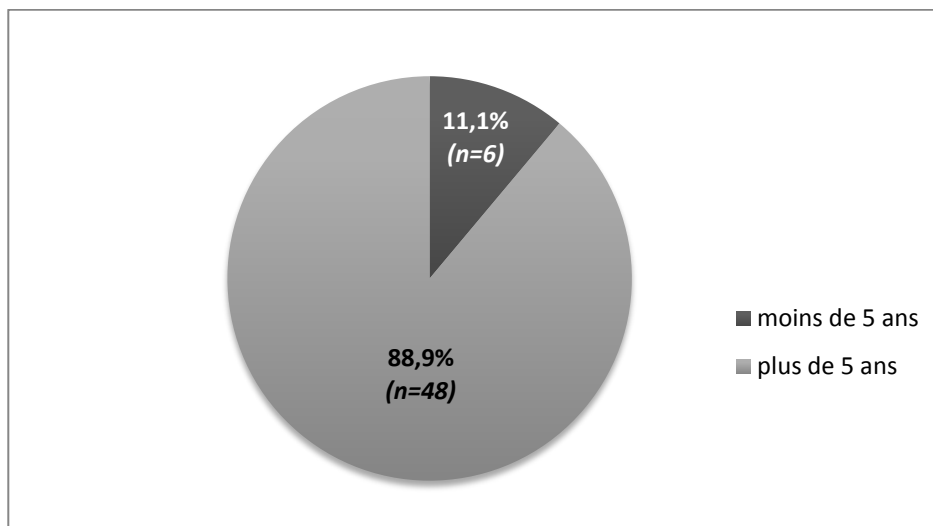


Figure 5: Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR ($n=54$):

Le délai diagnostique moyen était de $1,33 \pm 2$ ans avec des extrêmes allant de ≤ 1 an jusqu' à 8 ans.

La plus part des diagnostics (67%) ont été portés dans un délai inférieur à une année (figure 6).

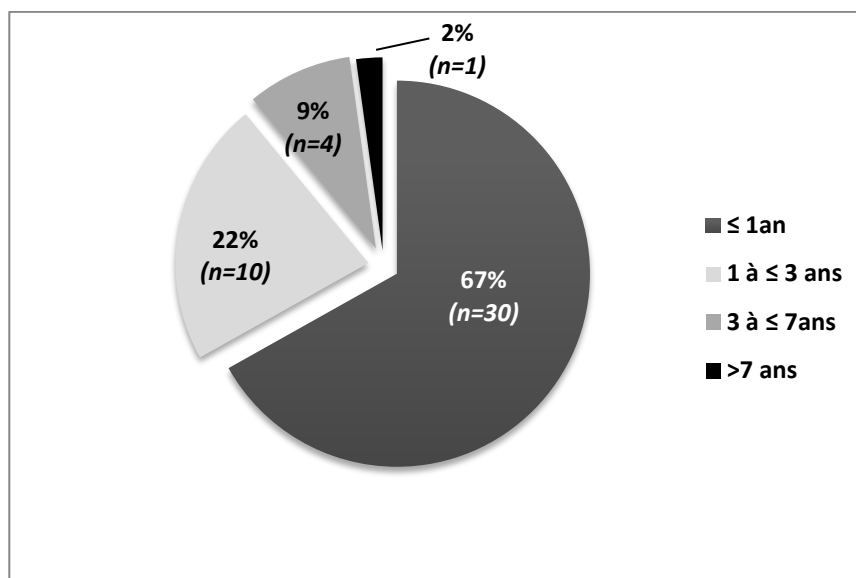


Figure 6: Répartition des malades selon le délai diagnostique de la maladie ($n=45$):

Atteinte articulaire:**a. Topographie de l'atteinte articulaire:**

De façon globale, l'atteinte était poly-articulaire symétrique intéressant les membres supérieurs dans la totalité des cas (n=36) particulièrement aux petites et moyennes articulations (poignets et MCP).

L'atteinte des membres inférieurs prédominait aux genoux (72,2%). Les cervicalgies inflammatoires étaient présentes dans 33,3% des cas (Tableau II).

Tableau II: Etude de la topographie de l'atteinte articulaire (n=36):

Topographie de l'atteinte articulaire	Nombre de patients	% de patients
Membres supérieurs	36	100%
Epaules	22	61,1%
Coudes	25	69,4%
Poignets	34	94,4%
MCP	34	94,4%
IPP	30	83,3%
Membres inférieurs	33	91,7%
Hanches	7	19,4%
Genoux	26	72,2%
Chevilles	21	58,3%
MTP	22	36,1%
Cervicalgies	12	33,3%

b. Etude des déformations articulaires:

Dans cette série, 52% des patients recrutés avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge (figure8). Les déformations les plus fréquemment constatées étaient :

- Le coup de vent cubital (24,5%) et l'aspect en dos de chameau (14,3%) au niveau des membres supérieurs.
- Les pieds plats triangulaires (14,3%) aux membres inférieurs (Tableau III).

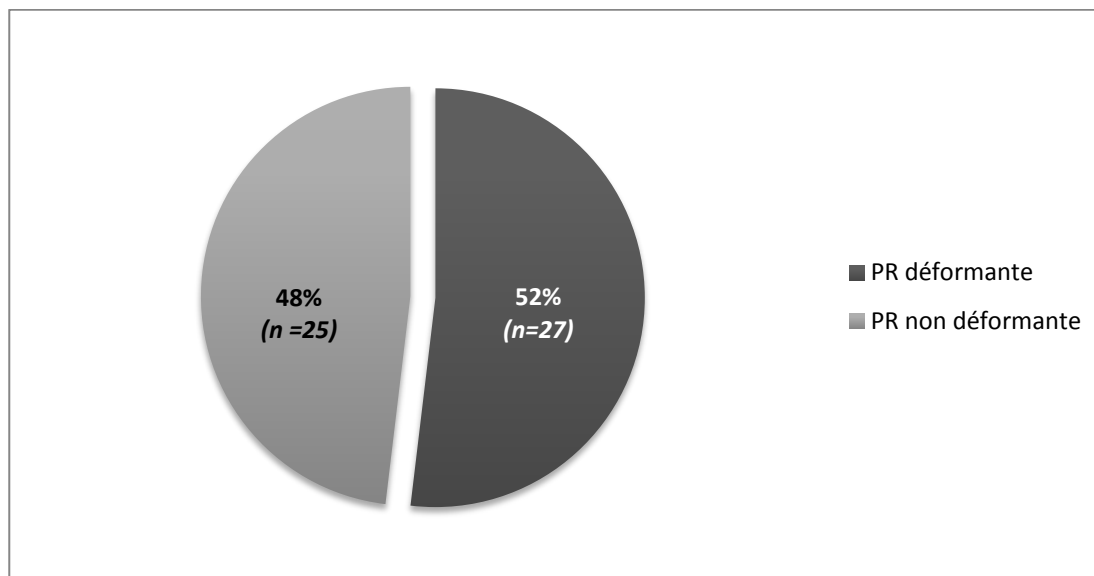


Figure 7: Répartition des malades selon les déformations (n=52):

Tableau III : Etude des déformations articulaires:

Types de déformations (n=49)	Nombre de cas	% de patient
LAA	2	4%
Mains	20	40,8%
Coup de vent cubital	12	24,5%
Dos de chameau	7	14,3%
Col de signe	6	12,2%
Boutonnière	6	12,2%
Touche de piano	5	10,2%
Pouce en Z	4	8,2%
Maillet	3	6,1%
Pieds	7	14,3%
Pieds plats triangulaires	7	14,3%
Valgus de l'arrière-pied	2	4,1%
Sub luxation des MTP	2	4,1%

Les deux patients ayant une luxation atloïdo-axoïdienne (LAA), n'avaient développé aucune complication neurologique.

2-3 Atteinte extra-articulaire:

Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 26 malades soit 46,4%. Elles sont détaillées dans le tableau IV.

Tableau IV: Etude des manifestations extra articulaires (n=56):

	Nombre de patients	% de patients
Atteinte extra-articulaire (n=56)	26	46,4%
Syndrome de Gougerot Sjögren	14	25%
Atteinte hématologique (anémie inflammatoire)	8	14,3%
Atteinte pleuro pulmonaire : <ul style="list-style-type: none">• fibrose pulmonaire (4 cas)• DDB (2 cas)• DDB, nodule rhumatoïde et fibrose pulmonaire (1 cas)	7	12,5%
Nodules rhumatoïdes cutanés	6	10,7%
Atteinte cardiaque <ul style="list-style-type: none">• BAV au 1^{er} degré (1 cas)• extrasystole supra ventriculaire (1 cas)• péricardite (1 cas)• blocs de branche gauche (2 cas)	5	9%
Atteinte neurologique	0	0%
Atteinte rénale	0	0%
Vascularite rhumatoïde	0	0%

2-4 Evaluation globale de la maladie avant le début de la biothérapie:**a. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR:****a-1 *Dérouillage matinal et réveils nocturnes:***

- Le dérouillage matinal (DM) était supérieur à 30 minutes chez 83,8%.
- 85,4% des malades avaient des réveils nocturnes multiples (RN).

a-2 Indice articulaire et indice synovial:

- Dans notre série, les patients avaient en moyenne $20,85 \pm 7,36$ articulations douloureuses (NAD) et $11,35 \pm 7$ articulations gonflées (NAG) (Tableau VI).

a-3 Etude de l'EVA douleur:

- La moyenne de l'EVA douleur était de $63,85 \pm 21,37$ et 57,7% des malades qualifiaient leur douleur comme étant intense (figure 8).

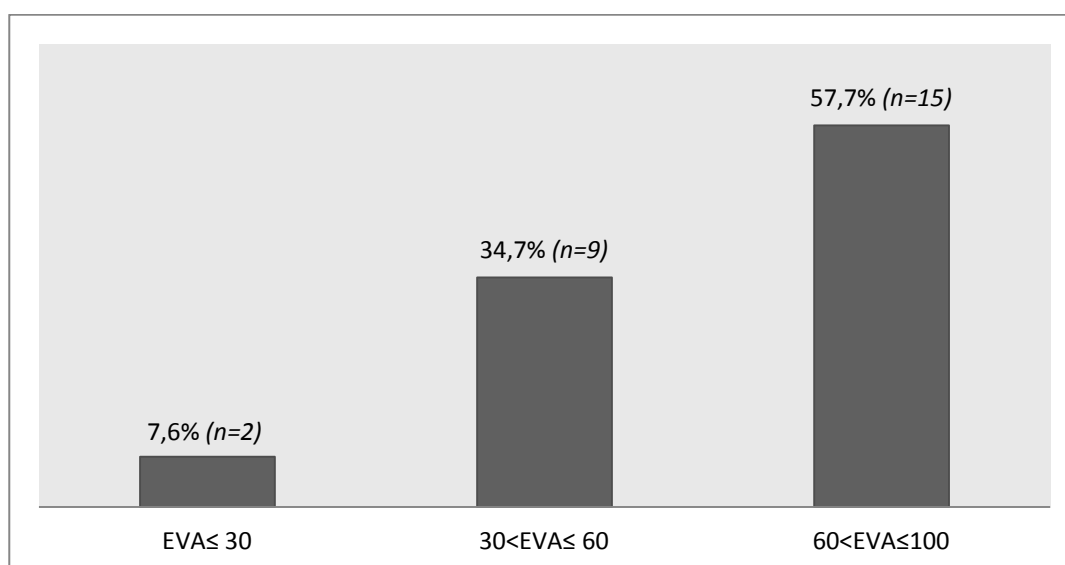


Figure 8: La perception de la douleur chez les patients par l'échelle visuelle analogique (EVA) ($n=26$):

a-4 Score DAS 28:

Le DAS 28 moyen avant l'instauration de la biothérapie était de $6,43 \pm 1,08$ allant de 3,14 à 8,58 (Tableau VI). Cela traduisait le haut niveau d'activité de la maladie chez la majorité de nos patients.

En effet, 49 malades (87,5%) avaient un score DAS 28 > 5,1 alors que 6 malades (10,7%) avaient une PR modérément active ($3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$) et seulement un patient (1,8%) avait une PR de faible niveau d'activité ($\text{DAS } 28 \leq 3,2$) (figure 9).

Tableau V : Score DAS 28 et ses composants:

	Moyenne \pm Ecart-type	Extrêmes
Indice articulaire ($n=53$)	20,85 \pm 7,36	[4-28]
Indice synovial ($n=52$)	11,35 \pm 7	[0-28]
EVA douleur ($n=26$)	63,85 % \pm 21,37	[10-100%]
DAS 28vs ($n=56$)	6,43 \pm 1,08	[3,14-8,58]

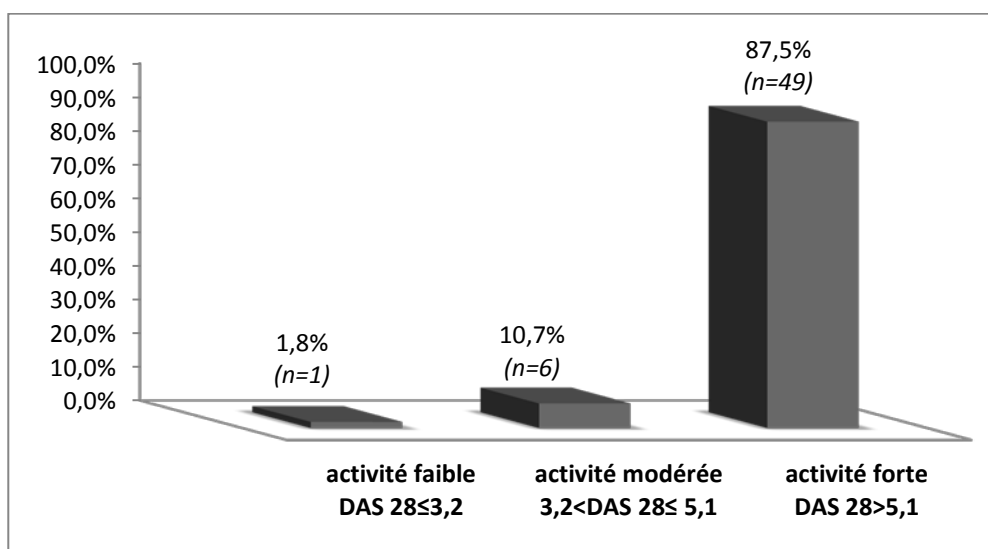


Figure 9: Répartition des patients selon l'activité de la PR évaluée par le DAS 28 ($n=56$):

b. Evaluation des paramètres biologiques d'activité de la maladie:

b-1 Syndrome inflammatoire biologique:

Quarante malades (70,2%) sur un total de 57 avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et ou de la protéine C réactive (CRP). Le tableau VII détaille ces deux paramètres.

Tableau VI : Etude de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive:

	Moyenne	Médiane	Extrêmes
VS (n=56)	53,5 ± 31,5	46	[7-140]
CRP (n=50)	36,6 ± 44	23	[3-225]

b-2 Sérologie rhumatoïde et ACPA:

L'étude de la sérologie rhumatoïde était positive chez 24 patients (44,5%). Elle était négative chez 21 malades soit 38,9 % et dissociée chez 9 malades (16,6%) (Figure 10).

Les ACPA étaient présents chez 30 malades soit 68% des cas (figure11).

La médiane des ACPA et du facteur rhumatoïde (détecté par les tests au Latex et au Waaler-Rose) étaient respectivement de l'ordre de : 280 UI, 128 UI et 124 UI (Tableau VIII).

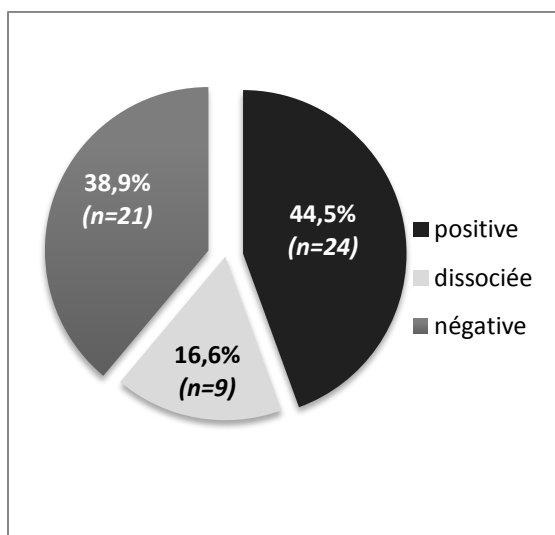


Figure 10: Répartition des patients selon la sérologie rhumatoïde (n=54):

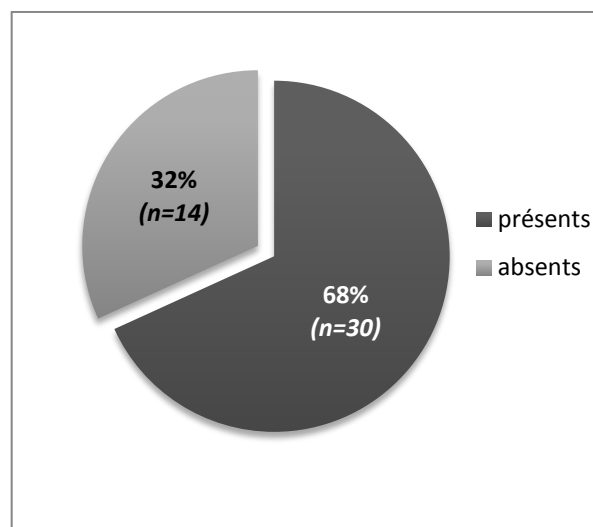


Figure 11: Répartition des patients selon la présence d'ACPA (n=44):

TableauVII: Etude des ACPA et du facteur rhumatoïde:

	Pourcentage de positivité	Médiane	Extrêmes
ACPA (n=44)	68% (n=30)	280	[27-2114]
Latex (n=54)	59,3% (n=32)	128	[32-3480]
Waalier Rose (n=54)	46,3% (n=25)	124	[24-4096]

c. Evaluation de l'atteinte structurale:

c-1 Caractère érosif:

L'interprétation des radiographies des mains et des avant pieds a mis en évidence des érosions dans 84% des cas.

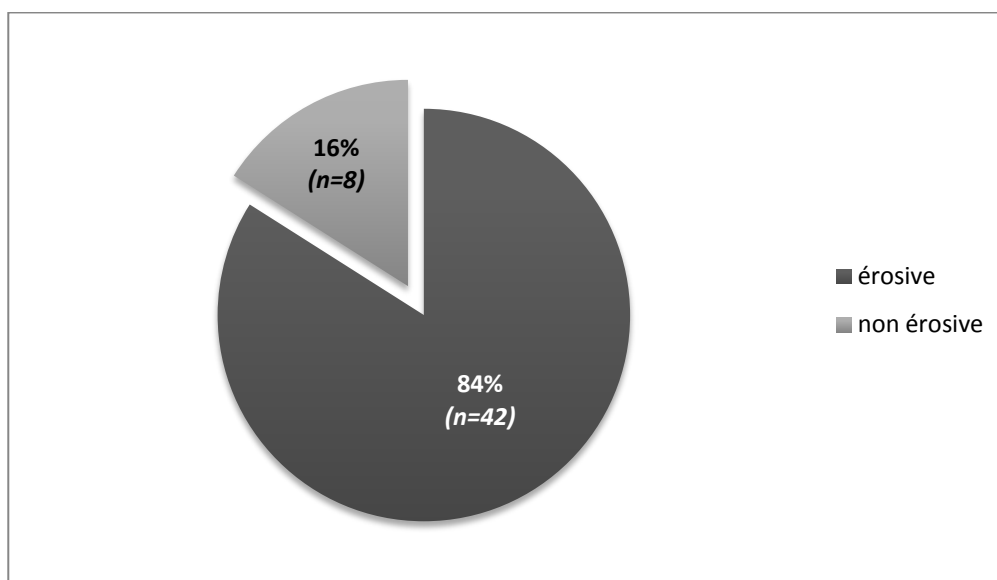


Figure 12: Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR (*n=50*):

c-2 Indice de Sharp:

L'indice de Sharp chez les patients dont nous disposons (*n=15*) était élevé avec une moyenne arrivant à $90,7 \pm 26$.

Le SENS (Simple Erosion Narrowing Score) disponible chez 35 patients a révélé un nombre d'érosions et d'articulations pincées également élevé (Tableau VIII).

Tableau VIII : Evaluation initiale de l'atteinte structurale:

	Moyenne \pm écart type	Extrêmes
Score de Sharp modifié par Van Heijde (<i>n=15</i>)	$90,7 \pm 26$	[51-104]
Score d'érosion (<i>n=35</i>)	$4,8 \pm 4$	[0-22]
Score de pincement (<i>n=35</i>)	$16,5 \pm 9,3$	[0-44]

d. Evaluation du retentissement socioprofessionnel par l'indice HAQ:

Vue la nature rétrospective de l'étude, nous disposions des données de seulement 5 patients chez qui l'indice HAQ a été calculé. Il était supérieur à 0,5 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de $1,9 \pm 0,4$ allant de 1,2 à 2,3.

2-5 Facteurs pronostiques:

L'évaluation globale des paramètres de sévérité symptomatique, structurale et fonctionnelle a permis de réunir les différents facteurs de mauvais pronostic de la PR (figure 13). Dans notre série, chaque malade avait en moyenne 4 facteurs de mauvais pronostic sur les 9 facteurs étudiés. Les facteurs les plus répandus étaient par ordre décroissants :

- L'activité élevée de la maladie (DAS 28 > 3,2) chez 55 patients.
- Le nombre élevé d'articulations gonflées ou douloureuses, défini par des valeurs supérieures à trois, chez 52 patients.
- L'importance du syndrome inflammatoire biologique chez 47 malades, défini par une VS > 30mm la 1^{ère} heure ou une CRP > 20 mg/l.
- La présence d'ACPA et d'érosions chez respectivement 30 et 42 malades.

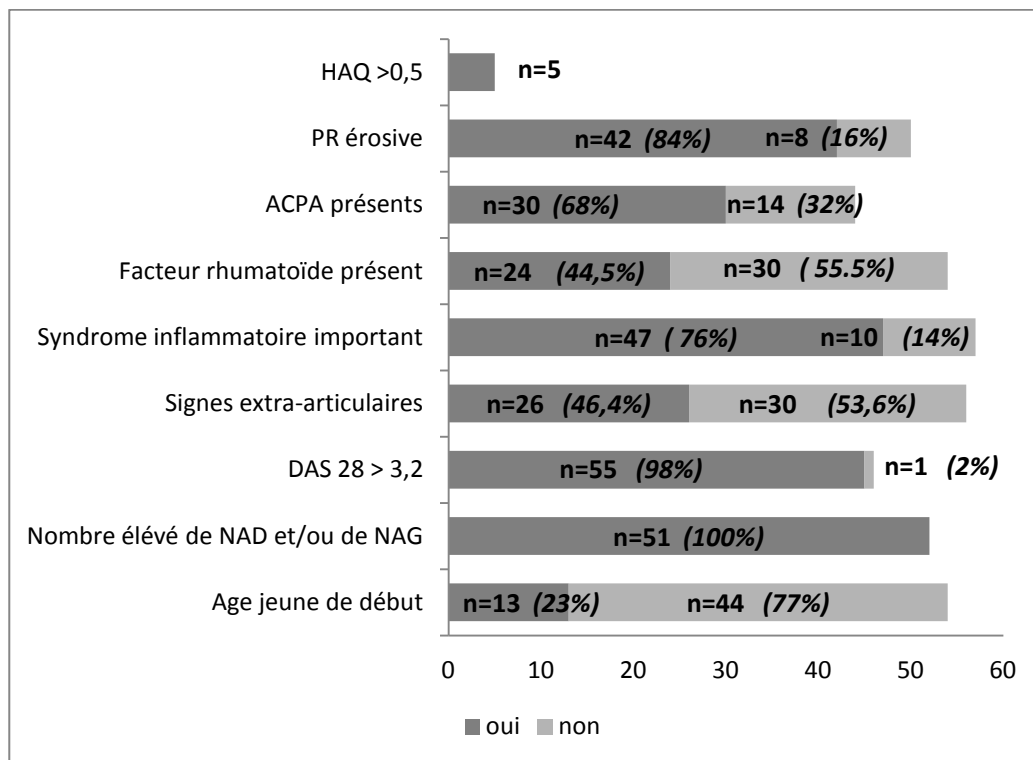


Figure 13: Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR:

3. Les thérapeutiques instaurées avant biothérapie:

3-1 Corticothérapie:

A l'initiation de la biothérapie, seules deux patientes avaient été préalablement sevrées des corticoïdes (3.9%).

La dose moyenne était de $9,1 \pm 2,27$ mg/j de prédnisone allant de 5 à 15 mg/j.

Quant à la durée moyenne du traitement, elle était de $7,7 \pm 6,94$ ans allant d'une année à 37 ans.

Tous les patients avaient reçu des AINS et des antalgiques comme traitement symptomatique de la douleur.

3-2 Traitements de fond classiques:

a. Traitements de fond classiques avant biothérapie:

Tous les malades avaient au moins reçu deux traitements de fond classiques avant biothérapie, pendant une durée moyenne de $7,67 \pm 6,88$ ans allant d'une année à 36 ans (Tableau IX).

Tableau IX : Types de traitements de fond classiques administrés:

Type de traitement de fond administré (<i>n=60</i>)	Nombre de patients	% de patients
Méthotrexate	60	100%
Sulfasalazine	27	45%
Anti paludéens de synthèse	18	30%
Sels d'or	6	10%
Leflunomide	1	1,7%
Azathioprine	1	1,7%

Tous les patients avaient déjà reçu le Méthotrexate, soit en monothérapie (40%), soit en association à d'autres traitements de fond dans 60% des cas (soit 36 malades). Il s'agissait principalement de la Sulfasalazine dans 45% des cas et d'Antipaludéens de synthèse dans 30% des cas.

b. Traitements de fond classiques lors de l'initiation de la biothérapie:

Tous les patients étaient sous traitement de fond classique au début de la biothérapie, à l'exception d'une seule patiente chez qui celui ci était contre indiqué (figure 14).

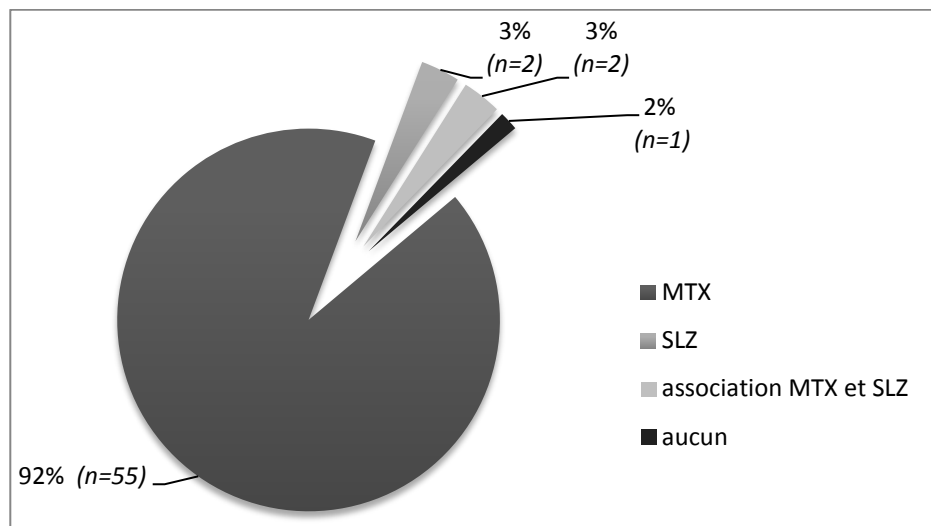


Figure14: Répartition des malades selon les types de traitements de fond classiques reçus au cours de l'initiation de la biothérapie (*n=60*):

Ces données montrent que 55 malades étaient sous Méthotrexate seul à la dose moyenne de $14,7 \pm 3,24$ mg/semaine, alors que 2 patients recevaient une association Méthotrexate et Sulfasalazine. Deux autres, recevaient uniquement la Sulfasalazine à la dose de 2g/j, en raison d'intolérance au Méthotrexate pour les deux cas (cytolyse hépatique chez le premier et intolérance digestive pour le second).

4. Indications de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique:

4-1 Indications de la biothérapie:

Les indications majeures de la biothérapie dans notre série étaient :

- L'échec du traitement de fond chez tous les patients.
- L'activité sévère de la maladie chez 49 malades soit (78,5%) et le caractère déformant ou érosif chez 48 malades (83%) (Tableau X).

Il y avait 16 cas d'intolérance au traitement de fond dont l'étude est détaillée dans le tableau XI.

Quant à la patiente présentant une contre-indication au traitement: il s'agissait d'un cas de NASH compliquée de cirrhose hépatique et d'hypertension portale.

Tableau X : Etude des indications de la biothérapie:

Indication	% de patients	Nombre de patients
Echec du traitement de fond	100%	58 / 58
Activité sévère	78,5%	49/56
PR érosive et ou déformante	83%	48/58
Intolérance au traitement de fond	27,5%	16/58
Contre indication au traitement de fond	3,4%	2/58
Cortico-dépendance	1,7%	1/58

Tableau XI : Répartition des 16 cas d'intolérance au traitement de fond classique:

	Nombre de cas	Traitement de fond
Hépatite médicamenteuse	6	
Hépatite cytolytique	5	4 sous MTX 1 sous SLZ
Hépatite choléstatique	1	MTX
Complications immuno-allergique	5	
Pneumopathie interstitielle hypoxémiante	1	MTX
Réaction allergique cutanée	4	MTX+SLZ SLZ APS Sels d'or
Carence en acide folique	2	
Anémie mégalo-blastique et stomatite	1	MTX
Thrombose veineuse étendue de la veine iliaque droite arrivant à la veine cave inférieure en rapport avec une hyperhomocystéinémie associée à une anémie mégalo-blastique.	1	MTX
Intolérance digestive	2	
Zona intercostal	1	MTX

4-2 Bilan pré biothérapie:

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé chez tous les patients conformément aux recommandations de l'EULAR (annexe 8). Ce bilan était dans les normes chez 51 malades tandis que 12 situations pathologiques ont été retrouvées :

- 4 cas d'HVB guérie (Ag Hbs-, Ac Hbc+, Ac Hbs+).
 - 1 cas de portage chronique asymptomatique d'HVB qui fut vacciné avant d'entamer la biothérapie.
 - 1 cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).
 - 4 cas de tuberculose latente suspectée devant la positivité de l'IDR à la tuberculine avec absence de BAAR dans les BK expectorations. Les clichés radiologiques thoraciques ne montraient pas de signes de tuberculose active. Le dosage du Quantiferon était positif dans ces 4 cas. La prophylaxie anti-bacillaire a été démarrée au moins un mois avant biothérapie. Le schéma adopté était 3 mois de Rifampicine et d'Isoniazide.
 - 2 cas d'infections évolutives: il s'agissait d'un cas de pneumonie communautaire et un cas d'onychomycose. Aucune biothérapie n'a été entamée qu'après évolution favorable sous traitement adapté chez ces deux patientes.
- Aucun cas d'insuffisance cardiaque décompensée n'a été noté.
 - Aucun antécédent personnel de néoplasie n'a été rapporté.

5. Etude de l'efficacité du Rituximab:

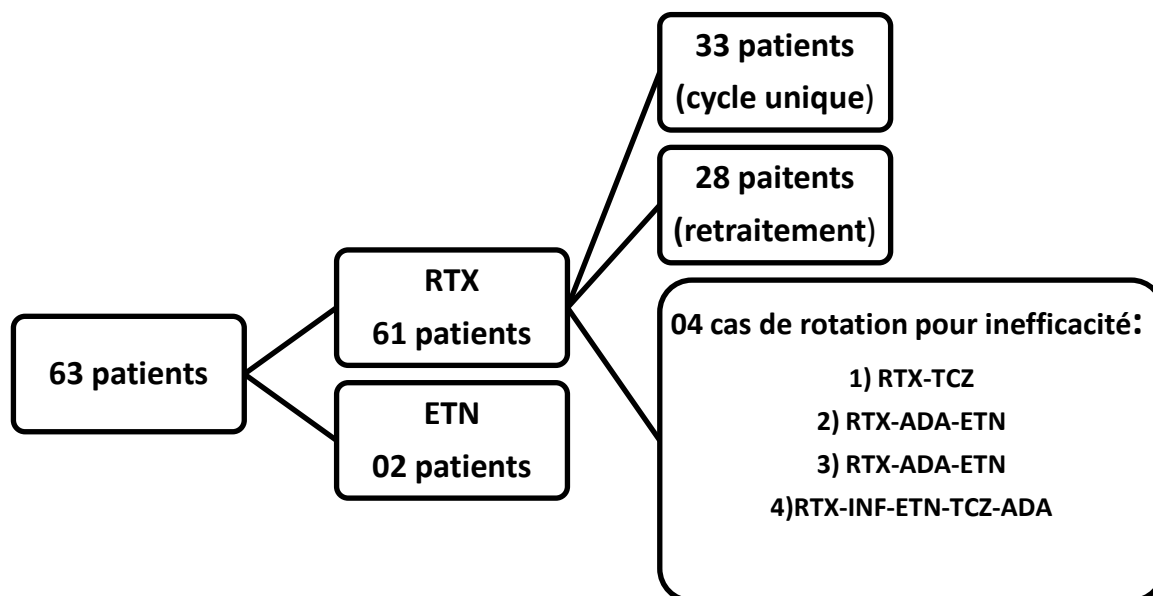


Figure 15: Flow chart des biothérapies reçues:

Etant donné que la population étudiée était majoritairement sous Rituximab (61/63 patients soit 98%), seule l'efficacité de celui-ci fut étudiée (figure 16). C'est un traitement séquentiel, habituellement administré par voie IV à la posologie de 1g à j1 et à j 15, une fois par an.

Vingt huit patients ont reçu plusieurs cycles de RTX, alors que 33 patients ont reçu un cycle unique dont :

- 11 étaient perdus de vue
- 2 étaient exclus pour données manquantes

Chez les 4 patients, la décision d'une rotation vers un autre biologique a été prise en raison d'inefficacité primaire (figure 16). Il s'agissait d'une rotation vers:

- Le Tocilizumab chez un patient.
- L'Adalimumab puis l'Etanercept chez deux patients.

- Un dernier patient présentait une PR hautement sévère, n'ayant répondu à aucun des 5 biologiques disponibles (Rituximab, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab et Adalimumab).

Nous avons procédé dans une première étape à une analyse globale de tous les patients sous RTX puis dans un second temps, à une analyse des deux groupes (cycle unique et retraitement).

5-1 Evaluation des paramètres d'efficacité du Rituximab à 3, 6, 9 et 12 mois après perfusion du Rituximab (Tableau XII):

Tableau XII : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous Rituximab:

	Avant RTX Moyenne ± E T	A 3 mois Moyenne ± E T	A 6 mois Moyenne ± E T	A 9 mois Moyenne ± E T	A 12 mois Moyenne ± E T
NAD	21 ± 7,4 (n=53)	3,1 ± 3,3 (n=30)	2,8 ± 4,7 (n=20)	8,2 ± 11,3 (n=18)	7 ± 6,6 (n=22)
NAG	11,4 ± 7 (n=52)	1,8 ± 2,5 (n=30)	1,4 ± 2,5 (n=20)	5,7 ± 8,2 (n=19)	3,5 ± 5,7 (n=23)
VS (mm/1^{ère} heure)	53,5 ± 31,5 (n=56)	23,8 ± 22,2 (n=30)	29,5 ± 22,4 (n=16)	38,2 ± 27,3 (n=17)	32 ± 22,5 (n=20)
CRP (mg/l)	36,6 ± 44 (n=50)	17,2 ± 17,7 (n=19)	23,6 ± 37,7 (n=13)	23,4 ± 31,7 (n=15)	21,2 ± 13,7 (n=21)
DAS 28	6,43 ± 1,1 (n=56)	3,2 ± 1,3 (n=44)	3,15 ± 1,4 (n=44)	3,4 ± 1,6 (n=44)	4 ± 1,6 (n=43)

a. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques sous Rituximab:

Le nombre médian d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre médian d'articulations gonflées (NAG) avaient la même cinétique d'évolution:

- une diminution significative constatée dès 3 mois jusqu'à 9 mois de 21,5 à 1,5 NAD et de 10,5 à 2 NAG.
- puis une ascension de ces deux paramètres à 12 mois (figure 16).

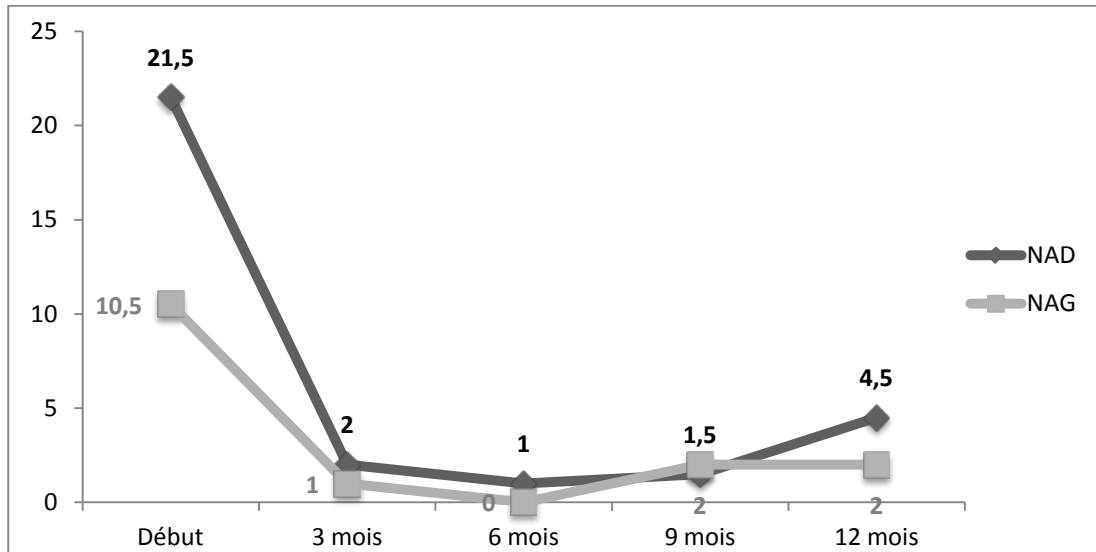


Figure 16 : Cinétique d'évolution du NAD et du NAG sous Rituximab (médiane):

b. Cinétique d'évolution des paramètres para-cliniques sous Rituximab:

Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique a été notée dès le 3^{ème} mois. La médiane est passée respectivement de 46 à 15 mm pour la VS, et de 23 à 13 mg/l pour la CRP. Cette amélioration avait persisté jusqu'au 9^{ème} mois après perfusion du RTX. Une augmentation progressive des deux paramètres était constatée entre 9 et 12 mois (30 mm pour la VS et 12 mg/l pour la CRP) (Figure 17).

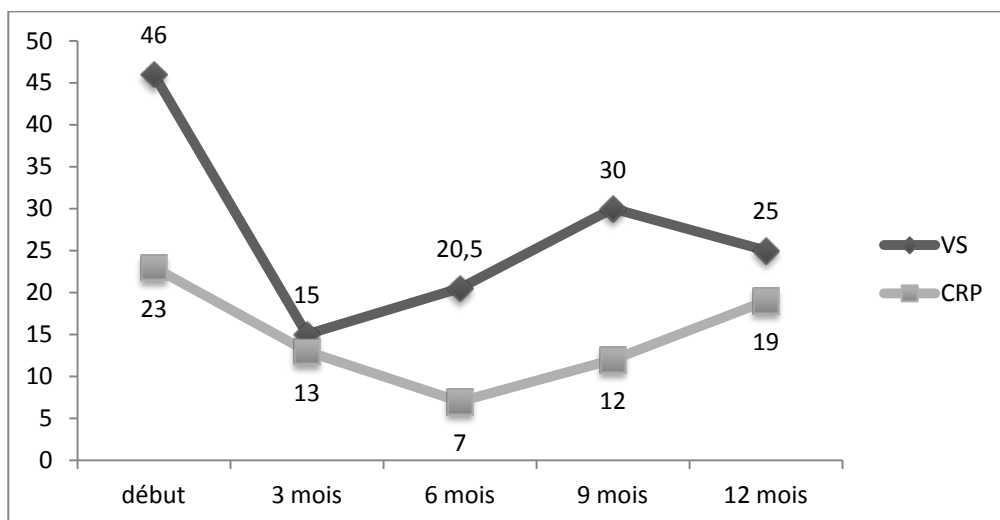


Figure 17 : Cinétique d'évolution de la VS et de la CRP sous Rituximab (médiane):

c. Cinétique d'évolution du DAS 28:

L'activité de la maladie suivait la même cinétique que les paramètres cliniques et biologiques, c'est-à-dire une amélioration du DAS 28 constatée à 3 mois (de $6,43 \pm 1,1$ à $3,2 \pm 1,3$), maintenue jusqu'à 9 mois, puis une reprise de l'activité à 12 mois ($4 \pm 1,6$) (Figure 18). La plus grande amélioration était notée à 3 et 6 mois.

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS ($DAS\ 28 < 2,6$) était élevée est constante à 75%, 79% et 73,3% aux 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois respectivement, puis elle a régressé jusqu'à 41% à partir du 12^{ème} mois. Quant à la proportion de patients en LDA ($2,6 < DAS\ 28 \leq 3,2$), elle était de l'ordre de 14%, 7%, 13% aux 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois, puis de 23% au 12^{ème} mois (figure 19).

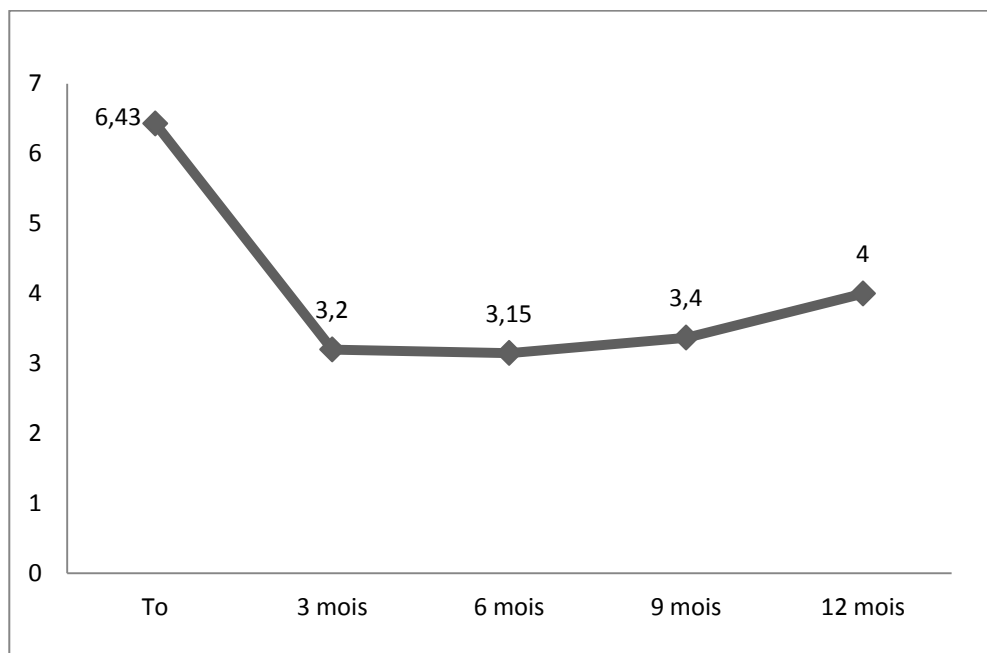


Figure 18 : Cinétique d'évolution du DAS 28 moyen sous Rituximab:

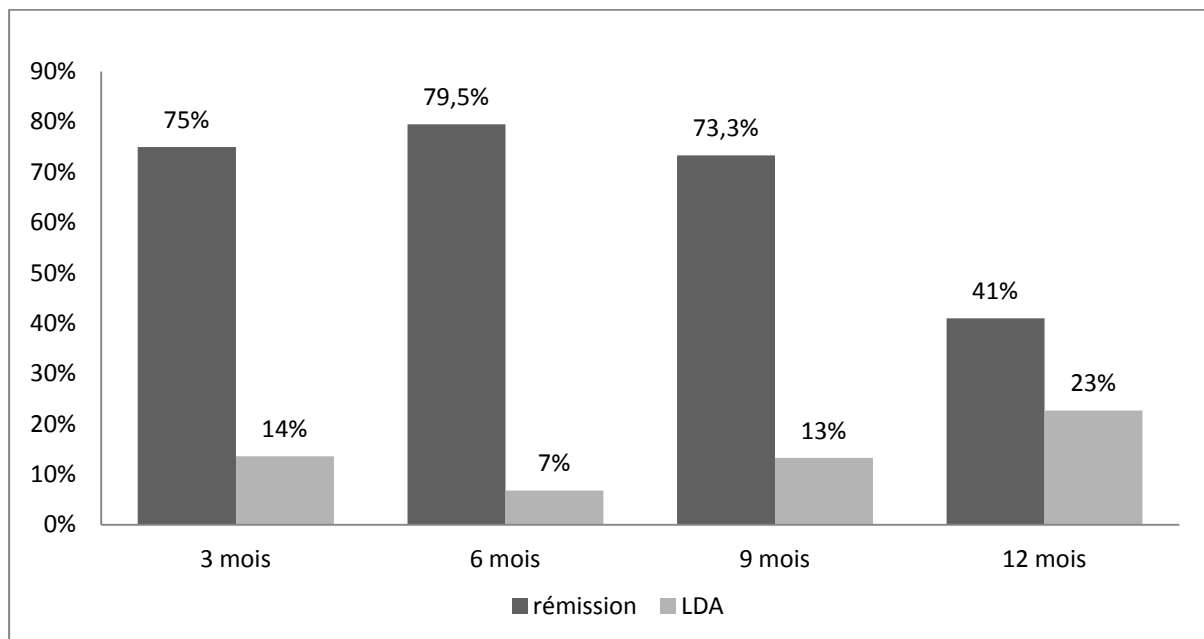


Figure 19 : Proportion des patients en rémission DAS 28 et en LDA sous Rituximab ($n=44$):

d. Delta DAS28:

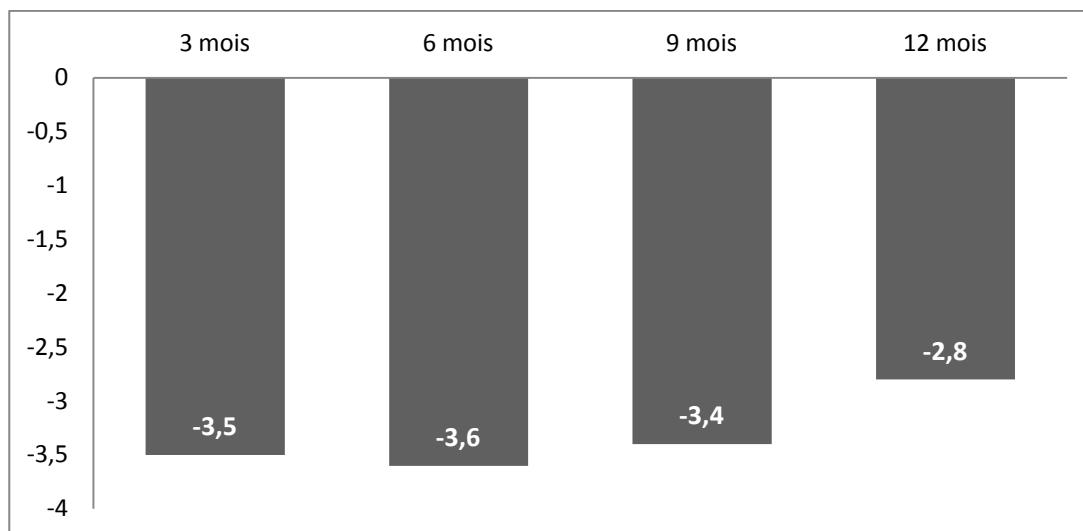


Figure 20 : Delta DAS 28 sous Rituximab:

L'amélioration du DAS 28 était importante et stable durant les 9 premiers mois (-3,5, -3,6, -3,4) puis diminuait légèrement à -2,8 à 12 mois.

e. Réponse EULAR:

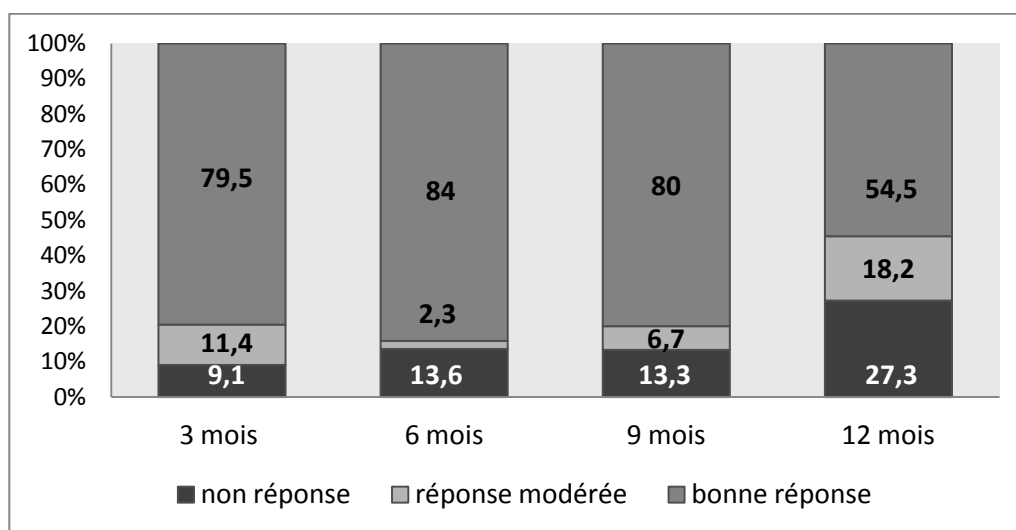


Figure 21 : Réponse EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois après perfusion du Rituximab:

Quatre vingt et onze pour cent des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 3 mois. Ce chiffre était maintenu stable aux alentours de 86% à 6 et 9 mois, puis a diminué à 72% à 12 mois aux dépens des non répondeurs qui atteignaient 27,3%.

La proportion des réponses EULAR « bonnes » dépassait sensiblement celles des réponses EULAR « modérées ».

5-2 Effacité du Rituximab chez les patients ayant reçu un cycle unique:

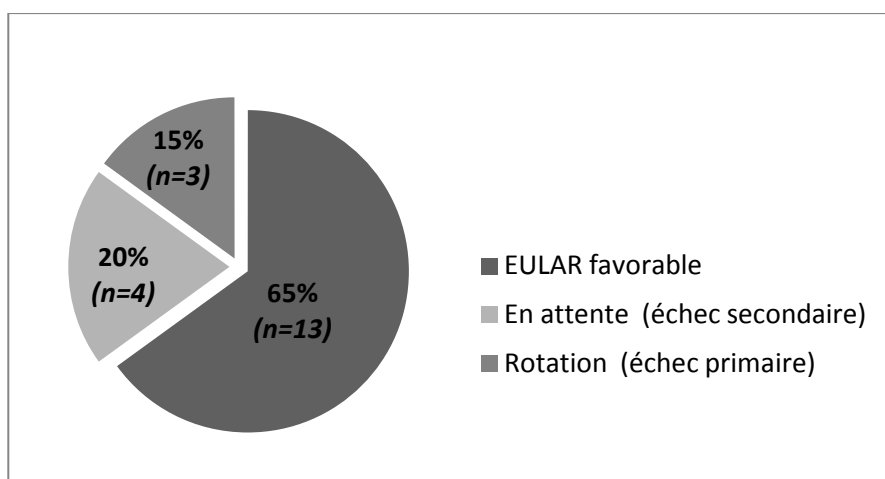


Figure 22 : Evolution du groupe ayant reçu une seule cure de RTX (n=20):

Le suivi moyen du groupe de patients ayant reçu un cycle unique de RTX était de $19,9 \pm 14$ mois [9-60]. Cinquante cinq pour cent (n=12) de ces patients, étaient suivis pendant plus de 12 mois. Les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas reçu de cycles itératifs étaient:

- 65% avaient une réponse EULAR favorable.
- 20% étaient en attente de retraitement.
- 15% étaient en échec primaire nécessitant la rotation vers un autre biologique.

Une rémission prolongée était notée chez 50% (n=10) des patients de ce groupe.

5-3 Effacité du Rituximab au cours des retraitements:

Dans notre étude, 28 malades (soit 45,9%) ont reçu un total de 78 cures de retraitement par RTX dont la moitié (n=15) avait reçu 2 cycles (figure 23).

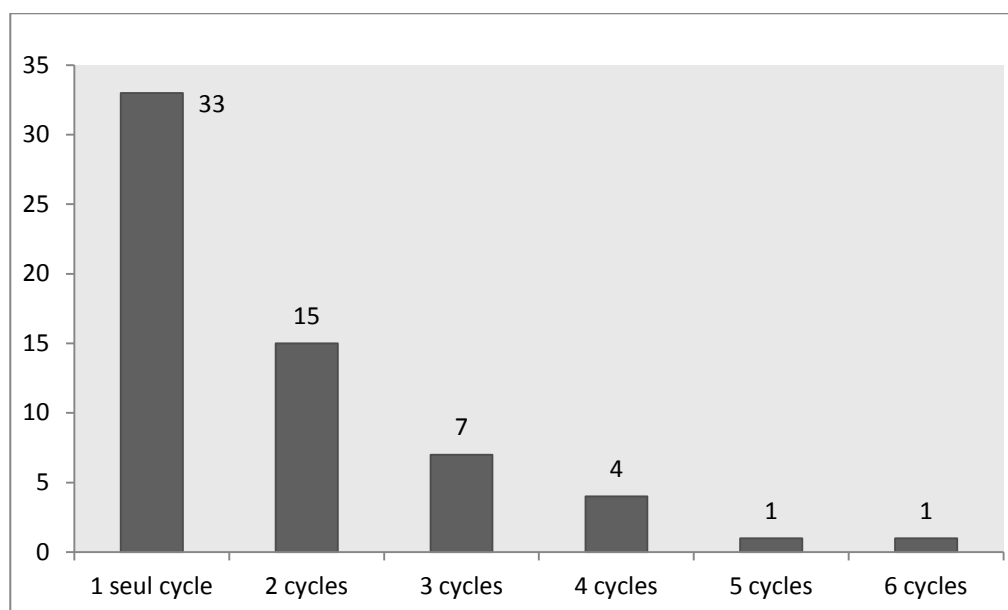


Figure 23 : Répartition des patients en fonction du nombre de cycles de RTX reçus:

Le délai moyen de retraitement était de $16,62 \pm 1,54$ mois. Il était stable entre les différentes cures, avec des extrêmes comprises entre 15 et 19 mois (figure 24).

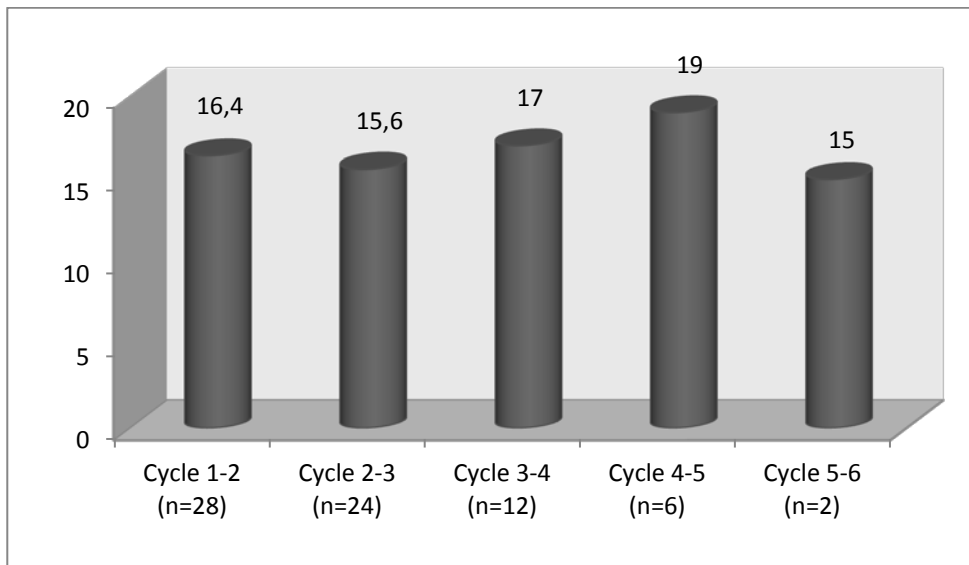


Figure 24 : Délai de retraitement:

L'activité de la maladie au cours des retraitements était maintenue en rémission ou en faible activité (LDA) jusqu'à 6 mois, puis reprenait à 12 mois où elle devenait modérée (MDA). Une rémission prolongée a été constatée dans 22% (n=17) des cures.

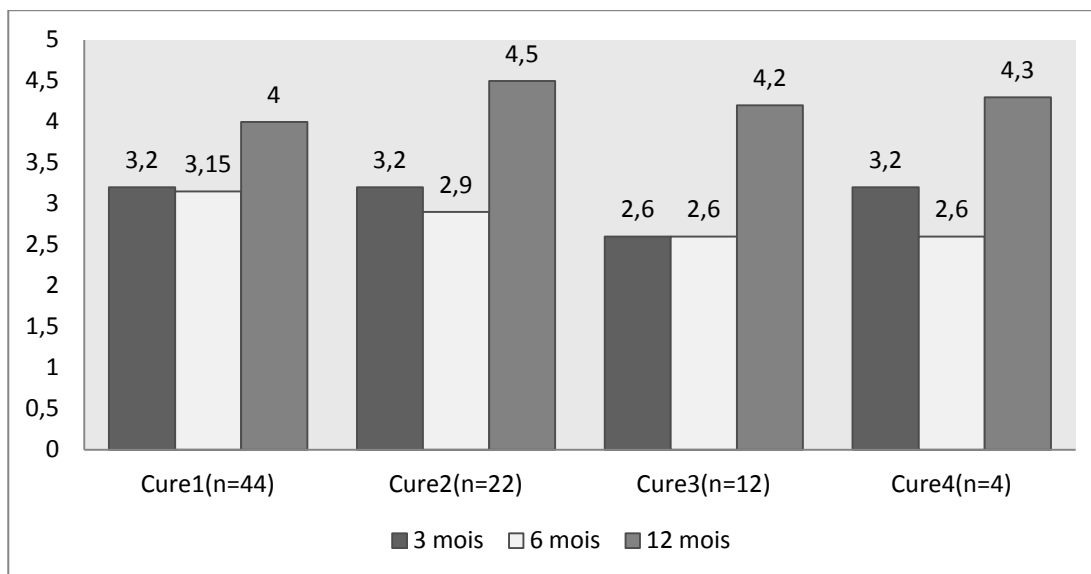


Figure 25 : Evolution du DAS 28 moyen au cours des retraitements:

6. Etude de la tolérance des biothérapies:

6-1 Tolérance du Rituximab:

a. Données générales:

Soixante deux patients étaient sous Rituximab, mais nous ne disposions que du suivi de 49 malades, soit une durée d'exposition de 133 patients-années (PA).

Aucun événement indésirable n'est survenu chez 22 malades (45%). Aucun décès n'a été déploré, ni néoplasie, ni leucopénie. Aucune activation des 4 cas de primo-infection tuberculeuse latente découverts en pré-biothérapie n'a été constatée.

Vingt effets secondaires ont été notés, apparus après la première cure dans 65% des cas. Il s'agissait de :

- 5 réactions à la perfusion.
- 15 infections dont 7 étaient sévères soit 5,2 événements pour 100 patients-années.

b. Réactions à la perfusion:

Les réactions liées à la perfusion sont survenues dans 10% des cas (n=5). Elles étaient toutes immédiates à la première perfusion du RTX. Seule une, était sévère, conduisant à l'arrêt définitif du RTX : il s'agissait d'une éruption cutanée généralisée avec urticaire et palpitations (Tableau XIII).

Tableau XIII : Réactions liées à la perfusion du Rituximab (n=49):

Réactions à la perfusion	Nombre (%)	Incidence par 100 PA	Délai de survenu
Total	5 (10%)	4	
Hypotension	1		Immédiat après première perfusion
Pic hypertensif	1		
Palpitations	1		
Tachycardie+dyspnée	1		
Eruption cutanée généralisée +urticaire+palpitations	1		

c. Infections:

L'incidence globale des infections était de 11,25 pour 100 patients-années. Les infections communautaires étaient plus fréquentes que les infections opportunistes (29% versus 2%). Elles sont survenues dans 64% des cas lors du premier cycle après un délai moyen de 8 mois.

Les infections sévères quant à elles, avaient une incidence globale de 5,2 pour 100 patients- années, elles étaient dominées par les infections ostéo-articulaires (Tableau XIV).

Tableau XIV : Infections survenues sous Rituximab (n=49):

Infections communautaires		Nombre (%) (n=49)	Incidence par 100 PA	Délai de survenue
Total		14 (29%)	10.5	9 (64%) après C1
Sévères	Arthrite septique (3 cas)	6 (12,5%)	4,5	4 après C1 (66%) 1 après C4 1 après C6
	Sepsis sur matériel (PTH) (1 cas)			
	Pneumonie sévère (1 cas)			
	Abcès hépatique (1 cas)			
Non sévères	Infection urinaire (4cas)	8 (16,5%)	6	5 après C1
	Pneumonie (2 cas)			
	Erysipèle (1 cas)			
	Sinusite (1 cas)			
Infections opportunistes		Nombre (%) (n=49)	Incidence par 100 PA	Délai de survenue
sévère	Kératomycose	1 (2%)	0,75	12 mois C2

6-2 Tolérance de l'Etanercept:

Cinq patients ont reçu l'Etanercept, soit une durée d'exposition de 7,5 patients-années. L'incidence des infections était de 1,5 événement par patient-année, dont une était sévère. Il s'agissait d'une dermatophytie extensive ayant conduit à l'arrêt définitif de l'Etanercept (Tableau XV).

Tableau XV : Les événements indésirables survenus sous Etanercept (*n=5*):

Infections communautaires		Nombre de fois	Incidence par patient-année	A conduit à l'arrêt ?
Réaction allergique Oedème Localisé+Urticaire+Conjonctivite		1	0,13	temporaire
Infections opportunistes	Pityriasis Versicolor (1 cas)	6	0,8	non
	Dermatophytie extensive (1 cas)			définitif
	Dermatophytie localisée (3 cas)			temporaire
	Zona intercostal (1 cas)			temporaire
Infections communautaires	Infection urinaire (3 cas)	5	0,66	temporaire
	Pneumonie (2 cas)			
	Otite externe (1 cas)			
Leucopénie (après 2 ans)		1	0,13	temporaire

6-3 Tolérance des autres biothérapies:

L'Adalimumab était prescrit chez 3 patients, le Tocilizumab chez 2 patients et un seul malade a reçu l'Infliximab pendant une durée d'exposition de 8 patients-années.

Pour l'Adalimumab, un cas de Pityriasis Versicolor était observé.

Pour le Tocilizumab, une pneumonie communautaire était rapportée sans perturbation du bilan lipidique.

II. Etude analytique:

1. Evolution du DAS 28 à 3, 6, 9, 12 mois:

Tableau XVI : L'évolution du DAS 28 au cours du suivi par rapport au DAS28 initial:

	Avant RTX Moyenne ± ET	A 3 mois Moyenne ± ET	A 6 mois Moyenne ± ET	A 9 mois Moyenne ± ET	A 12 mois Moyenne ± ET
DAS 28	6,43 ± 1,1 (n=56)	3,2 ± 1,3 (n=44)	3,15 ± 1,4 (n=44)	3,4 ± 1,6 (n=44)	4 ± 1,6 (n=43)
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IC (95%)		2,6-3,7	2,6-3,7	2,3-3,5	1,8-3,0

La baisse du DAS 28 à 3, 6, 9 et 12 mois par rapport au DAS 28 initial, était statistiquement significative avec un $p < 0,001$.

2. Facteurs prédictifs de la réponse EULAR à 12 mois:

2-1 Analyse uni-variée:

Les patients répondeurs EULAR à 12 mois étaient moins âgés que les patients non répondeurs ($52 \pm 10,9$ ans versus $58 \pm 9,1$ ans). Cette différence est statistiquement significative $p = 0,07$ (en considérant comme seuil $p < 0,1$).

Quant au facteur rhumatoïde, il était positif chez 16 patients (soit 57%) répondeurs EULAR contre 3 patients (soit 30%) non répondeurs. Cette différence est également statistiquement significative $p = 0,098$.

Tableau XVII : Etude uni-variée à 12 mois ($p < 0,1$):

Paramètres	p	IC (95%)
Age	0,07	[0,87-1,0]
Sexe	0,53	[0,51-4,69]
Durée d'évolution	0,13	[0,84-1,02]
Syndrome inflammatoire biologique important	0,88	[0,14-5,33]
VS moyenne	0,94	[0,97-1,02]
CRP moyenne	0,53	[0,98-1,03]
Facteur rhumatoïde positif	0,098	[0,16-1,16]
Présence d'ACPA	0,33	[0,07-2,43]
Déformations	0,14	[0,69-1,49]
PR érosives	0,58	[0,19-18,6]
Présence de signes extra articulaires	0,58	[0,16-2,73]
Corticothérapie associée	0,86	[0-79.10 ³⁴]
MTX associé	0,82	[0-348]
Dose du MTX	0,23	[0-40.10 ²⁹]

2-2 Analyse multi-variée:

Tableau XVIII: Etude multi-variée à 12 mois ($p < 0.1$):

Paramètres	p	IC (95%)
Age	0,047	[0,83-0,99]
Facteur rhumatoïde positif	0,181	0,16-1,41]

En analyse multi-variée seul l'âge avancé est retenu comme facteur prédictif de réponse au Rituximab.



DISCUSSION

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est estimée de 0,5 à 1%, de la population mondiale entre 40 et 60 ans. Il s'agit également d'une maladie auto-immune et inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif, à prédominance synoviale, et de pathogénie multifactorielle mal élucidée.

Son évolution est marquée par une phase de début, d'expression clinique polymorphe, pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et extra-articulaires. C'est une phase cruciale, car elle permet « une fenêtre d'opportunité thérapeutique » qui augmente les chances de rémission rapide et durable. En l'absence de diagnostic précoce, la PR évolue vers une phase d'état, caractérisée par des destructions articulaires irréversibles responsables d'altérations fonctionnelles et de la qualité de vie.

Auparavant, la prise en charge thérapeutique avait pour objectif d'améliorer la qualité de vie et de soulager la douleur des patients, en démarrant un traitement de fond classique après confirmation du diagnostic selon les critères ACR 1987 (annexe 2). Cependant plusieurs progrès ont été réalisés ces dernières décennies. C'est ainsi que les moyens permettant un diagnostic précoce ont été développés, les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic ont été de mieux en mieux identifiés, et les biothérapies émergentes de la recherche ont enrichi l'arsenal thérapeutique. Tous ces éléments ont radicalement bouleversé la prise en charge thérapeutique de la PR. L'objectif thérapeutique est désormais la rémission grâce aux approches « Treat to target » et « Tight control ». Celles ci consistent à démarrer un traitement de fond efficace une fois le diagnostic de PR probable est établi selon les nouveaux critères ACR/EULAR 2010, d'adapter le traitement en visant la meilleure réponse possible avec un contrôle étroit (annexe 2).

Enfin la possibilité de thérapies "curatives" demeure encore utopique, mais de nouvelles voies de recherche sont en cours de développement vers des traitements personnalisés en fonction du profil clinique, génétique et biochimique du patient.

I. Rappel physiopathologique:

1. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde:

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle, relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde. De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, la phase d'inflammation de la membrane synoviale et la phase de destruction articulaire [4, 5].

1-1 Phase de déclenchement de la maladie:

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement d'une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale :

a. Facteur hormonaux:

Etant donné la plus grande incidence de la PR chez la femme (3 fois plus fréquente chez la femme que l'homme) [6].

b. Facteurs environnementaux:

- agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries.
- tabac.
- régime alimentaire, statut social et parodontopathies [6, 7].

c. Facteurs génétiques:

La PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101[8, 9].

1-2 Phase d'inflammation de la synoviale:

L'inflammation de la synoviale, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

a. Acteurs cellulaires:

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri-cellulaire CPA/lymphocytes/synoviocytes:

❖ **Cellules présentant l'antigène (CPA):**

Macrophages, lymphocytes B et les cellules dendritiques.

❖ **Lymphocytes T:**

Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron, d'IL2 ou encore d'IL17.

La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs, interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+, et induit un message inhibiteur. Elle constitue également une cible thérapeutique (Abatacept).

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B [4].

❖ **Synoviocytes:**

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération constituant un panus.

Stimulés par l'IL1, le TNF alpha et les lymphocytes T, elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires responsables de la destruction ostéo-cartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métallo-protéinase MMP-1 et l'IL6.

Le TNF alpha, l'IL6 et l'IL1 sont parmi les principales cibles thérapeutiques.

Lymphocytes B:

Le lymphocyte B joue plusieurs rôles dans la PR:

- Production d'auto-anticorps: dont le facteur rhumatoïde et les ACPA.
- Présentation d'antigènes aux cellules T en particulier le lymphocyte B producteur de facteurs rhumatoïde.
- Sécrétion de cytokines comme le TNF alpha, l'IL6 et les lymphotoxines, lesquels peuvent agir comme des facteurs de croissance et de différenciation mais également comme des amplificateurs de la réponse immunitaire.
- Les lymphocytes pré-B et les LB matures expriment à leur surface le CD20 qui est un marqueur important et une cible thérapeutique (Rituximab) [10].

b. Acteurs intercellulaires: les cytokines:

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires.

Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF alpha, l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6 ont pour fonction:

- la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale.
- la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

c. Acteurs intracellulaires: les voies de signalisation:

Les voies de signalisation intracellulaire en particulier les protéines kinases MAPk, PI3 Kinase, et les facteurs de transcription NF-κB contribuent à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse et constituent des cibles potentielles [4, 11].

1-3 Phases de destruction cartilagineuse:

La destruction ostéo-articulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF alpha, démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie.

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. RANK est le récepteur membranaire de RANKL, et l'ostéoprotégérine est la forme soluble du récepteur. La liaison de RANKL a son récepteur membranaire RANK, présent sur les prés-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes [11].

2. Thérapies ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde:

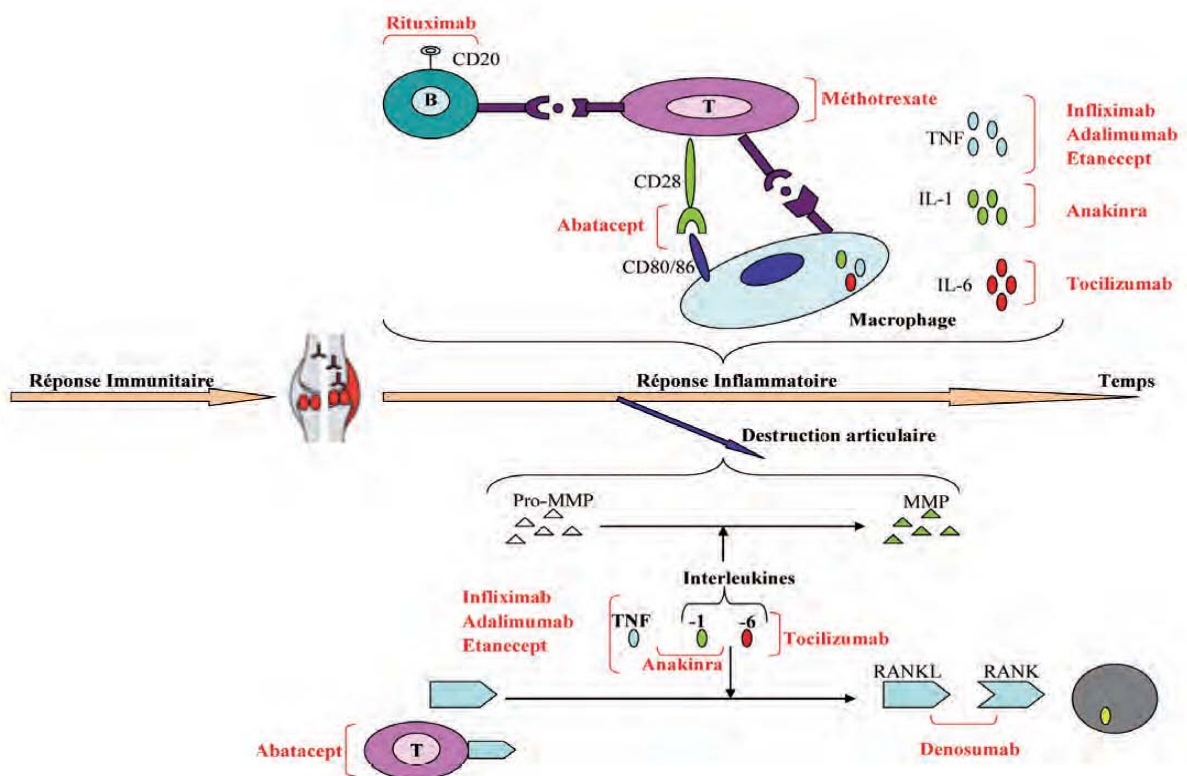


Figure 25: Principales cibles thérapeutiques dans la PR [4]:

Schématiquement, les outils biologiques développés dans la polyarthrite rhumatoïde ont pour objectifs:

- Bloquer une cytokine pro-inflammatoire:
 - le TNF alpha:
 - anticorps monoclonaux: Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab.
 - récepteurs solubles: Etanercept.
 - l'interleukine6: Tocilizumab.
 - l'interleukine1: Anakinra.
- Bloquer les cellules immunitaires:
 - Lymphocytes B: Rituximab qui est un anticorps anti CD20, il agit par trois mécanismes principaux:
 - en induisant l'apoptose cellulaire.
 - cytoxicité complément dépendante.
 - cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante [12, 13].
 - Lymphocytes T: Abatacept qui est une protéine de fusion (CTLA-4-Ig) inhibant les capacités de coopération du LT.
- Neutraliser les voies de signalisation cellulaire: anti-Jak3 (Tofacitinib) et antiMAPk.

II. Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde:

1. Les moyens thérapeutiques:

1-1 Traitements médicamenteux:

a. Traitements symptomatiques:

a-1 Les antalgiques:

Le traitement de la douleur par antalgiques doit être instauré et adapté en fonction de son intensité.

a-2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment. Il est nécessaire de prescrire ces médicaments:

- à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible.
- en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités, en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives.

a-3 Les corticoïdes:

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prédnisone ou ses dérivés est recommandée. Il est impératif d'utiliser, la durée la plus courte et la posologie minimale efficace. Cependant, des posologies plus importantes s'avèrent parfois nécessaires (per os ou en bolus) en cas de survenue d'une poussée ou en cas de manifestations cliniques extra-articulaires. Les mesures associées à une corticothérapie générale correspondent aux mesures de toute corticothérapie au long cours.

b. Les traitements de fond:

b-1 Les traitements de fond classiques (csDMARD):

Il s'agit principalement de: Méthotrexate, Léflunomide, Sulfasalazine (SLZ), et plus rarement les antipaludéens de synthèse (APS).

b-2 Les biothérapies:

Tableau XIX : Les biothérapies disponibles au Maroc (bDMARD):

biothérapie	posologie	voie	modalités	Coût annuel en DH
Rémicade (INF)	3-5mg/Kg à S0, S2, S6 puis chaque 8 semaines	IV	Perfusion en hospitalier	180 000-250 000
Enbrel (ETN)	25mg x 2 / semaine	SC	52 inj/an	155 000
Humira (ADA)	40mg/15j	SC	26 inj/an	158 000
MabThera (RTX)	1g x 2 à 15 jours d'intervalle	IV	Perfusion en hospitalier	60 000
Actemra (TCZ)	8mg/kg/mois	IV	Perfusion en hospitalier	155 000-200 000

b-3 Les immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide):

Peuvent être exceptionnellement utilisés dans certaines PR avec vascularite.

1-2 Les traitements non médicamenteux:

a. Traitements physiques:

Ils font appel aux techniques de rééducation et de réadaptation: kinésithérapie, ergothérapie, podologie et appareillage. La balnéothérapie peut être proposée en complément.

b. Dispositifs médicaux:

Les orthèses, les semelles orthopédiques, les aides techniques et les aides mécaniques seront utilisées en fonction de l'handicap fonctionnel.

2. Stratégie thérapeutique:

2-1 Recommandations EULAR de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde:

Les recommandations notamment celles de l'EULAR 2010 définissent la prise en charge de la PR en trois phases (annexes 9 et 10) [14]:

- Phase 1: le Méthotrexate, qui est la « *pierre angulaire* » du traitement de fond, doit être proposé en première intention dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé.
- Phase 2: En cas d'échec du MTX, la présence de facteurs de mauvais pronostic doit faire proposer une biothérapie (en l'occurrence les anti-TNF alpha) en association avec le traitement de fond.
- Phase 3: Si la rémission n'est pas obtenue en 3 à 6 mois, on peut proposer une rotation vers les anti-TNF alpha, le Rituximab ou le Tocilizumab sans qu'aucune préférence ne se dégage entre les produits.

Ces recommandations étaient sujettes à des modifications en 2013 dont nous citons (annexe 11) [15]:

- La possibilité d'utiliser dans la phase 1 l'association de plusieurs csDMARDs, notamment une trithérapie associant MTX et SLZ et APS. Hors dans notre série, le MTX était utilisé en monothérapie dans 92% des cas, et une bithérapie n'était prescrite que chez 3% des patients.
- L'importance d'un sevrage cortisonique précoce, dans les 6 premiers mois du traitement. Cette recommandation est difficilement applicable en pratique courante, puisque 96% des patients de notre étude, étaient sous corticothérapie pendant une durée moyenne de 7 ans.

- Les anti-TNF alpha ne sont plus désormais les seuls biomédicaments de première ligne. L'Abatacept et le Tocilizumab peuvent, à présent, être utilisés. Quant au Rituximab, son indication comme biologique de première intention est permise dans des situations particulières: en cas de néoplasie ou d'infections sévères ou récurrentes [15, 16]. Dans la présente étude, le Rituximab était le biomédicament majoritairement prescrit en première ligne (61 patients sous RTX et 2 sous ETN), même en l'absence des conditions sus citées. L'utilisation du RTX au cours de la PR naïve d'anti-TNF alpha est en effet permise au Maroc, du fait de l'adaptation au contexte local des recommandations EULAR 2010 par la Société Marocaine de Rhumatologie 2010 [17, 18].

2-3 Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie en 2011 [17]:

Il est habituel de prescrire les anti-TNF alpha en première intention en Europe et en Amérique (les anti-TNF alpha étant les premiers biologiques utilisés dans la PR), mais le Maroc connaît une situation différente. En effet, les recommandations 2011 de la Société Marocaine de Rhumatologie ont stipulé que :

«Toutes les biothérapies disponibles au Maroc peuvent être utilisées en première intention pour les raisons suivantes:

- La forte endémie tuberculeuse qui doit inciter à un dépistage rigoureux avant la prescription des anti-TNF alpha et à éliminer tout patient à haut risque d'atteinte tuberculeuse.
- L'absence de preuve scientifique de la supériorité d'une biothérapie par rapport aux autres (aucune étude head-to-head).
- Le coût relativement variable des biothérapies.»

Plusieurs études évaluant le Rituximab en pratique courante au cours de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc et en Algérie, ont été achevées ou en cours de réalisation: Bezza et al. ont

rapporté 130 cas de polyarthrites rhumatoïdes naïves d'antiTNF sous Rituximab [19]. Tahiri et al., ont en décrit 55 cas, tandis que Ladjouze-Rezig et al. ont publié 146 cas [20, 21].

De ce fait le Rituximab serait le biologique de première ligne le plus couramment utilisé dans notre contexte. Ceci souligne la singularité du modèle maghrébin, car à notre connaissance, aucun autre pays ne prescrit le Rituximab en première ligne y compris les pays de situation épidémiologique similaire tels que l'Afrique du Sud et l'Inde [22-25]. Le Rituximab aurait l'avantage d'être plus disponible dans notre contexte, avec un coût relativement moindre, entre 30 à 50% celui des anti-TNF alpha (tableau XIX) [26].

III. Efficacité du Rituximab:

1. Preuves d'efficacité du Rituximab dans les essais cliniques:

1-1 L'étude de phase III, en cas d'échec aux anti-TNF: REFLEX (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid arthritis):

Cette étude réalisée en double aveugle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du Rituximab associé au Méthotrexate en cas de PR active et de réponse insuffisante à un ou plusieurs anti-TNF alpha [27].

Les 520 malades inclus, tous traités par Méthotrexate, ont été divisés par randomisation en deux groupes, dont l'un a reçu du Rituximab (2 perfusions de 1000 mg) et l'autre un placebo. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 12 ans. Le score DAS 28 moyen variait de 6,8 à 6,9. Le critère principal était la réponse ACR 20 après 24 semaines (annexe 12). Celle-ci était significativement plus élevée avec le Rituximab par rapport au placebo (51% versus 18%). Des résultats semblables étaient notés pour les réponses ACR50 et ACR70. La réponse EULAR était favorable dans 77,5% des cas.

Les lésions articulaires ont été évaluées grâce à la lecture de radiographies des mains et des pieds de façon centralisée par deux observateurs. Après 56 semaines, l'évolution des lésions structurales, évaluées, chez 456 patients était significativement moins importante dans le

groupe de Rituximab [28, 29]. Des différences significatives ont été observées pour les modifications tant sur le score érosion (1,32 versus 0,59) que sur le score pincement articulaire (0,99 versus 0,41). La proportion de malades dont le score d'érosion est resté stable était significativement plus élevée dans le groupe de Rituximab. L'aggravation modeste sur le plan structural chez les patients sous placebo s'expliquerait par l'ancienneté des PR (environ 12 ans), stade auquel la progression structurale est lente.

Les principales conclusions de l'étude REFLEX étaient :

- Preuve d'efficacité du Rituximab en une seule cure de 2 perfusions de 1000 mg dans la PR réfractaire aux anti-TNF alpha.
- Preuve d'un effet structural du Rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF alpha.

1-2 L'étude dans la PR active sous Méthotrexate recevant le Rituximab en première ligne: SERENE (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders):

Cette étude a été menée en double aveugle chez des PR évoluant depuis 7 ans en moyenne, avec un DAS 28 moyen à l'inclusion à 6,5 [30]. Cinq cent neuf patients ont été randomisés en 3 bras : Méthotrexate, Rituximab (500 mg x 2) et Méthotrexate, Rituximab (1000 mg x 2) et Méthotrexate.

Le critère principal était le taux de répondeurs ACR à la semaine 24. En ACR 20, on a noté 23%, 54% et 51% pour respectivement les groupes de patients Méthotrexate seul, Méthotrexate et Rituximab (500 mg x 2), Méthotrexate et Rituximab (1000 mg x 2). En ACR50: 9% pour le groupe Méthotrexate versus 26% pour les groupes avec le Rituximab quelle que soit la posologie. La réponse EULAR était bonne ou modérée chez 68,2% des patients.

Les principales conclusions de l'étude SERENE étaient :

- L'efficacité du Rituximab combiné au Méthotrexate en première biothérapie dans la PR en réponse inadéquate au Méthotrexate.
- Pas de différence entre les posologies du Rituximab mais la réponse structurale n'a pas été évaluée.

1-3 L'étude dans la PR récente naïve de Méthotrexate: IMAGE (Efficacy and Safety From Dose-ranging Assessment: iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid arthritis):

Cette étude a été menée en double aveugle chez des PR évoluant depuis moins de 4 ans, afin d'analyser la réponse clinique et radiologique au traitement par Rituximab par rapport au placebo [31, 32].

Au total, 755 patients ont été randomisés en 3 groupes : Méthotrexate, Rituximab (500 mg x 2) et Méthotrexate, Rituximab (1000 mg x 2) et Méthotrexate.

Le critère principal était la modification du score radiologique, les critères secondaires étant la réponse ACR et EULAR. L'ancienneté des polyarthrites rhumatoïdes était inférieure à 1 an, l'activité de la maladie était importante (DAS 28 > 7).

A 52 semaines, une meilleure réponse clinique et radiologique dans le groupe RTX (1000 mg x2) que dans le groupe placebo a été notée. L'amélioration de la qualité de vie était meilleure dans le groupe Rituximab et Méthotrexate que dans le groupe Méthotrexate et placebo. La plus grande proportion de patients sans progression radiologique était dans le groupe Rituximab 1000 mg x 2 (63,5% versus 53,4% dans le groupe placebo et 57,7% dans le groupe Rituximab 2 x 500 mg).

Les principales conclusions de l'étude IMAGE étaient:

- Preuve de l'efficacité du Rituximab en terme clinique mais également radiologique chez des PR naïves de tout traitement, avec un petit avantage notamment en terme structural pour le groupe Rituximab (2 x 1000 mg).

2. Preuves d'efficacité du Rituximab dans la « vraie vie »:

Du fait de leurs comorbidités, les patients traités dans la « vraie vie » n'auraient jamais pu être inclus dans les études pivots qui ont conduit à l'AMM du RTX. D'où tout l'intérêt que revêtent les registres, puisqu'ils fournissent des données utiles en termes d'efficacité et surtout de tolérance des biothérapies en pratique courante. Plusieurs registres en Europe, en Amérique, et en Asie ont été établis. Nous en citons :

2-1 Registre Auto-Immunité et Rituximab (AIR-PR):

C'est l'une des plus larges cohortes de patients atteints de PR traités par Rituximab. Deux mille patients ont été inclus dans 88 centres en France et suivis pendant 7 ans. L'âge médian des patients au début du traitement par RTX était de 58 ans. Les femmes ont représentés 79 % des patients. Leurs PR étaient anciennes de 15 ans en moyenne, et le facteur rhumatoïde était présent chez 67% des patients. L'activité de la maladie avant RTX était importante (DAS 28 à 5,6) [33].

Vingt deux pourcent des patients n'avaient pas eu d'anti-TNF avant prescription du Rituximab. Ceci est lié aux comorbidités, puisque 13% des patients traités par RTX avaient un antécédent de cancer, et 35% ont eu des infections sévères ou récurrentes [34].

La réponse EULAR n'a pu être évaluée que chez 928 patients entre 4 et 8 mois après le premier cycle. Environ 60% étaient répondeurs EULAR (20,8% des patients avaient une bonne réponse EULAR, 41,6% avaient une réponse EULAR modérée versus 37,6% de non répondeurs EULAR). Le DAS 28 médian a diminué de 1,2 et 11,8% des patients étaient en rémission DAS 28 [35, 36].

2-2 Registre BSRBR (British Society For Rheumatology Biologics Register):

Il s'agit d'une cohorte ayant inclus plus de 20 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cinq cent cinquante patients ont reçu le RTX dont 87 (soit 16 %) étaient naïfs d'anti-TNF alpha. L'âge moyen des patients était de 59 ans (78% de sexe féminin) et 68% avaient des PR séropositives [37].

La réponse EULAR était évaluée chez ces 87 patients au 6^{ème} mois après le premier cycle. Environ 70% étaient répondeurs EULAR (22% des patients avaient une bonne réponse EULAR, 48% une réponse EULAR modérée versus 30% de non répondeurs EULAR). Le DAS 28 médian qui était initialement à 6,3 a diminué de 2 points.

Les données cliniques et démographiques de notre série sont similaires à celles des registres sus cités en termes d'âge, de sexe et d'ancienneté de la maladie (12,7 ans versus 15 ans dans les deux registres).

De même, l'indication des biothérapies était réservée aux PR sévères, de mauvais pronostic, (au moins 4 facteurs de mauvais pronostic pour chaque malade), et en échec aux csDMARDS. Néanmoins, la particularité de notre étude était que: le seuil d'activité initiale à partir duquel l'indication de la biothérapie était posée (DAS 28 à 6,43), était plus élevé dans notre contexte que celui constaté dans d'autres pays (4,4 dans le registre suisse, 5,6 dans le registre français, 5,7 dans Le cohorte allemande GERINIS) [33, 38, 39]. Ceci est expliqué par la grande inaccessibilité et le coût prohibitif des biothérapies, ainsi que le manque de couverture par les assurances maladies.

Quant aux données d'efficacité, notre série a montré une efficacité symptomatique du RTX, qui s'est traduite dès le troisième mois par une diminution des paramètres cliniques (NAD, NAG), biologiques (VS, CRP) et une baisse significative du DAS 28 ($p < 0,001$), avec une réponse EULAR à 6 mois dans 86,3%, et une rémission DAS 28 dans 79,5% des cas.

La réponse EULAR (jugée bonne ou modérée) ainsi que la rémission DAS 28 au 6^{ème} mois de notre série, sont sensiblement supérieures à celles rapportées dans les registres AIR-PR et BSRBR (86,3% versus 60% et 70% respectivement). Cependant elles sont similaires aux chiffres rapportés dans les séries Maghrébines. En effet, 83% des patients avaient une réponse EULAR favorable à 6 mois dans la série de Tahiri et al., et 77,2% dans l'étude de Ladjouze-Rezig et al. [20, 21].

Quant à la rémission DAS 28 à 6 mois, elle variait de 51%, 54,7% à 77% dans les études respectives de Bezza et al., de Tahiri et al. et de Ladjouze-Rezig et al. [19-21]. Et finalement l'amélioration du DAS 28 de notre étude était identique à celle constatée par Bezza et al. (Delta DAS 28 à -3,6) [19].

De telles divergences pourraient être expliquées par les limites inhérentes à la méthodologie utilisée : évaluation du DAS 28 par différents examinateurs, données manquantes, mais aussi l'hétérogénéité des populations en termes de traitements préalables (anti-TNF alpha), de comorbidités, et de spécificités ethniques.

Après la première perfusion du RTX, la réponse thérapeutique était maintenue en rémission ou en « low disease activity » jusqu'à 9 mois puis reprenait progressivement dès le 12^{ème} mois, avec une augmentation des non répondeurs EULAR à 27,3%. Cette cinétique d'évolution est similaire à ce qui est décrit et serait expliquée par la pharmacocinétique du RTX. En effet, après la première perfusion du RTX, une déplétion lymphocytaire B et des immunoglobulines sont induites après 24 à 48 heures et dure pendant 6 à 9 mois. La récupération du pool lymphocytaire B normal puis des auto-anticorps circulants, ne survenant pas avant 9 à 12 mois après perfusion, précède dans 80% des cas la rechute clinique imposant un retraitement [40].

IV. Retraitement:

Dans notre étude, 45,9% des patients ont reçu plus d'une cure de Rituximab. L'activité de leur PR était maintenue en rémission ou en « Low disease activity » pendant les 6 premiers mois de chaque cycle jusqu'au 12^{ème} mois. Les données récentes montrent en effet le maintien de l'efficacité du RTX en cas de retraitement sans augmentation des effets secondaires. Cohen et al. ont démontré, dans l'extension à 5 ans de l'étude phase III REFLEX, que sur un total de 480 patients ayant reçu plus d'un cycle de RTX, la réponse EULAR à 6 mois était favorable dans 77.2%, 89,5%, 88%, 91% et 84% après respectivement 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} cycle. Les mêmes résultats ont été observés en termes de réponse ACR20, 50 et 70 [29].

Concernant le délai de retraitement, notre étude a trouvé qu'il variait de 15 à 19 mois alors que la durée moyenne décrite dans les registres ne dépasse pas 12 mois [36]. Dans la cohorte GERINIS, à titre d'exemple, le délai de retraitement variait de 6,8 à 10,5 mois [38]. Ceci traduit que, pour des raisons d'accessibilité, l'attitude adoptée dans notre pratique était de guetter les prémices de la rechute pour retraiter par Rituximab, au lieu de retraiter systématiquement après 6 ou 12 mois selon l'approche « treat to target » [41].

V. Facteurs prédictifs de réponse au Rituximab:

Les facteurs prédictifs de réponse au Rituximab sont loin de faire l'unanimité des auteurs [38]. Cependant les facteurs les plus communément corrélés à une réponse EULAR favorable sont :

- la positivité du facteur rhumatoïde [38] [42-44].
- activité initiale sévère jugée par le DAS 28 [45].
- présence d'ACPA [45-47].

Notre étude a identifié l'âge et la positivité du facteur rhumatoïde en analyse uni-variée, et seulement l'âge en étude multi-variée. Le facteur rhumatoïde a été certes incriminé comme

facteurs prédictif, mais aucun lien de causalité n'a jamais été décrit avec l'âge avancé. Le manque de puissance liée à la faible taille de la population étudiée ne nous permet pas de tirer de conclusions.

VI. Tolérance:

La très large expérience dans les lymphomes, avec plus de 900 000 patients, a montré que le Rituximab est l'une des biothérapies les mieux tolérées [48, 49]. Quant au profil de sa tolérance dans la polyarthrite rhumatoïde, il a été établi principalement à partir du suivi à long terme des patients provenant des essais pivots publiés par van Vollenhoven et al. [50, 51]. De ce fait, les études menées en pratique courante comme la présente étude; et à plus grande échelle comme les registres, fournissent des informations précieuses sur les malades non éligibles aux essais du fait de leurs comorbidités. Signalons qu'il s'agit là d'une proportion non négligeable de malades, puisque les comorbidités dans notre étude étaient présentes dans 59,6% des cas, et les chiffres décrits par les auteurs sont plus alarmants : 90,8% dans la série Hassani et al. et 74,2% dans la cohorte Quest-RA [52, 53].

Le profil de tolérance du Rituximab de notre série était globalement optimal. L'incidence des infections sévères était de 5,2 évènements pour 100 patients-années. Ce chiffre est sensiblement identique à ce qui est rapporté aussi bien dans les essais cliniques (5,2 par Cohen et al. et 4,31 par van Vollenhoven et al.), que dans les registres (5,1 par Gottenberg et al. et 4,4 par Wendler et al.) [28, 34, 38, 50]. D'autre part, il nous faut signaler que l'incidence des infections sévères dans la population générale de polyarthrite rhumatoïde, est comparable à celle observée chez les patients sous biothérapie. Comme le démontre la cohorte Rochester où 9,5 pour 100 patients-années d'infections sévères étaient notées au cours du suivi de plus de 2000 PR [54, 55]. Ceci remettrait, à priori, en cause le lien entre RTX et infections graves. Mais il a été démontré que le Rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B suivie d'une baisse des IgG, chose qui nous amène à une interprétation prudente de ces résultats [56, 57].

Les infections graves sont généralement dominées par les infections des voies respiratoires supérieures [34, 38, 50, 51]. Paradoxalement, notre étude a montré une fréquence plus élevée des infections ostéo-articulaires (3 cas d'arthrites septiques et 1 cas de sepsis sur matériel d'ostéosynthèse).

Aucune activation des 4 cas de tuberculose latente, ni des 5 cas d'hépatite virale B n'a été observée. Les infections opportunistes sont en effet rares avec le Rituximab, leur incidence étant de l'ordre de à 0,09 à 0,3 pour 100 patients-années [34, 51].

Ces infections étaient fréquentes après le premier cycle de Rituximab (67% des cas) survenant à un délai moyen de 8 mois. Ceci, est également observé dans toutes les extensions des essais contrôlés et des registres (79% des cas après un délai moyen de 6 mois dans le registre AIR-PR) [34, 51].

En ce qui concerne les réactions liées à la perfusion, elles étaient rares dans notre série, de l'ordre 10%. Ce chiffre est supérieur de celui décrit par Wendler et al. dans la cohorte GERINIS (4.3%), mais reste inférieur à ceux décrits par la plupart des auteurs [38]. En effet, van Vollenhoven et al. ont montré que la fréquence des réactions aiguës était de 26% après la première cure, et 9 % après la seconde perfusion [50]. Salmon et al. ont rapporté dans le registre AIR-PR une fréquence de 15% de réactions liées à la perfusion [58].

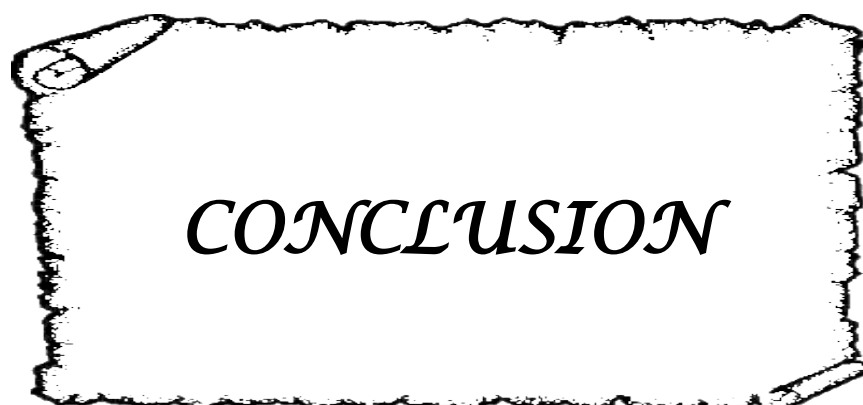
Ces réactions étaient rarement graves: de l'ordre de 0,2%, et donc proche de celles décrites dans la littérature (0,5 à 1%) [33, 49]. La majorité de ces cas apparaissent pendant la première perfusion, ce qui oriente plutôt vers une réaction liée au relargage de cytokines que vers une réaction d'hypersensibilité par les IgE.

Aucun cas de néoplasie n'a été noté chez nos patients, ceci rejoint les données de la littérature [38, 50, 51, 59]. Ce qui suggère que le Rituximab n'augmente pas le risque de cancer au cours de la PR.

Aucun événement cardio-vasculaire n'a été rapporté dans notre étude. Les effets indésirables cardiovasculaires sont exceptionnels sous Rituximab. Dans les essais cliniques, 11% des patients ont eu des complications cardio-vasculaires, mais ces effets étaient survenus chez

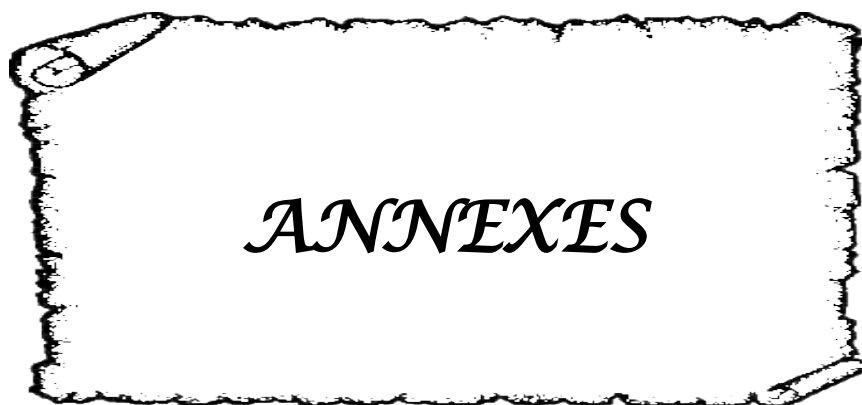
des patients qui avaient des antécédents cardio-vasculaires [50, 51]. Il est possible qu'ils soient en partie imputables aux corticoïdes administrés conjointement au Rituximab, ainsi que le surcroît de risque cardio-vasculaire lié à la maladie elle-même.

Enfin, notre étude n'est pas dénuée de limites en raison de la faible taille de l'échantillon et des données manquantes. Nous nous sommes également restreints à analyser l'efficacité symptomatique par le DAS 28 et la réponse EULAR, alors que l'évaluation globale de la polyarthrite rhumatoïde devrait inclure les paramètres structuraux, fonctionnels, l'épargne cortisonique ainsi que l'évaluation des manifestations extra-articulaires sous biothérapie.



CONCLUSION

Le Rituximab est une modalité thérapeutique intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Son efficacité sur le plan symptomatique et structurale est démontrée y compris au cours de la PR naïve d'anti-TNF alpha. Son profil de tolérance est optimal notamment le faible risque d'infections opportunistes particulièrement menaçantes dans un pays endémique comme le notre. Toutes ses raisons, auxquelles s'ajoute son coût annuel relativement diminué, font de lui le premier biologique prescrit au Maroc après échec du traitement de fond classique. Un registre national en cours d'élaboration permettra le recueil, dans la « vraie vie » et à long terme, des données d'efficacité et surtout de tolérance.



ANNEXES

Annexes 1 :

Fiches d'exploitation

Biothérapie : Efficacité et tolérance dans le traitement de la PR

N°Dossier :

1. Données démographiques :

- ✓ Identité :
- ✓ Date de naissance :
- ✓ Sexe : M F
- ✓ Téléphone :
- ✓ Hôpital : HMA Ibn tofail

2. Critères diagnostic ACR /EULAR2009 : /10 **ACR 1987 :** /7

3. CLINIQUE :

Topographie de l'atteinte articulaire :

- ✓ Date du premier symptôme :
- ✓ Date du diagnostic :
- ✓ Date de PEC :
- ✓ NAD : NAG :
- ✓ RN : DM :
- ✓ EVA dl :
- ✓ Déformations : oui non

Mains :

- Dos de chameau : oui non
- Touche de piano : oui non
- Coup de vent cubital : oui non
- Col de signe oui non
- Maillet : oui non
- Boutonnière oui non
- Pouce en Z oui non

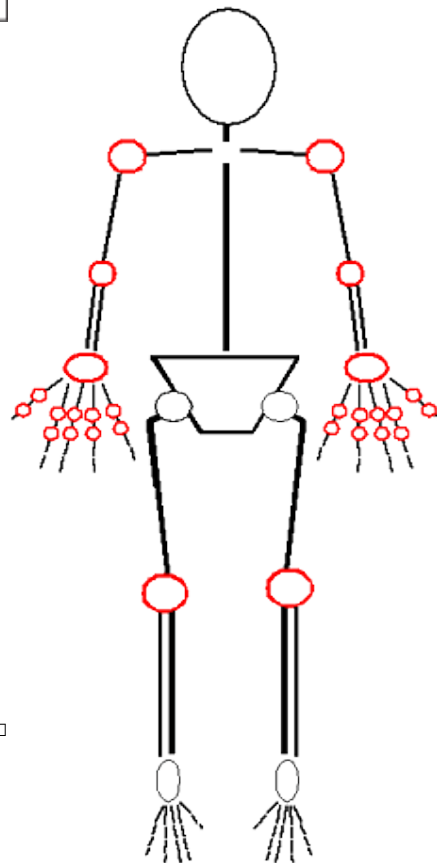
Pieds :

- Hallux valgus : oui non
- Quintus varus : oui non
- Subluxation MTP : oui non
- Affaissement de la voute plantaire : oui non
- Valgus de l'arrière pied : oui non

✓ Signes extra articulaires :

- Etat général : conservé altéré
- Cutanés : -nodule rhumatoïde : oui non

-Autres :



- Sd sec : -Oculaire : oui non Buccale : oui non
- Sd de Gougerot Sjogren confirmé ? : oui non
- Chisholm stade :

- Poumon rhumatoïde : oui non type d'atteinte :
- Cardiaque : oui non type :
- Neurologie : -Sd canalaire : oui non
- Compression médullaire (LAA) oui non
- autres :
- ADP : oui non
- Vasculrite : oui non type :
- Hématologique : oui non type :
- Amylose : oui non

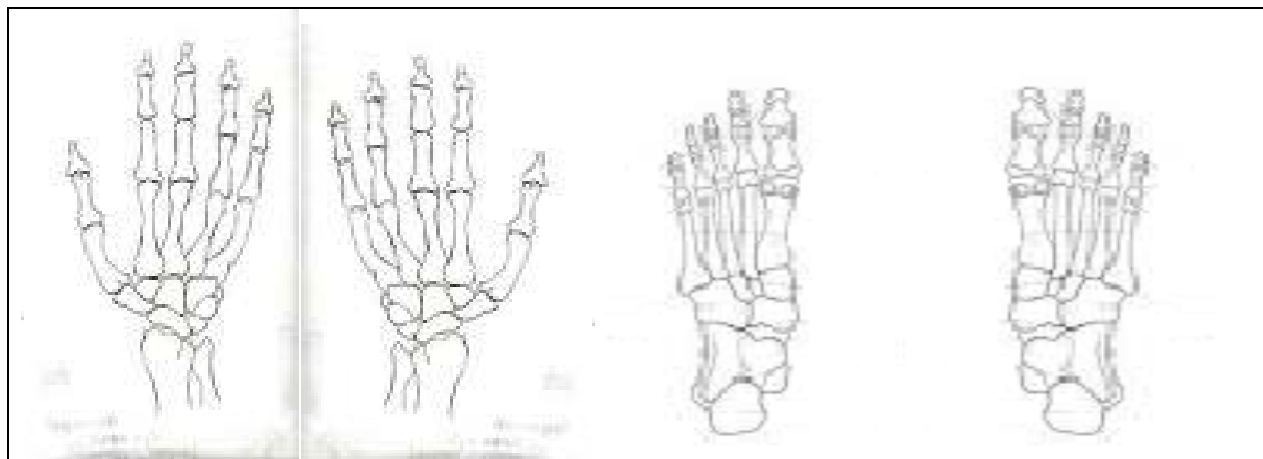
✓ Autres :

✓ Co morbidités :

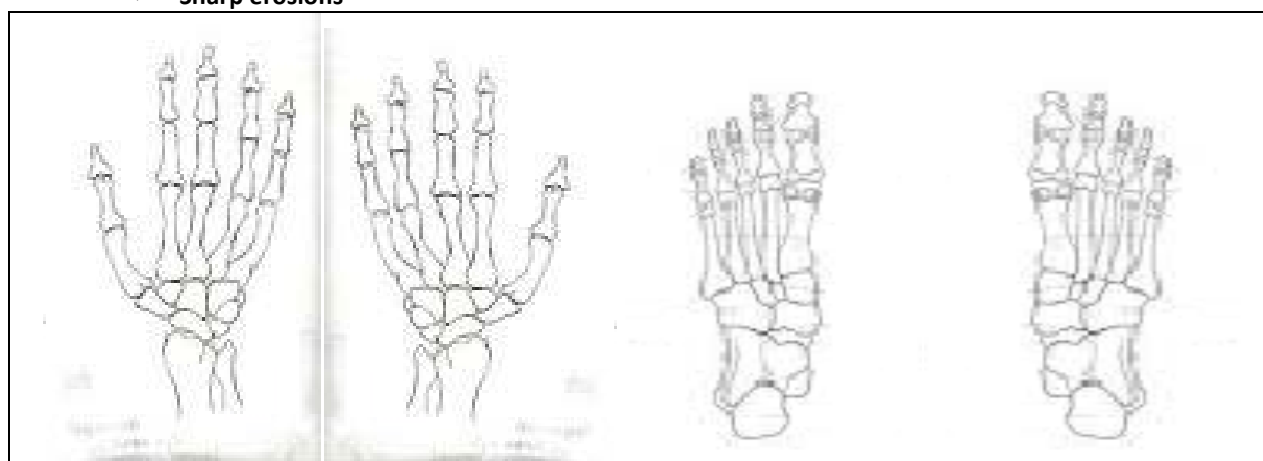
- Tuberculose : oui non année :
- Diabète : oui non
- HTA : oui non
- Angine de poitrine : oui non
- Autre cardiopathie :
- Affection vasculaire périphérique : oui non
- ostéoporose : oui non
- arthrose : oui non
- Insuffisance rénale : oui non
- Néphropathies : oui non
- Pneumopathie : oui non type :
- Tabac : oui non
- Hépatopathie : oui non
- Cancer : oui non
- hémopathie : oui non
- Autres :

4. Sévérité et éléments pronostics :

- ✓ Nombre élevé d'articulations gonflées ou douloureuses : oui non
- ✓ VS : mm CRP : mg/l
- ✓ DAS 28 :
- ✓ HAQ :
- ✓ Signes systémiques : oui non
- ✓ Latex positif : oui non titre : Waaler-Rose positif : oui non titre :
- ✓ Ac Anti CCP positif : oui non titre :
- ✓ Erosive : oui non
- ✓ Sharp pincement :



✓ **Sharp érosions**



4. Traitements symptomatique :

- ✓ Antalgiques : oui non
- ✓ AINS : oui non
 - Classiques : oui non
 - Anti COX2 : oui non

5. Efficacité du traitement de fond classique :

Molécule	Début	Fin	Dose	Efficacité(DAS28)	Cause d'arrêt : 1 : inefficacité 2 : intolérance

7. Indication de la biothérapie :

- ✓ DAS 28 > 5,5.
- ✓ Echec du traitement de fond.
- ✓ Intolérance au traitement de fond.
- ✓ CI au traitement de fond.
- ✓ PR cortico dépendante.
- ✓ Atteinte structurale : érosive déformante
- ✓ Autres :

8. Bilan pré biothérapie :

- ✓ NFS : normale : 1 anomalie : 2 Laquelle :
- ✓ CRP : mg/L
- ✓ EPP : normale : 1 anomalie : 2
Laquelle :
- ✓ Transaminases : normales : 1 Cytolyse : 2 à :
- ✓ AAN :
- ✓ Anti DNA natif :
- ✓ Sérologies : HVB : HVC : HIV :
- ✓ IDR :
- ✓ RX THRX : normale : 1 anomalie : 2 Laquelle :
- ✓ BK crachats : BAAR présents : 1 absent : 2
- ✓ Foyer infectieux latent : absent : 1 présent : 2 Localisation :
- ✓ Prophylaxie anti bacillaire : oui non type : 3RH : 1 9H : 2
- ✓ Vaccination : Grippale : faite : 1 non : 2
Pneumo : faite : 1 non : 2

9. Efficacité de la biothérapie:

Molécule	Début	Fin	Dose	Efficacité(DAS28)	Cause d'arrêt : 1 : inefficacité 2 : perte d'efficacité 3 : intolérance

MOLECULES	DM	RN	IA	IS	VS/3mois	CRP/3mois	DAS28/3mois	Indice de Sharp/an

10 Tolérance de la biothérapie :

Effacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

aucun événement rapporté : oui non

	TOLERANCE	Délai	Sous :	TTT arrêté ?
Tuberculose : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Localisation : Evolution :			
Autres infections :	Localisation : nombre d'épisodes : sévérité : agent pathogène : Evolution sous ttt :			
Réaction allergique	Immédiate <input type="checkbox"/> retardée <input type="checkbox"/> Locale : Générale : malaise <input type="checkbox"/> hypotension <input type="checkbox"/> céphalées <input type="checkbox"/> angioedème <input type="checkbox"/> urticaire <input type="checkbox"/> autres :			
Tumeurs	Cancer : Lymphomes : Autres :			
Hématologique	NFS : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie2 : Evolution : Persistance <input type="checkbox"/> pendant : régression <input type="checkbox"/> après:			
Hépatique	TRANSA : <input type="checkbox"/> normales :1 cytolysé2 à : PAL : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : GGT : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : Evolution : persistance <input type="checkbox"/> pendant : régression <input type="checkbox"/> après:			
Bilan lipidique	Cholestérol total : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : HDL : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : LDL : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : TG : <input type="checkbox"/> normale1 anomalie 2 : Evolution : persistance <input type="checkbox"/> pendant : régression <input type="checkbox"/> après:			

Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Fonction rénale	Urée :..... CREAT :..... MDRD :.....			
Cutanée			
Digestif	Dyspepsie <input type="checkbox"/> autres :			
Cardiaque	Décompensation d'une IC préexistante : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Autres :			
Respiratoire				
Oculaire	Uvéite : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Autres :			
Autres				

Annexe 2:

Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde Critères ACR 1987

Les critères ACR (American College of Rheumatology) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent:

Des critères cliniques:

- Une raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure.
- Une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles (IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles, MCP).
- Une arthrite touchant la main (site articulaire concerné les poignets, les MCP et les IPP).
- Une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois. Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

Un critère biologique: la présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.

Un critère radiologique: la présence de lésions typiques sur les radiographies des mains et poignets, ou des avant-pieds: érosions osseuses, déminéralisation en bande.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

Les critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic d'une Polyarthrite rhumatoïde débutante.

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

Le diagnostic de PR est posé si le score est supérieur ou égale à 6.

Annexe 3:

Le DAS (Disease Activity Score)

Le DAS 44 (Disease Activity Score) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie. Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS.

C'est le plus utilisé actuellement. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 MCP, 8 IPP des mains, 2 inter-phalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

Le calcul du DAS 28, se fait selon la formule suivante: $DAS\ 28 = [0,56 \sqrt{TJC}] + [0,28 \sqrt{SJC}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}]$.

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:

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

Annexe 4:

Le Score de Sharp modifié par Van den Heijde

Dans le score de Sharp modifié par van der Heijde la présence d'érosion est recherchée dans 16 sites articulaires aux mains et dans six sites articulaires aux pieds.

À l'échelon individuel ce score permet d'apprécier les modifications radiographiques.

■ Note d'érosions: 16 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied. Les érosions sont notées de 0 à 5 en fonction de leur taille et en référence à un atlas. Le score total d'érosion est:

- aux mains: 0-160.
- aux pieds: 0-120.

■ Note de pincement articulaire: 15 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied.

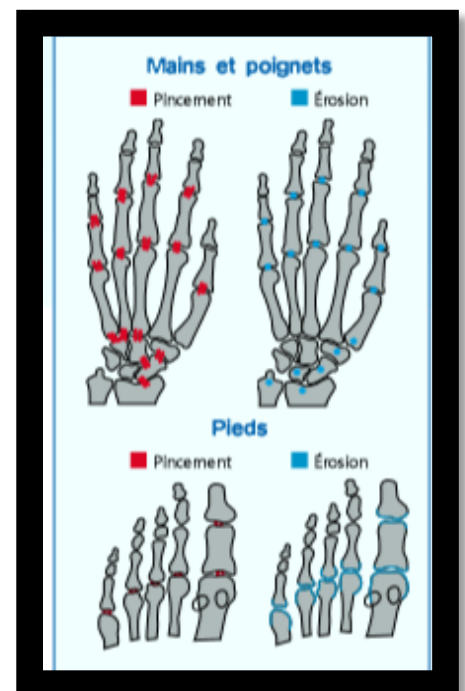
0 = Absence de pincement.

1 = Pincement localisé ou douteux.

2 = Pincement \leq 50 %.

3 = Pincement $>$ 50 % ou subluxation.

4 = Disparition totale de l'interligne articulaire.



Annexe 5:

Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Définition:

Il s'agit d'un indice reflétant le statut fonctionnel (capacité fonctionnelle) du patient. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un auto-questionnaire (adaptation française du Stanford Questionnaire) mesurant les aptitudes quotidiennes du patient la semaine précédente.

Mode d'emploi en pratique:

Le patient remplit seul son questionnaire. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient:

- 0 = aucune difficulté.
- 1 = quelques difficultés.
- 2 = beaucoup de difficultés.
- 3 = impossible.

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3.

L'indice fonctionnel ou "disability index", est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). On peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois.

Interprétation: le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

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 ?				
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 6:

Critères EULAR Critères d'activité et de réponse EULAR (European League Against Rheumatism)

L'activité de la PR pour le DAS 28 et le DAS 44 selon les critères européens EULAR est classée ainsi :

Activité de la PR	Score DAS 28
Rémission	DAS 28 < 2.6
Faible ou LDA « low disease activity »	2.6 ≤ DAS 28 < 3.2
Modérée ou MDA « moderate disease activity »	3.2 ≤ DAS 28 ≤ 5.1
Forte	DAS 28 > 5.1

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre 2 mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit:

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28 (delta DAS)		
	> 1.2	0.6 < delta DAS ≤ 1.2	≤ 0.6
Faible	bonne	modérée	nulle
Modérée	modérée		
Forte		nulle	

L'évaluation de la réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie entre 2 mesures du DAS 28 peut se libeller également ainsi.

- B. Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2:
- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2.
 - une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2.
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DA 28 inférieure.
- C. Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2:
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score 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.
- D. Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1:
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2.
 - une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

Annexe7:

EVA appréciation globale de la maladie par le patient

L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est:

« 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 ? »



Annexe 8: Bilan pré-biothérapie (fiches pratiques du Club Rhumatismes et Inflammation CRI).

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications au rituximab. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardio-vasculaire sévère non contrôlée
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Antécédent de cancer solide (un antécédent de lymphome B n'est pas une CI)
- Pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représenterait un risque thérapeutique

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Infection évolutive
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques
- Hypertension artérielle mal équilibrée

Vaccinations :

- On proposera une mise à jour des vaccinations
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

Examens complémentaires à conseiller :

- Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T)
- Sérologie VIH

Les contre-indications au rituximab :

- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)

Les précautions d'emploi du rituximab :

- IgG en dessous de la normale du laboratoire
- Lymphopénie T et/ou B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie < 1500/mm³

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention :

- Électrocardiogramme
- Hémogramme
- Electrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)
- Sérologies hépatites B et C. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle.

Janvier 2014



Annexe 9:

Recommandations de l'EULAR 2010 pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Principes généraux:

- 1) Le traitement de la PR doit reposer sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue.
- 2) L'objectif thérapeutique principal chez un patient ayant une PR est d'optimiser sa qualité de vie à long terme au travers du contrôle des symptômes, de la prévention des lésions structurales, de la normalisation de ses capacités fonctionnelles et de ses activités sociales.
- 3) La suppression de l'inflammation apparaît prédominante pour obtenir les objectifs susmentionnés.
- 4) Une stratégie thérapeutique ciblée avec mesure régulière de l'activité de la maladie et adaptation thérapeutique conduit à optimiser la prise en charge à long terme des patients ayant une PR.

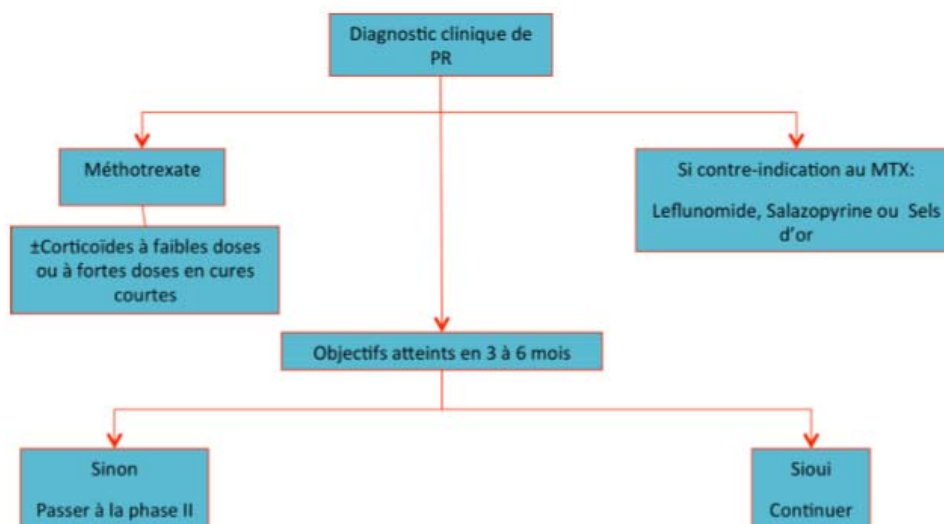
Recommandations:

- 1) L'objectif thérapeutique principal dans la PR devrait être l'obtention d'un état de rémission clinique.
- 2) La rémission clinique est définie par l'absence de signe et symptôme d'activité inflammatoire.
- 3) Alors que la rémission devrait apparaître comme un objectif thérapeutique évident, certaines données suggèrent que l'obtention d'un état de faible activité de la maladie peut être une alternative acceptable en particulier chez les patients ayant une maladie évoluant depuis de longues années.
- 4) Tant que l'objectif thérapeutique défini n'est pas atteint, le traitement médical devrait être ajusté, en moyenne au moins tous les 3 mois.
- 5) L'évaluation de l'activité de la maladie devrait être obtenue et documentée de façon régulière; mensuellement chez les patients ayant une activité élevée ou modérée ou moins fréquemment (tous les 3 à 6 mois) chez les patients qui ont une maladie avec faible niveau d'activité ou en rémission.
- 6) Le recours à des mesures composites et validées de l'activité de la maladie, incluant notamment les scores articulaires, est nécessaire en pratique quotidienne pour guider les décisions thérapeutiques.
- 7) Les modifications structurales et la réduction des capacités fonctionnelles devraient être prises en considération dans la stratégie thérapeutique en complément de l'évaluation des mesures composites d'activité.
- 8) L'objectif thérapeutique ciblé devrait être maintenu tout au long de l'évolution de la maladie.
- 9) Le choix des critères de mesures (composites) d'activité de la maladie et le niveau de la cible thérapeutique peuvent être influencés par la présence de comorbidités, de facteurs spécifiques liés au patient et au profil d'iatrogénie potentielle des traitements.
- 10) Le patient doit être informé de façon appropriée concernant l'objectif thérapeutique et la stratégie envisagée pour obtenir cet objectif thérapeutique et ce sous la direction et coordination du rhumatologue.

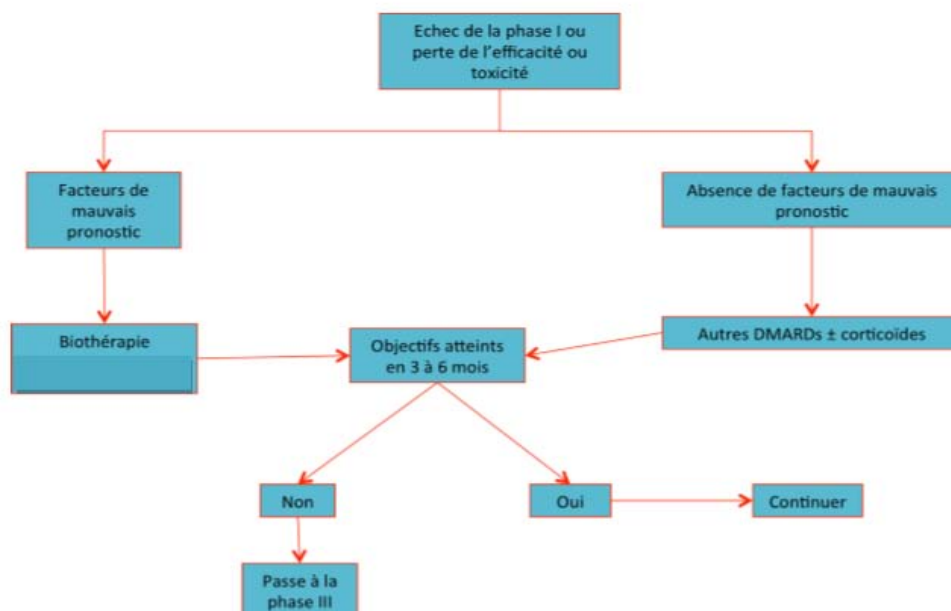
Annexe 10:

Résumé de la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (Recommandations EULAR 2010):

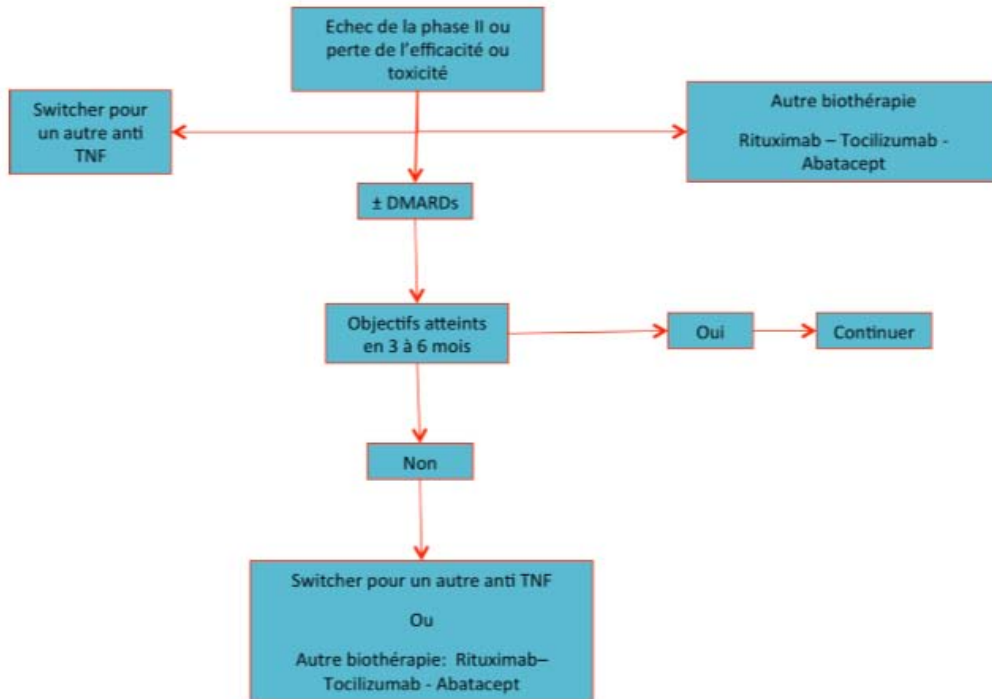
Phase I



Phase II



Phase III



Annexe 11:

Recommandations de l'EULAR 2013 pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

1. Les traitements avec des DMARDs (disease-modifying antirheumatic drug) doivent être entrepris dès le diagnostic. On parle désormais de : cs DMARDs pour *conventional synthetic DMARDs*, de ts DMARDs pour *targeted synthetic DMARDs* (« petites molécules » de type tofacitinib), de b DMARDs pour *biological DMARDs* et de bs DMARDs pour *biosimilar DMARDs*.
2. Le traitement doit viser à obtenir une rémission ou une faible activité de la maladie.
3. La surveillance doit être fréquente dans la PR à haut degré d'activité (tous les 1 à 3 mois). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois avec un traitement, celui-ci doit être ajusté.
4. Le méthotrexate (MTX) doit faire partie de la première ligne de traitement.
5. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, il peut être remplacé par de la sulfasalazine ou du léflunomide, toujours en première ligne de traitement.
6. Chez les malades naïfs de traitements de fond, indépendamment de l'utilisation de glucocorticoïdes, une monothérapie ou une combinaison de DMARDs conventionnels (DMARDcs) doit être utilisée.
7. De faibles doses de corticoïdes font partie intégrante de la stratégie thérapeutique initiale, mais doivent être arrêtées dès que possible dans les 6 mois.
8. En l'absence d'efficacité avec la première ligne de traitement DMARDcs, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement pour un autre traitement DMARDcs doit être envisagé. En présence de facteurs de mauvais pronostic, un DMARD biologique (DMARDb) devra être ajouté.
9. En cas d'échec du MTX et/ ou d'un autre DMARDcs, les malades doivent être traités avec un DMARDb (anti-TNF alpha, abatacept, tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab) et du méthotrexate.
10. En cas d'échec d'un premier DMARDb, un autre DMARDb doit être essayé. En cas d'échec d'un anti-TNF, un autre anti-TNF ou un DMARDb avec un mode d'action différent peut être proposé.
11. Le tofacitinib peut être tenté après échec d'un DMARDb.
12. Si une rémission prolongée est obtenue après arrêt des corticoïdes, l'arrêt du DMARDb peut être envisagé, surtout si le traitement est combiné à un DMARDcs.
13. En cas de rémission prolongée, une baisse prudente des DMARDcs peut être proposée et décidée conjointement par le malade et son médecin.
14. Quand un traitement doit être ajusté, la progression des dommages structuraux, et les comorbidités doivent être prises en compte.

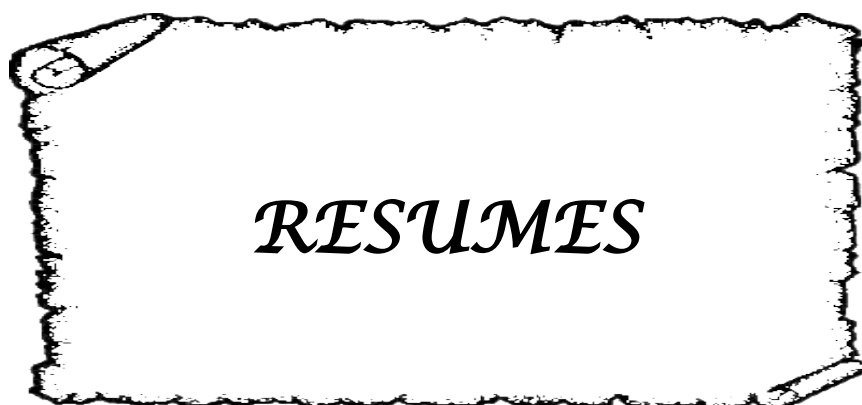
Annexe 12:

Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de réponse thérapeutique.

Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique selon l'ACR, il est nécessaire qu'il ait au minimum:

- ≥ 20 % d'amélioration du NAD.
- ≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites.
- ≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants:
 - Evaluation de la douleur par le patient.
 - Evaluation globale par le patient.
 - Evaluation globale par le praticien.
 - Auto questionnaire évaluant le statut fonctionnel.
 - Marqueurs biologiques de l'inflammation.

Les critères de réponse ACR 20 % sont le minimum mais l'on évalue également la réponse à 50 %, 70 %, voire 90 % avec respectivement 50 %, 70 % et 90 % d'amélioration dans les différents items. Les critères ACR sont les plus utilisés comme critère principal dans les études cliniques mais sont très difficilement utilisables en pratique courante et ont l'inconvénient de ne pas pouvoir évaluer le statut de l'activité de la PR à un moment donné que ce soit la forte activité, la faible activité ou la rémission.



Résumé :

L'émergence des biothérapies a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des biothérapies utilisées au cours de la PR.

Il s'agissait d'une étude rétrospective étalée sur 6 ans dans deux centres universitaires (l'Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne).

Nous avons relevé 63 dossiers de patients atteints de PR recevant une biothérapie. La réponse thérapeutique a été évaluée chaque trimestre par le score DAS 28 et la réponse EULAR.

Soixante trois patients étaient inclus (53 femmes, 9 hommes), l'âge moyen était de 52.5 ± 11.28 ans .Il s'agissait de PR sévères dans 87,5% des cas, érosives dans 84% des cas évoluant en moyenne depuis 12 ± 7 ans. Le facteur rhumatoïde et les ACPA étaient positifs dans 44,5% et 68% des cas respectivement.

Soixante deux patients avaient reçu le Rituximab en première ligne, et 2 de l'Etanercept. Le DAS 28 moyen initial (6.43 ± 1.1) évalué à 3, 6, 9 et 12 mois était à 3.2, 3.15, 3.4 et 4 respectivement. La proportion des répondeurs EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois était de : 79.5%, 84% ,80% et 54,5%.

Quatre patients étaient en échec primaire au Rituximab, nécessitant la rotation vers un autre biomédicament, et 28 patients ont été retraités avec un délai de retraitement qui variait de 15 à 19 mois. L'incidence des infections sévères était de 5,2 pour 100 patients-années. Quatre malades ayant une primo-infection tuberculeuse latente ont reçu une chimio-prophylaxie. Aucune tuberculose active n'a été constatée.

En conclusion, notre étude suggère l'efficacité et la tolérance du RTX dans la PR. Son originalité tient du fait qu'elle souligne l'exception marocaine dans la prescription du Rituximab en première intension. Un registre national en cours d'élaboration devrait apporter plus de renseignements.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde – Biothérapie – Rituximab.

Abstract :

The emergence of biotherapies improved the outcomes of rheumatoid arthritis (RA). The aim of the study is the assessment the efficacy and safety of biologics used in RA patients treated in daily clinical practice.

It's a retrospective, non-interventional study conducted over a period of six years in two rheumatology departments (Ibn Tofail Hospital and Avicenne Military Hospital).The analysis involved 63 RA patients receiving biotherapy. Changes in DAS 28 and EULAR response were used to assess the clinical response.

We included 63 patients (53 women, 9 men), with a mean age of 52.5 ± 11.28 years, and a mean disease duration 12 ± 7 years. 44.5% were seropositives and 68% had ACPA. Severe activity was reported with 87.5% of patients, and erosions in 84%. Sixty-two patients received Rituximab as a first line biologic while 2 had Etanercept. The mean DAS 28 at baseline was 6.43 ± 1.1 , wich decreased at 3, 6, 9 and 12 months to 3.2, 3.15, 3.4 and 4 respectively. EULAR responders at 3, 6, 9 and 12 months were: 79.5%, 84%, 80% and 54.5%.

Four patients had primary failure to Rituximab, requiring a switch to another biologic and 28 received multiple courses. Mean courses intervals were 15 to 19 months. Overall 5.2 for 100 patient years of severe infections were reported. Four patients had latent tuberculosis and received chemoprophylaxis. No active tuberculosis was reported.

Our study suggests the efficacy and safety of rituximab in RA patients treated in daily clinical practice. It also emphasizes the Moroccan exception in using Rituximab as a first line biologic. Establishing a national registry is more necessary.

Keywords: Rheumatoid Arthritis – Biotherapy – Rituximab.

ملخص

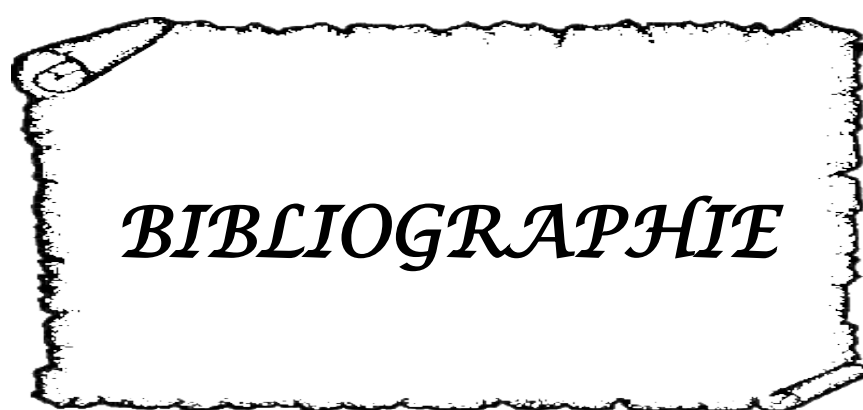
أحدثت الأدوية البيوعلاجية تطورا ملحوظا في علاج إلتهاب المفاصل الروماتويدي، لذلك فإن هدف الدراسة كان تقييم فعالية ودرجة سلامة الأدوية البيوعلاجية المستعملة في مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي. ارتكز البحث على دراسة امتدت لست سنوات، في مركزين استشفائيين (مستشفى ابن طفيل والمستشفى العسكري ابن سينا). شملت الدراسة 63 ملفا لمرضى إلتهاب المفاصل الروماتويدي الذين استعملوا الأدوية البيوعلاجية. تم تقييم رد الفعل الاستشفائي كل ثلاثة أشهر، حسب تقييم DAS28 وتقنية الرد EULAR.

اهتمت الدراسة بتسع رجال و 53 امرأة ، بلغ متوسط عمرهم 52.5 ± 11.28 سنة وتطور مرضهم منذ 7 ± 12 سنة. كانت شدة المرض حادة ($DAS28 > 5.1$) في 87.5% من الحالات، بحيث لوحظ تآكل العظام في 84% و وجد الدليل الروماتويدي (facteur rhumatoïde) و ACPA في 44.5% و 68% من الحالات على التوالي. عولج 61 مريضا بالريتوكسيمات (Rituximab)، واثان فقط بالاتانرسيت (Etanercept). كان معدل DAS28 في بداية التقييم يساوي 1.1 ± 6.43 ، بعد ثلاثة أشهر أصبح يساوي 3.2، وبعد ستة أشهر 3.15 ، وبعد تسعة أشهر 3.4 ثم 4 في الشهر الثاني عشر. أما مستوى الإجابة EULAR للريتوكسيمات، فكان يساوي: 97.5%، 84%، 80%، ثم 54.5% على التوالي خلال الشهر الثالث والسادس والتاسع ثم الثاني عشر. إحتاج 28 مريضا دورات متكررة من الريتوكسيمات مع معدل زمني فاصل بين دورتين يتراوح من 15 إلى 19 شهرا. و لم يستجب أربعة مرضى للريتوكسيمات، فكان من الضروري استبداله ببيوعلاج آخر.

أما معدل حالات التعفن الحادة، فكان يساوي 5.2 لكل 100 مريض-سنة، وقد تم اكتشاف أربعة حالات من السل الكامن، تلقوا جميعا علاجاً وقائياً، في حين لم نلاحظ أية حالة سل نشيط.

تبين هذه الدراسة إذن، أن الريتوكسيمات دواء فعال وسالم لمرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي، كما أنها تشير إلى فردية التجربة المغربية في استعمال الريتوكسيمات كبيوعلاج أولي من جهة، و إلى ضرورة إنشاء سجل وطني للأدوية البيوعلاجية من جهة أخرى.

الكلمات الأساسية: التهاب المفاصل الروماتويدي - البيوعلاجية - الريتوكسيمات



BIBLIOGRAPHIE

1. **Sany J.**
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle.
Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p.7.

2. **Sibilia J, Sordet C.**
Les biothérapies : des immunothérapies ciblées dans les affections inflammatoires.
[En ligne]. [Consulté le 06/01/2014].
Disponibilité sur internet : <<http://www.lehavresante.com> >.

3. **Pierard G, Scheen A.**
Innover par l'EBM: glossaire initiatique aux recherches cliniques.
Rev Med Liege. 2006; 61 (3): 190–4.

4. **Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, et al.**
Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev Mar Rhum. 2012; 19: 6–9.

5. **Schaeffer T, Truchetet M, Richez C.**
Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ?
Rev Rhum. 2012; 79 (1): A13–7.

6. **Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, et al.**
Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case–control study.
Scand J Rheumatol. 2010; 39: 454–60.

7. **Olsson L. M, Nerstedt A, Lindqvist A. K, et al.**
Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis.
Antioxid Redox Signal. 2012; 16: 71–8.

8. **Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, et al.**
Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature.
Recenti Prog Med. 2011; 102: 175–82.

9. **Snir O, Rieck M, Gebe J. A, et al.**
Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA–DRB1*0401–positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients.
Arthritis Rheum. 2011; 63: 2873–83.

10. **Di W, Chang Y, Wu Y. J, et al.**
Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan [Progress in physiology]. 2011; 42: 175–80.
11. **Yeo L, Toellner K. M, Salmon M, et al.**
Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis.
Ann Rheum. Dis 2011; 70: 2022–28.
12. **Bellosillo B, Villamor N, Lopez–Guillermo A, et al.**
Complement–mediated cell death induced by rituximab in B–cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase–independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species.
Blood. 2001; 98: 2771–779.
13. **Van Der Kolk L. E, Grillo–Lopez A. J, Baars J. W, et al.**
Complement activation plays in the side–effects of rituximab treatment.
Br J Haematol. 200; 115: 807–11.
14. **Smolen J. S, Landewé R, Breedveld F. C, et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease–modifying antirheumatic drugs.
Ann Rheum Dis. 2010 Juin; 69 (6): 964–75.
15. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld F. C, et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease–modifying antirheumatic drugs: 2013 update.
Ann Rheum Dis. 2014; 73 (3): 492–509.
16. **Lequerré T, Avenel G, Vittecoq O.**
Actualités thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde.
Rev Med Int. 2014; 79: 754–762.
17. **EL Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, et al.**
Société Marocaine de Rhumatologie Recommandations de bonne pratique médicale : polyarthrite rhumatoïde (ALD26) [en ligne]. Septembre 2011, [Consulté le 13/04/2013].
Disponibilité sur internet: <<http://ww.assurancemaladie.ma> >

- 18. El Maghraoui A, Ghozlan I.**
La polyarthrite rhumatoïde : stratégie de prise en charge.
Rev Mar Rhum. 2012; 20: 23–4.
- 19. Bezza A, et al.**
Biothérapies au Maroc: données actuelles et perspectives [En ligne].
[Consulté le 13/12/2013]. Disponibilité sur internet: <<http://rabatrhumato.com>>.
- 20. Chellat H, Tahiri L.**
Le Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (à propos de 55 cas).
[Thèse de Doctorat d'Université]. Fès: Université de Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté de Médecine et de Pharmacie 2013: n°156.
- 21. Rahal F, Haid S, Ladjouze–Rezig A, et al.**
Facteurs prédictif de bonne réponse de la polyarthrite rhumatoïde aux anti-CD20.
26ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2013 Dec 1–3; Paris, France.
Poster Lu.23.
- 22. Hajjaj Hassouni N, Al-badi M, Al-Emadi S, et al.**
The practical value of biologics registries in Africa and Middle East: challenges and opportunities.
Clin Rheumatol. 2012; 31: 407–16.
- 23. Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, et al.**
South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: An algorithm for: the standard of care in 2013.
SAMJ. 2013; 103 (8): 577–85.
- 24. Pettipher C1, Rudolph R, Musenge E, et al.**
A prospective study of anti-tumor necrosis factor therapy in South African rheumatoid arthritis patients.
Int J Rheum Dis. 2014 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/1756–185X.12299.

25. **Malaviya A. N, Haroon N.**
Infections associated with the use of biologic response modifiers in rheumatic diseases: a critical appraisal.
IJR. 2011; 6 (1): 99–112.
26. **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 Technol Assess. 2011; 15 (14): 1–278.
27. **Cohen S. B, Emery P, Greenwald M. W, et al.**
Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks.
Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 2793–806.
28. **Cohen S. B, Keystone E, Genovese M. C et al.**
Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate.
Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1158–61.
29. **Keystone E. C, Cohen S. B, Emery P, et al.**
Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX Study.
J Rheumatol. 2012; 39: 2238–46.
30. **Emery P, Deodhar A, Rigby W. F, et al.**
Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)).
Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1629–35.

- 31. Tak P, Rigby W. F, Rubbert-Roth A, et al.**
Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial.
Ann Rheum Dis. 2011; 70 (40): 39-46.
- 32. Tak P, Rigby W. F, Rubbert-Roth A, et al.**
Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE.
Ann Rheum Dis. 2012; 71: 351-57.
- 33. Mariette X, Gottenberg J. E, Ravaud P, et al.**
Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries.
Rheumatol. 2011; 50: 222-29.
- 34. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.**
Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab Registry.
Arthritis Rheum. 2010; 62 (9): 2625-32.
- 35. Gottenberg J. E, Ravaud P, Bardin T, et al.**
Facteurs prédictifs d'efficacité du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : données du registre Auto-Immunité et Rituximab-PR.
25ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.
Poster Lu 132.
- 36. Gottenberg J. E, Ravaud P, Bardin T, et al.**
Actualités d'AIR-PR
25ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.
Session : Journée des registres conférence. [En ligne]. [Consulté le 01/02/2014].
Disponibilité sur internet: < <http://sfr.larhumatologie.fr> >.

- 37. Soliman M. M, Hyrich KL, Lunt M, et al.**
Effectiveness of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the British Society For Rheumatology Biologics Register (BSRBR).
J Rheumatol. 2012; 39 (2): 240–6.
- 38. Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al.**
Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): 6–year results from a prospective, multicentre, non–interventional study in 2,484 patients. Arthritis Res Ther. 2014; 16 (2): R80. [Epub ahead of print].
- 39. Zufferey P, Dudler J, Scherer A, et al.**
Évaluation de l'activité de la maladie chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avant et après un an de traitements ciblés. Données issues du registre suisse SCQM.
Rev Rhum. 2013; 80 (2): 136–41.
- 40. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al.**
Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003; 48 (8): 2146–54.
- 41. Emery P, Mease P. J, Rubbert–Roth A, et al.**
Retreatment with rituximab based on a treatment–to–target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis.
Rheumatol. 2011; 50 (12): 2223–32.
- 42. Solau–Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al.**
Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF– alph inhibitors exposure.
Joint Bone Spine. 2012; 79: 281–4.
- 43. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al.**
Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta–analysis.
Ann Rheum Dis. 2013; 72: 329– 36.

- 44. Maneiro R. J, Salgado E, Carmona L, et al.**
Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis.
Semin Arthritis Rheum. WB Saunders, 2013. p. 9-17.
- 45. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al.**
Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries.
Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1575-80.
- 46. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al.**
Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: Results from a french university hospital.
Arthritis Care Res. 2013; 65 (4): 648-52.
- 47. Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, et al.**
Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs.
Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: 991-7.
- 48. Kimby E.**
Tolerability and safety of rituximab (MabThera[®]).
Cancer Treat Rev. 2005; 31 (6): 456-73.
- 49. Achemlal L, Mikdame M, Nouijai A, et al.**
Dramatical improvement of chemoresistant bone lymphoma with rituximab.
Clin Rheumatol. 2006; 25 (3): 394-5.
- 50. van Vollenhoven R. F, Emery P, Bingham C. O, et al.**
Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials.
J Rheumatol. 2010; 37: 558-67.
- 51. van Vollenhoven R. F, Emery P, Bingham C. O, et al.**
Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients.
Ann Rheum Dis. 2013; 72 (9): 1496-502

52. **Grøn K. L, Ørnbjerg L. M, Hetland M. L, et al.**
Prevalence Of Comorbidities In Rheumatoid Arthritis. Does Gross Domestic Product Matter? Results From 34 Countries In The QUEST-RA Program.
Ann Rheum Dis. 2013; 72 (Suppl 3): 107-107.
53. **Hassani A, Allali F, Hajjaj-Hassouni N, et al.**
Prévalence et facteurs associés aux comorbidités chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.
25^{ème} Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.
Poster Lu 136.
54. **Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al.**
Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis.
Ann Rheum Dis. 2007; 66: 308-12.
55. **Hassikou H, Safi S, Tabache F, et al.**
Polyarthrite rhumatoïde et infection.
Rev Mar Rhum. 2012; 19: 24-6.
56. **De La Torre I, Leandro M. J, Valor L, et al.**
Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics.
Rheumatol. 2012; 51 (5): 833-40.
57. **Popa C, Leandro M. J, Cambridge G, et al.**
Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years
Rheumatol. 2007; 46 (4): 626-30.
58. **Salmon JH, Ravaud P, Bardin T, et al.**
Les réactions à la perfusion entraînant l'arrêt du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde sont rares: données du registre AIR-PR.
25^{ème} Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.
Poster Lu 142.

59. Slimani S, Lukas C, Combe B, et al.

Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer : résultats d'une cohorte française.

Rev Rhum. 2011; 78: 427-30.

و الحمد لله الذي بحمده يبلغ ذو القصد تمام قصده

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أحياناً لئيم في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



فعالية وسلامة الأدوية البيوعلاجية لمرضى التهاب المفاصل الروماتويدي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2014/ 07/18

من طرف

الآنسة سارة الغراس

المزودة في 14 نونبر 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب المفاصل الروماتويدي - البيوعلاجية - الريتوكسيماب.

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد ر. نعمان

أستاذ في أمراض الروماتيزم

السيدة إ. البوشتي

أستاذة مبرزة في أمراض الروماتيزم

السيد ب. أدمو

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

السيد م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام