

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 158

LE RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE :
EXPERIENCE DU SERVICE DE RHUMATOLOGIE (HMIMV)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Jihane SAIDI

Née le : 02 Décembre 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Rituximab – Anti-CD20 – Polyarthrite rhumatoïde – Efficacité –
Tolérance.

JURY

Mr. A. BEZZA Professeur de Rhumatologie		PRESIDENT
Mr. A. EL MAGHRAOUI Professeur de Rhumatologie		RAPPORTEUR
Mme. N. ISMAILI Professeur de Dermatologie	}	JUGES
Mr. H. HARMOUCHE Professeur de Médecine Interne		
Mr. A. EL KHATTABI Professeur de Médecine Interne		
Mr. L. ACHEMLAL Professeur de Rhumatologie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
 1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
 1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
 1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
 1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
 2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
 Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
 Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
 Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih : Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Pr. TAOBANE Hamid* : Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif : Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI : Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz : Médecine Interne
 Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi : Anesthésie -Réanimation
 Pr. SETTAF Abdellatif : Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima : Cardiologie
 Pr. BENSADID Younes : Pathologie Chirurgicale
 Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa : Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopéd
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Ophthalmologie
Gynécologie Obstétr
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétr
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologi
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie



Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibteissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Anesthésie Réanim:

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 hygiène
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et

Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre



Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimatio
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRS. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Remerciements



A notre maître et Président de thèse
Monsieur A.BEZZA
Professeur de Rhumatologie (HMIMV)

Nous vous remercions vivement de l'honneur que
vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec
laquelle
vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect
et notre considération.





A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur A. EL MAGHRAOUI

Professeur et chef de service de Rhumatologie

(HMIMV)

*Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance
et sympathie tout au long de ce travail.*

*Votre disponibilité et votre modestie font de vous
un encadrant sérieux et à grandes qualités humaines.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de notre admiration.*





A notre maître et Juge de thèse

Monsieur L. ACHÉMLAL

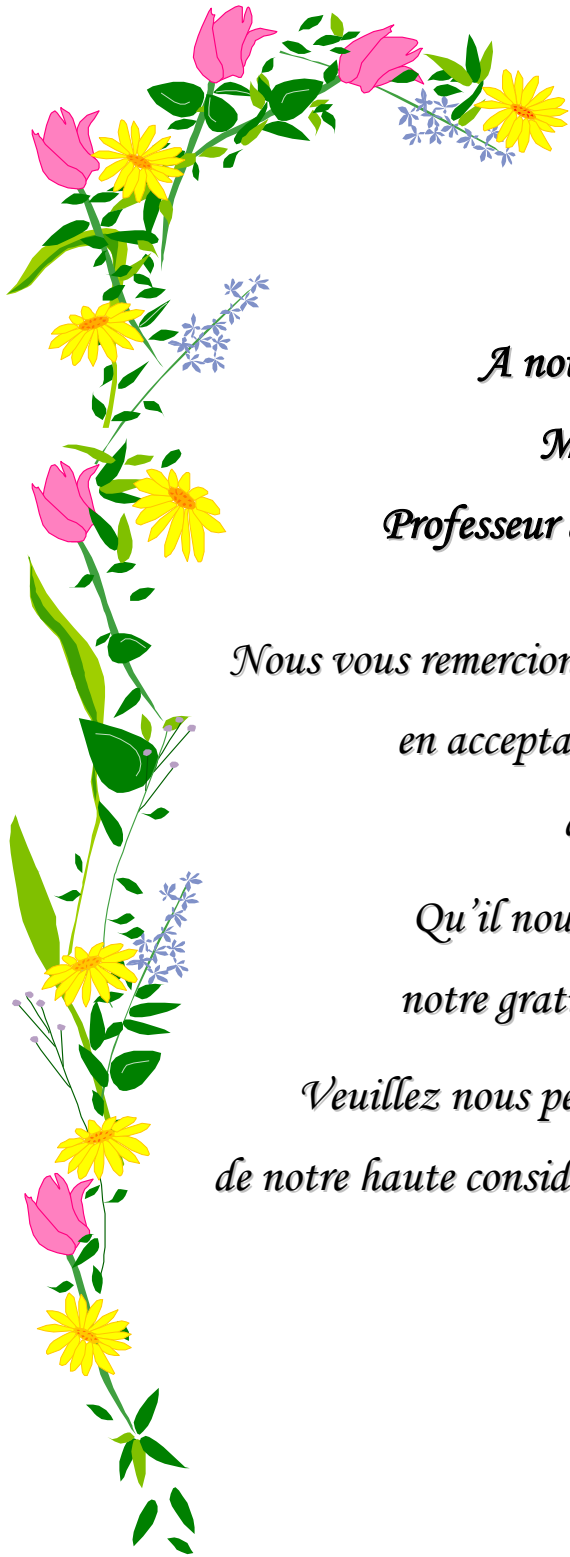
Professeur de Rhumatologie (HMIMV)

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi
ce jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance
et de l'estime que nous portons à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.





A notre maître et Juge de thèse

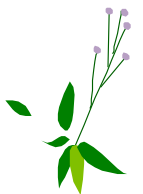
Mr A. EL KHATTABI

Professeur de Médecine interne (HMIMV)

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres
de notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer
notre gratitude et notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance
de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*





*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur H. HARMOUCHE
Professeur de Médecine interne (CHU AVICENNE)*

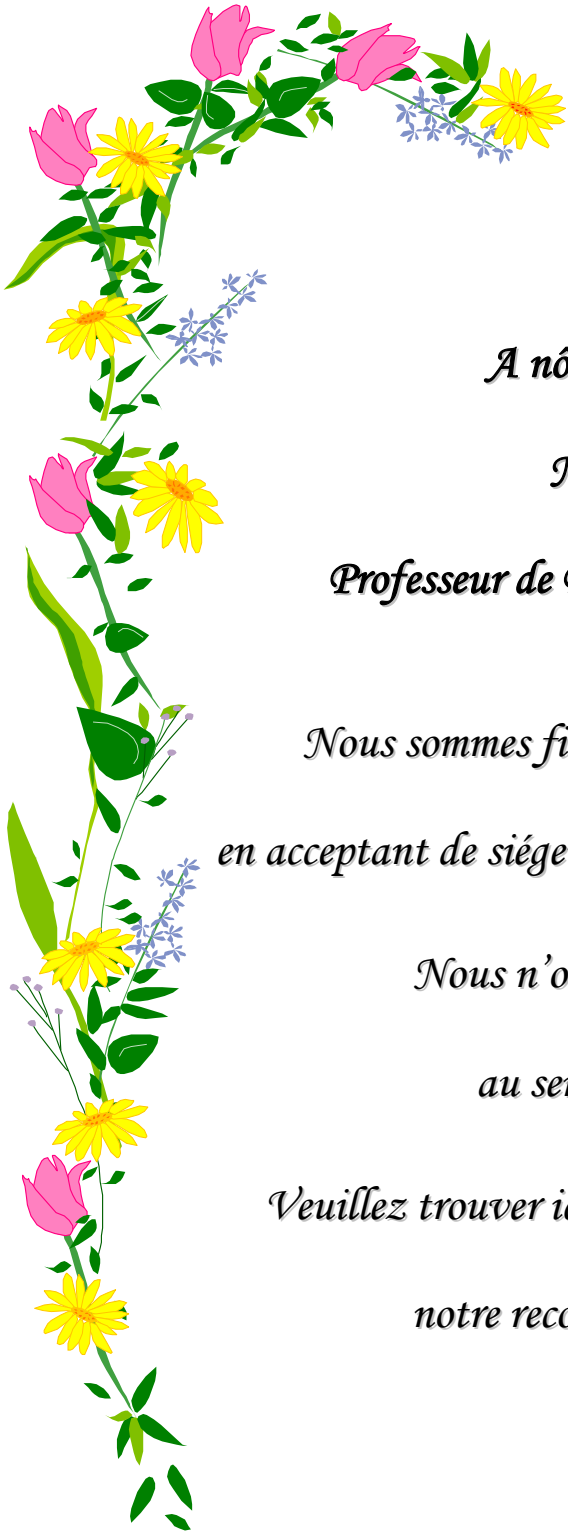
*Vous avez accepté de juger ce travail avec
une spontanéité et une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse.*

*Nous n'oublierons jamais notre passage
au service et votre disponibilité.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements
et profond respect.*





A notre maître et juge de thèse

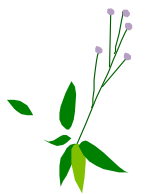
Madame N. ISMAILI

Professeur de Dermatologie (CHU AVICENNE)

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Nous n'oublierons jamais notre passage
au service et votre disponibilité.*

*Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect,
notre reconnaissance et notre gratitude.*





*Aux équipes du CHU Avicenne, HMIMV,
CHU Brugmann
et Saint Pierre, CHP Mohammadia.*

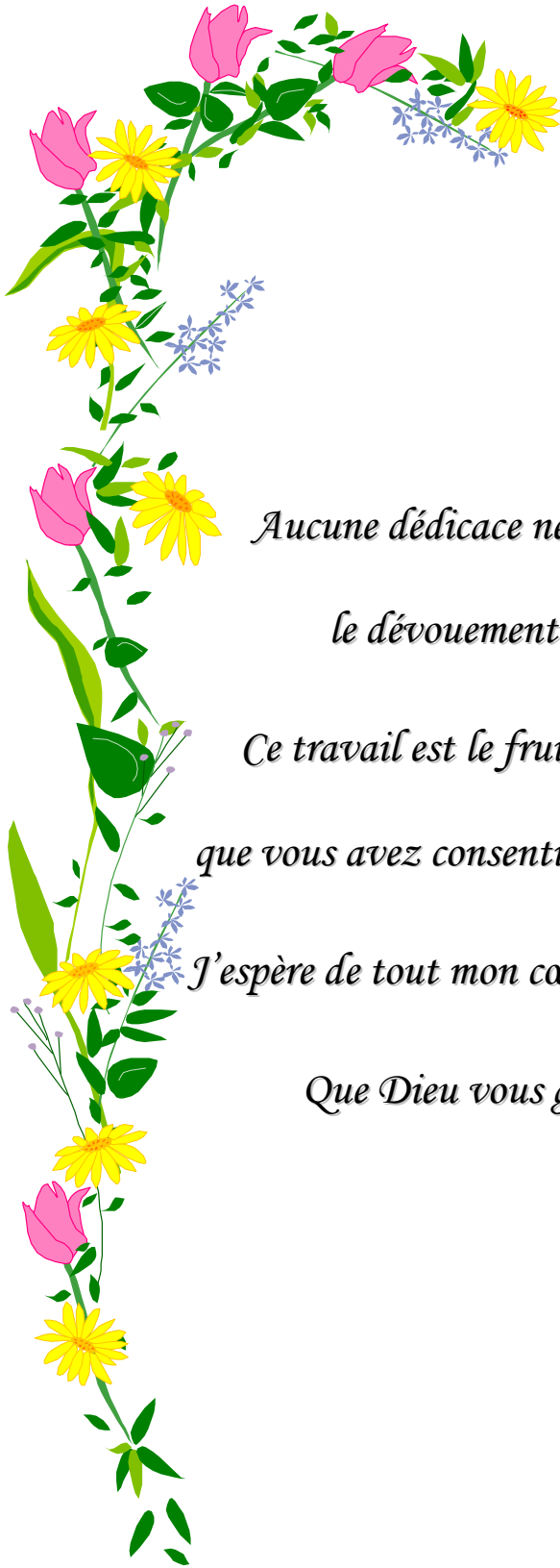
*J'ai passé avec vous des moments inoubliables
Veuillez trouver dans ce travail l'expression
de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux*

*A mes maîtres le professeur M. FAROUDI
et le professeur J. Tadili (RUCH)*

*Votre dévouement, votre amabilité
et vos remarquables qualités humaines et professionnelles
ont toujours suscité notre admiration et notre respect.
Veuillez trouvez dans ce travail, un modeste témoignage
de notre grande estime et notre considération.*



Dédicaces



A mes parents

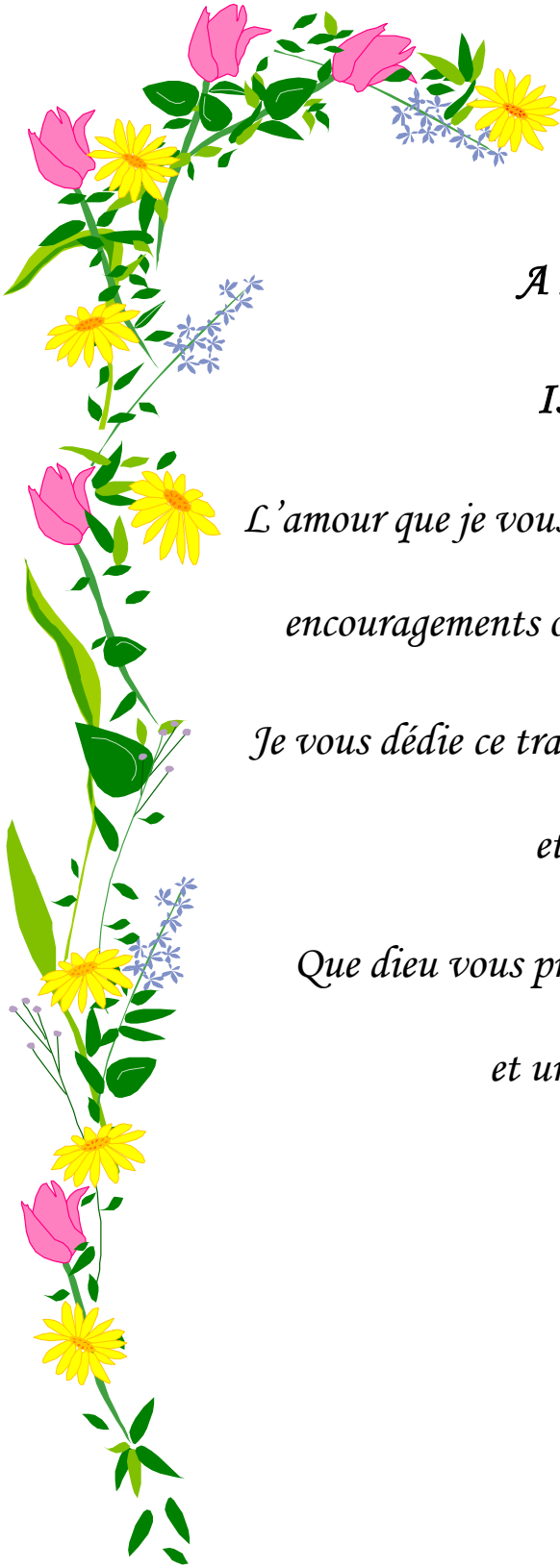
*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,
le dévouement et le respect que j'ai pour vous.*

*Ce travail est le fruit de vos efforts et énormes sacrifices
que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.

Que Dieu vous garde et vous procure longue vie.





A Mon frère et mes sœurs

Issam, Farah, Yasmina

L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé
et une longue et heureuse vie.*





A ma famille

Veillez tous, chacun avec son nom, trouver dans ce travail

l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude

et mon respect

*le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse,
votre aide et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourés.*

Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter

longue vie pleine de bonheur et de succès.






A tous mes amis et mes collègues

*Anass Laamri, nihale Saba, amal Salhi, Ghofrane Salhi, zakia
Belfkkih, Jihane El Moaden, Jihane Tajeddine, imane
Bouzkraoui, Meryem Boulaghlagh, Sidi Dahi, Zineb Ouqaha,
yousra Oumtjar, Adil oumad, Anouwar rhali, Hamza Sanoussi,
Souhail Regueragui, Omar Rahali, Sara Marjane, Lamia
Bounaaja, Meryem Alioubane, Sara kachmar, Asmae
Regueragui, Mounia Bitar, asmae khelifi,
El hajhouj FTZ, Tikour ikram, Zaari Ibtissam, Dr Fahane,
Dr Aquil, Dr khachani, Dr Boutarbouch, Dr Samadi, Dr lekhir,
Dr Ibrahimi, Dr Boumahdi, Dr Aboussouf, Dr Moulina ...*

A tous mes amis de l'école primaire, du collège et du lycée.

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux
de succès, de bonheur et de bonne santé.*





A ma chanteuse préférée Madame Majida Roumi

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux,

A mon professeur Alaoui et mon groupe du Goethe institut

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

Aux Mesieurs moulay Driss Bounakhla et Ali Taoufik,

(Service de Rhumatologie HMIMV)

Merci beaucoup pour votre aide

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.





A Dr Bennani nada (service de biostatistique)

et Anass Laamri

Merci beaucoup pour votre aide

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre
affection et mes sentiments les plus respectueux*



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL THÉORIQUE	3
CHAPITRE I: LA BIOTHERAPIE	4
I. INTRODUCTION	4
II. NOMENCLATURE DES ANTICORPS MONOCLONAUX	5
III. HISTORIQUE	7
IV. CONCLUSION	10
CHAPITRE II: LE RITUXIMAB	11
I. DEFINITION	11
II. LA MOLÉCULE CD20	11
III. MODE D'ACTION DU RITUXIMAB	12
IV. PHARMACOCINÉTIQUE DU RITUXIMAB	14
V. INDICATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	14
VI. PRÉSENTATION	14
VII. POSOLOGIE	15
VIII. MODE D'ADMINISTRATION	15
IX. CONTRE-INDICATIONS D'UTILISATION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	15
X. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION	16
XI. GROSSESSE	16
XII. ALLAITEMENT	17
XIII. EFFETS INDÉSIRABLES	17
XIV. CONCLUSION	19

CHAPITRE III : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	20
I. DEFINITION.....	20
II. ETIOPATHOGÉNIE	21
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
IV. DIAGNOSTIC	25
A. La clinique.....	25
1. L'atteinte articulaire.....	25
2. Les atteintes extra-articulaires	28
B. Les examens complémentaires	33
1. Les examens biologiques sanguins	33
2. Le liquide synovial.....	34
3. Histologie synoviale	34
4. Examen radiographique	35
V. LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC ACR/EULAR 2010 D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE.....	36
VI. TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	37
A. Traitement médical	37
1. Traitements symptomatiques.....	38
2. Traitements de fond classiques.....	39
3. Traitements biologiques	42
B. Traitement chirurgical.....	42
VII. STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	43
VIII. CONCLUSION	45
CHAPITRE IV: LES CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	46
I. INTRODUCTION	46
II. DÉFINITION DES CRITÈRES COMPOSITES D'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	46
III. DÉFINITION DES CRITÈRES ÉVALUANT LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE.....	52
IV. LA REMISSION CLINIQUE.....	54
V. CONCLUSION.....	55

MATÉRIELS ET MÉTHODES	56
RÉSULTATS	63
I. EFFICACITÉ DU RITUXIMAB	67
1. Résultat du premier cycle.....	67
2. Résultat du deuxième cycle.....	73
3-Résultat du 3eme cycle.....	76
4-Résultat en fonction des deux cycles.....	76
a. Paramètres cliniques	76
b. Paramètres paraclinique	79
c. Paramètres d'évaluations.....	81
II. TOLÉRANCE DU RITUXIMAB	85
III. RECAPITULATION DES RÉSULTATS	88
DISCUSSION	90
I. LES RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE.....	91
II. ETUDES OU LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN PREMIÈRE INTENTION	92
III.ÉTUDES OÙ LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN DEUXIÈME INTENTION.....	95
IV. ÉTUDES OU LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN 1ERE, 2EME, 3EME INTENTION.....	98
V. DISCUSSION	101
 CONCLUSION	 104
RÉSUMÉS	106
BIBLIOGRAPHIE	110

ABREVIATIONS

Anti-CCP	: Anti-peptides citrullinés
CRP	: Protéine C réactive
EI	: Effet indésirable
FR	: Facteur rhumatoïde
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
IG	: Immunoglobuline
IP	: Interphalangienne
IPP	: Interphalangienne proximale
J	: Jour
MCP	: Métacarpo-phalagienne
MTP	: Métatarso-phalangienne
MTX	: Méthotrexate
NAD	: Nombre d'articulation douloureuse
NAG	: Nombre d'articulation gonflée
P-A	: Patient-année
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RTX	: Rituximab

Introduction

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique, outil majeur de biothérapie, dirigé contre la molécule CD20 qui est un marqueur spécifique des lymphocytes B présent à leurs surfaces.

Il a été introduit en thérapeutique en 1997, son utilisation a radicalement modifié la prise en charge des hémopathies B. Actuellement introduit dans l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immune médiées par des anticorps essentiellement dans les formes résistantes au traitement immunosuppresseur conventionnel [1].

L'efficacité du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde a été confirmée par des études à l'échelle mondiale en majorité après échec des anti-TNF α , cependant peu d'études ont évalué son efficacité et sa tolérance chez des patients naïfs aux anti-TNF α .

La présente étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde chez un échantillon de patients marocains majoritairement naïfs aux anti-TNF α suivis au service de rhumatologie de l'hôpital militaire de Rabat.

La démarche suivie a consisté en l'étude rétrospective des dossiers médicaux de patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde et traités par le rituximab, la consultation des fiches de suivi de biothérapie et enfin la réalisation d'une enquête par contact téléphonique auprès des malades à la recherche d'éventuels effets indésirables.

Rappel théorique

CHAPITRE I: LA BIOTHERAPIE

I.INTRODUCTION

Les biothérapies peuvent être définies comme des traitements obtenus par génie biologique [2], elles correspondent à l'utilisation des molécules, des cellules voire des tissus à des fins thérapeutiques [3].

Elles regroupent ainsi différentes approches qui sont la thérapie cellulaire (manipulation de cellules souches ou différenciées) voire tissulaire (différentes greffes de tissus vivants), la thérapie génique (transfert de gènes, intervention sur des gènes), et la thérapie moléculaire (anticorps, cytokines, nanoparticules), l'immunothérapie et les vaccins.

Toutes ces thérapeutiques ont vu le jour grâce aux progrès de la biologie moléculaire, à la génétique et à l'immunologie.

Les premières biothérapies ont été des médicaments anti-rejet (sérum anti-lymphocytaire et anticorps monoclonaux OKT3) utilisés en transplantation. Elles ont été introduites par la suite en onco-hématologie puis progressivement dans l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immunes ciblant ainsi [2] :

- Les lymphocytes B.
- Les molécules de la co-stimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T.
- Les lymphocytes T.
- Les lymphocytes B et T.

- Le réseau cytokinique.
- Le système du complément.
- Les chimiokines, les intégrines ou leurs récepteurs.

Le présent travail aborde les biothérapies immunomodulatrices qui sont un des outils majeurs des biothérapies, et plus précisément les anticorps monoclonaux.

II. NOMENCLATURE DES ANTICORPS MONOCLONAUX [2]

Les principales biothérapies immunomodulatrices sont soit des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion entre récepteur d'intérêt et fragment constant d'immunoglobuline humaine (Fc). Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de la biothérapie. Cette nomenclature est fondée sur la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule.

Ainsi dans le cas d'un anticorps monoclonal :

- Le premier segment désigne le nom propre de la molécule donné par le laboratoire.
- Le deuxième segment désigne la maladie ou la cible thérapeutique :

Vir : viral

Bac : bactérienne

Li(m) : système immunitaire

Les : lésions infectieuses

Cir : système cardiovasculaire

Dans le cas des cancers c'est l'organe cible qui est mentionné :

Col : colon

Mel : mélanome

Mar : mammaire.

Got : testicule

Gov : ovaire

Pro : prostate

Tu(m): pour les autres cancers notamment les lymphomes.

- Le troisième segment désigne l'origine de l'anticorps :

U : nature humaine

O : la souris

E : le hamster

I : le primate

A : le rat

Xi : chimérique (la portion variable est murine, le restant est d'origine humain)

Zu : humanisé

- Le quatrième segment désigne « monoclonal »:

Mab : monoclonal antibody.

Dans ce travail on prend l'exemple du rituximab qui désigne :

Ri : nom propre de la molécule.

Tu (m): autres tumeurs.

Xi : chimérique.

Mab : monoclonal antibody.

Pour des soucis de prononciation, la dernière lettre d'une syllabe peut être élidée (au lieu de tu(m), on garde juste le « tu »), par exemple dacli(m)zumab, ritu(m)ximab.

III. HISTORIQUE

- En 1895[4] : réalisation des premiers essais au cours desquels des cellules tumorales provenant de sujets malades ont été injectées à des souris afin d'obtenir des anti-sérums à visée thérapeutique, leur administration chez l'humain n'a permis aucune guérison. Le frein majeur à leur développement était leur manque de spécificité, ce sont des anticorps polyclonaux dirigés contre des antigènes différents, en plus de leurs importants effets secondaires liés à la présence de ces antigènes dans les tissus normaux.

- En 1975, César Milstein et Georges Köhler ont publié dans le journal Nature un article démontrant la possibilité d'obtenir des cellules hybrides (ou hybridomes) produisant des anticorps de spécificité prédéfinie, cellules pouvant se cloner et se cultiver in vitro.

La fusion des lymphocytes B normaux provenant d'une souris immunisée contre les globules rouges de mouton avec des cellules de myélome leur a permis d'obtenir des cellules hybrides produisant un anticorps monoclonal dirigé contre les globules rouges de mouton. Ces hybridomes se multiplient à l'infini et peuvent être congelés et gardés pendant des années en culture in vitro sans modification de l'anticorps qu'ils produisent. Les deux chercheurs ont reçu le prix Nobel suite à cette découverte en 1985.

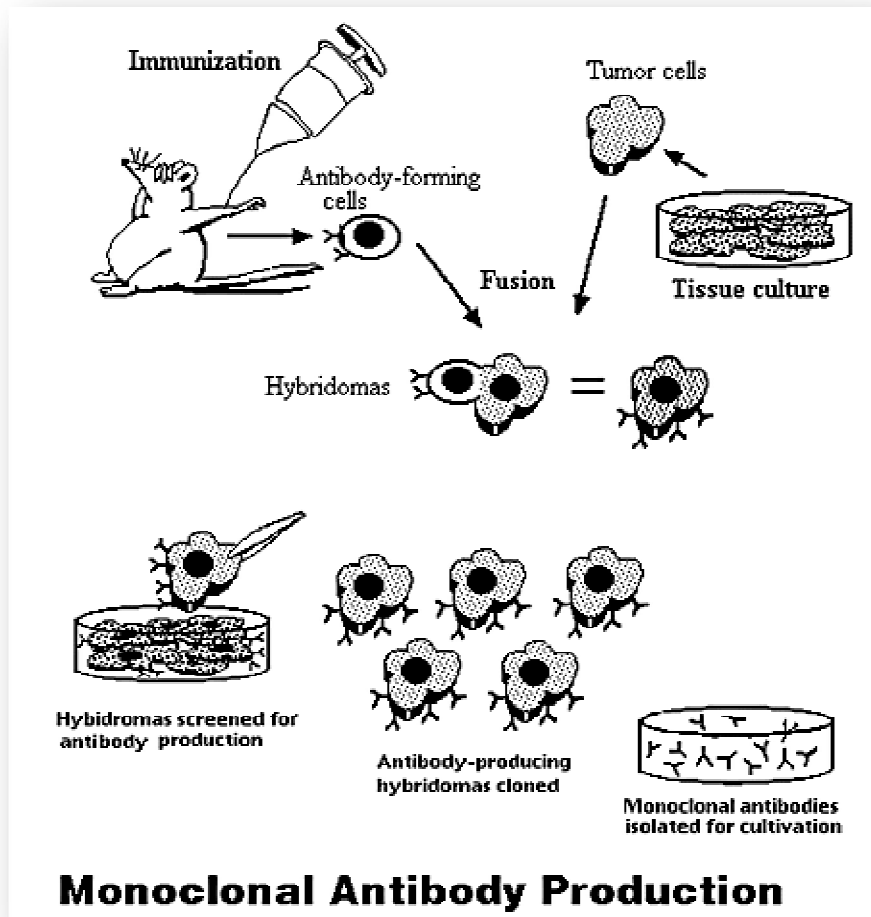


Figure 1 : représentation schématique de l'expérience de César Milstein et Georges Köhler [5].

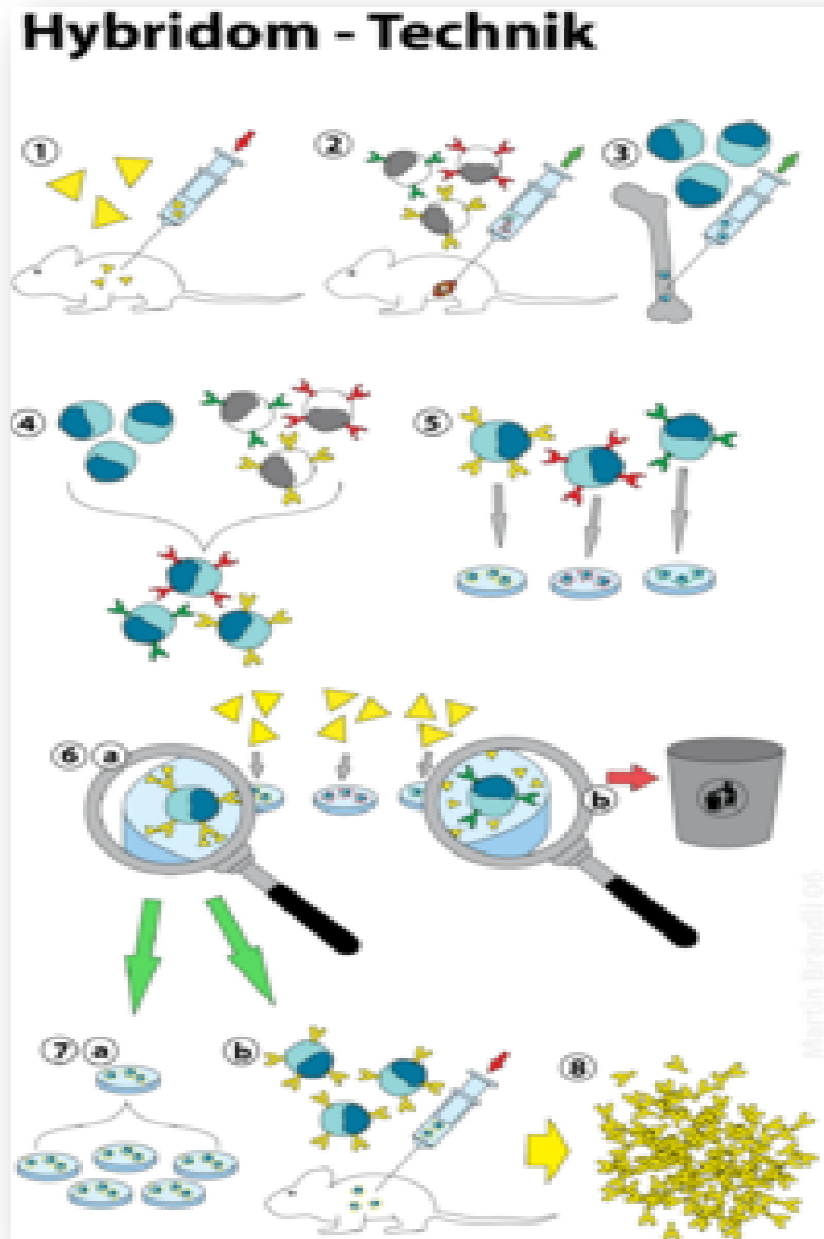


Figure 2 : représentation schématique du processus d'obtention des anticorps monoclonaux [6].

- En 1960 [4] Georges Barski et ses collaborateurs, généticiens de spécialité, ont pu croiser des cellules provenant d'espèces différentes pour former des cellules hybrides.
- En 1980, l'apparition des techniques d'ingénierie moléculaire ont permis une production d'anticorps thérapeutiques chimériques, puis humanisés et enfin totalement humains.
- En 1986 [4], le premier anticorps monoclonal murin, l'Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3), a reçu l'autorisation d'utilisation clinique dans le traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, d'abord puis hépatiques et cardiaques. En hémato-oncologie, les premiers anticorps monoclonaux approuvés par la FDA (Food and Drug administration) furent respectivement le rituximab (MabThera®) en 1997 pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens et le trastuzumab (Herceptin®) en 1998 pour le traitement du cancer du sein.

IV. CONCLUSION

La biothérapie est un nouvel espoir pour plusieurs maladies, toutefois la difficulté réside dans le choix de la meilleure pour chaque patient.

CHAPITRE II: LE RITUXIMAB

I. DEFINITION

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des lymphocytes B du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature. Il s'agit d'un anticorps chimérique composé de domaines constants humains et de domaines variables murins.

II. LA MOLÉCULE CD20 [1]

Le CD20 est le premier antigène de différenciation des lymphocytes B humains à avoir été identifié à l'aide d'anticorps monoclonaux. Il est un marqueur spécifique des cellules B au cours de leur développement du stade pré-B au stade du lymphocyte B mature. Il est néanmoins absent à la surface des plasmocytes. Le gène codant est localisé dans le chromosome 11.

Le CD20 est une protéine de 297 acides aminés (35 kD) non glycosylée à l'état basal possédant 4 domaines transmembranaires, deux extrémités N et C terminales intracellulaires et un domaine extracellulaire de taille réduite. Sa fonction reste mal définie. Il est probablement impliqué dans la régulation des flux calciques à travers la membrane cytoplasmique des cellules B. La molécule CD20 pourrait représenter un canal calcique, être liée à un transporteur calcique ou réguler la fonction d'un tel transporteur sans y être associée [3]. La structure de la molécule CD20, notamment la présence de 4 domaines transmembranaires, et son association en dimères ainsi que l'apparition d'un flux calcique transmembranaire dans différents types cellulaires transfectés par cette molécule plaident pour un rôle dans les mouvements calciques propre au CD20. En modulant la concentration cytoplasmique de calcium, le CD20 pourrait intervenir dans la régulation de la prolifération de la cellule B. En effet, les variations de la concentration

cytoplasmique de calcium déterminent le passage d'un cycle cellulaire à un autre tel que le passage de la phase G0 à G1 (augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium) ou de la phase G1 à S (diminution de la concentration cytoplasmique de calcium). Parmi les autres rôles potentiels du CD20 citons la transduction de signaux exogènes de stimulation et de prolifération des cellules B. Cette transduction passerait par une phosphorylation de la molécule CD20 par divers enzymes dont la phospholipase C.

III. MODE D'ACTION DU RITUXIMAB

Les fonctions mêmes de la cible (CD20) du rituximab étant partiellement connues, les modes d'action de cet anticorps sont également mal élucidés.

Par conséquent le rituximab pourrait induire la déplétion lymphocytaire B par plusieurs mécanismes pouvant être associés à :

- 1) Une cytotoxicité médiée par le complément ou CDC (complement dependent cytotoxicity).
- 2) Une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante ou ADCC.
- 3) Un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules B. La fixation du rituximab sur sa cible induit un changement de conformation de la molécule CD20 par le biais d'une phosphorylation. Il s'ensuit une augmentation du flux calcique vers le secteur intracellulaire et donc une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium avec comme conséquence le blocage du cycle cellulaire en phase S.

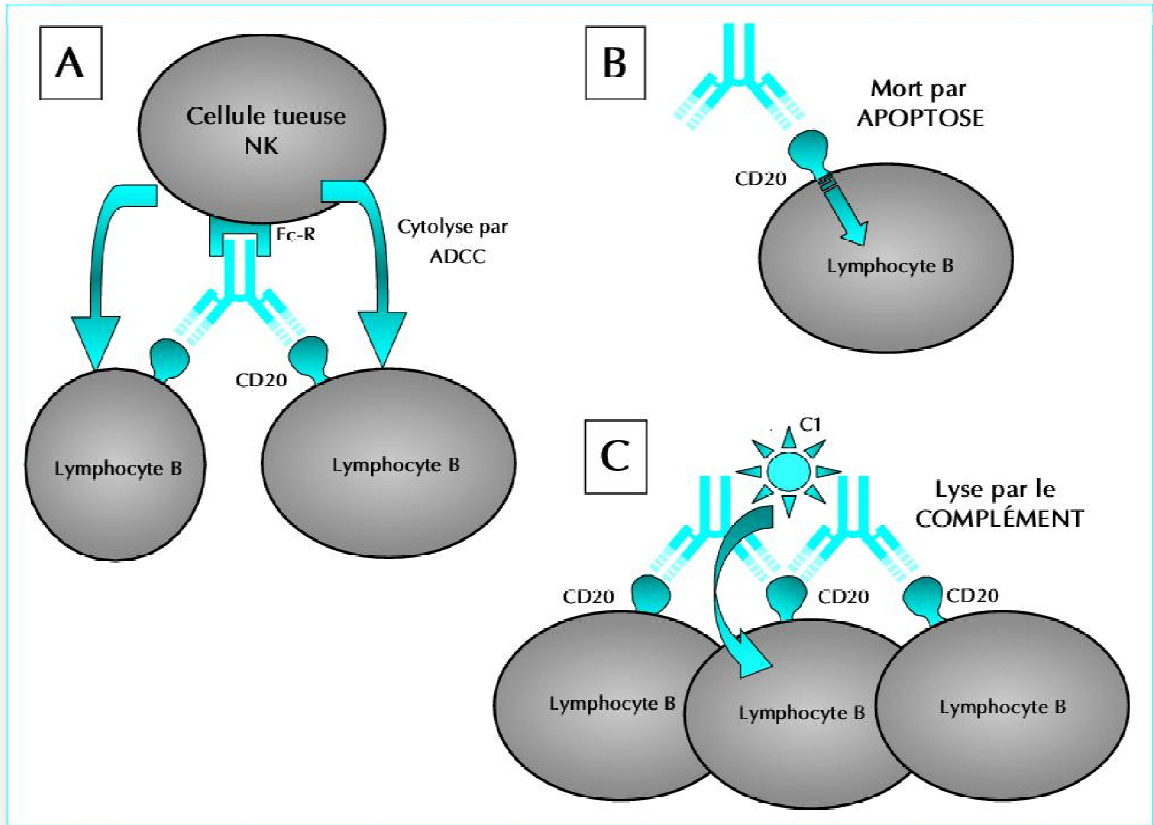


Figure 3 : les mécanismes d'action du rituximab [7].

IV. PHARMACOCINÉTIQUE DU RITUXIMAB

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures [8]. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par le rituximab dure 6 à 9 mois. La récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survenant pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement.

V. INDICATION DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE [9]

Le rituximab est prescrit en association avec le méthotrexate chez les patients présentant une polyarthrite active sévère malgré un traitement de fond bien conduit. Ce dernier doit contenir au moins un anti-TNF α .

VI. PRÉSENTATION

MABTHERA® 100 mg (10 mg/ml) - **MABTHERA®** 500 mg (10 mg/ml) : solution à diluer pour perfusion. Chaque solution contient 10 mg /ml de rituximab.

MabThera® 100 mg: chaque flacon à usage unique contient 100 mg de rituximab.

MabThera® 500 mg : chaque flacon à usage unique contient 500 mg de rituximab.

VII. POSOLOGIE

Dans la Polyarthrite rhumatoïde un traitement par MabThera® est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1000 mg.

La posologie recommandée de MabThera® est de 1000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg à deux semaines d'intervalle.

VIII. MODE D'ADMINISTRATION

La solution de MabThera® préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus. Une prémédication par un glucocorticoïde, un antipyrétique et un antihistaminique doivent être systématiquement instaurés avant chaque perfusion de MabThera®. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines.

IX. CONTRE-INDICATIONS D'UTILISATION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.
- Infections sévères évolutives.
- Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée.

X. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de MabThera® avec d'autres médicaments. L'administration concomitante avec le méthotrexate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera® chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains anti-chimériques (HAMA / HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

XI. GROSSESSE

Les IgG sont connues pour traverser la barrière foeto-placentaire. Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera®. Il n'existe pas de données pertinentes, ni de données bien contrôlées d'études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopenie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Pour ces raisons, MabThera® ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît être supérieur au risque potentiel. En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera® et pendant 12 mois après son arrêt. Les études de toxicité effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé d'embryo-toxicité in utero. La descendance de femelles exposées à MabThera® présentait une déplétion en lymphocytes B pendant la phase post-natale.

XII. ALLAITEMENT

Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera® et pendant 12 mois après son arrêt.

XIII. EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil général de tolérance de MabThera® dans le lymphome non-hodgkinien est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont principalement été traités avec MabThera® en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du MabThera® étaient des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de MabThera®.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non-hodgkinien au cours des études cliniques. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient :

- Des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines).
- Des infections.
- Des événements cardio-vasculaires.

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP) [9].

Le MabThera® dans le traitement de la PR est généralement très bien toléré. Les effets indésirables observés sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : résumé des effets indésirables survenant chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Mabthera pendant les études cliniques de phase II et III) [10].

	Ensemble de la population des études de Phase II		Population de l'étude de Phase III	
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Réactions liées à la perfusion*		hypertension, rash, prurit, frisson, pyrexie, rhinite, irritation laryngée		hypertension, nausées, rash, pyrexie, prurit, urticaire, irritation laryngée, bouffées vasomotrices, hypotension
Affections gastro-intestinales		dyspepsie		dyspepsie
Infections et infestations	tout type d'infection	infections des voies urinaires	tout type d'infection, infections des voies respiratoires hautes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				hypercholestérolémie
Affections musculo-squelettiques		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires		arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose
Affections du système nerveux		migraine		paresthésies

XIV. CONCLUSION

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigée contre la molécule CD20.

Ses effets immunomodulateurs sont mal compris. Il agit en provoquant une déplétion lymphoïde B profonde et durable, sans provoquer d'hypogammaglobulinémie. Le rituximab est dans l'ensemble bien toléré, en particulier au plan infectieux. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué après échec d'un anti-TNF α .

Le taux de réponse est de l'ordre de 40 à 50% [8]. Il s'agit souvent de réponses d'excellente qualité.

CHAPITRE III : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I. DEFINITION

La polyarthrite rhumatoïde 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 entraînant des manifestations extra-articulaires pouvant compromettre le pronostic vital, tel que les atteintes cardiaques.

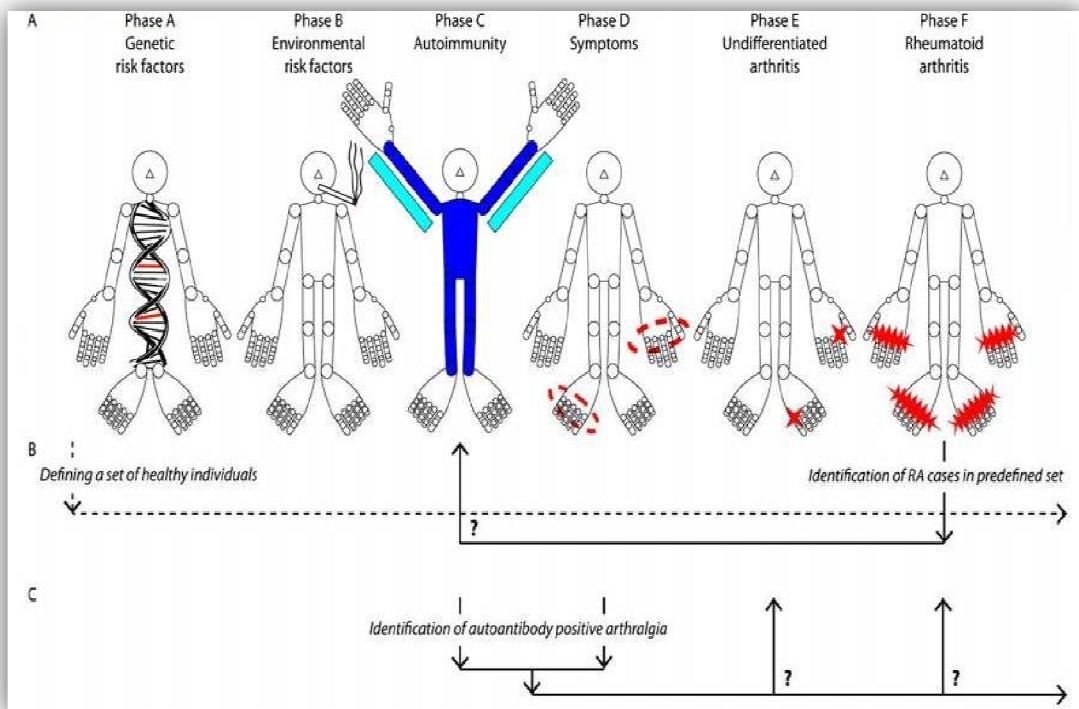


Figure 4 : représentation schématique des différentes phases avant la déclaration d'une polyarthrite rhumatoïde [11].

II. ETIOPATHOGÉNIE

La PR est une maladie auto-immune systémique et multifactorielle au cours de laquelle un antigène inconnu déclenche chez des sujets génétiquement prédisposés une stimulation immunitaire qui se manifeste au niveau des membranes synoviales. Cette réponse immunitaire comprend une grande variété de mécanismes effecteurs immunitaires et inflammatoires qui vont conduire à la destruction de l'articulation.

➤ Facteurs génétiques [12]

Le rôle de certains allèles DRB1*0401 et DRB1*0404 du CMH II a été incriminé et l'identification d'un épitope en position 70-74 sur la chaîne DRB1 qui pourrait présenter un peptide particulier.

➤ Facteurs environnementaux [13]

Des antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de mycobactéries) et viraux (EBV, parvovirus, rétrovirus) ont été incriminés dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. Des auto-antigènes : certains types de collagènes ont été aussi incriminés. Par contre la responsabilité du tabac dans le développement de cette maladie a été confirmée.

➤ Facteurs endocriniens [13]

La plus grande incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez la femme, avec un sex-ratio de un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette implication des facteurs hormonaux endogènes est soulignée par certaines études qui ont montré une hypo-androgénie relative chez les femmes, mais aussi chez les hommes atteints de polyarthrite rhumatoïde.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

L'inflammation de la membrane synoviale est caractérisée par un infiltrat de cellules de type macrophagique, de lymphocytes T autoréactifs (CD4 essentiellement, et de phénotypes Th1) et de plasmocytes. Ces cellules expriment des marqueurs d'activation (HLA classe II, molécules d'adhésion, récepteurs de cytokines). On note également une hyperplasie des synoviocytes et des fibroblastes, une activation endothéliale avec hyperangiogenèse. Il se forme un pannus synovial. Ces mécanismes convergent vers une production intense de cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL-1, IL-6 qui induisent la production de prostaglandines, collagénases, RANKL à l'origine des lésions ostéocartilagineuses.

Le liquide synovial augmente considérablement en volume, sa viscosité est diminuée (rôle de la hyaluronidase) et les polynucléaires peuvent représenter jusqu'à 90 % des cellules.

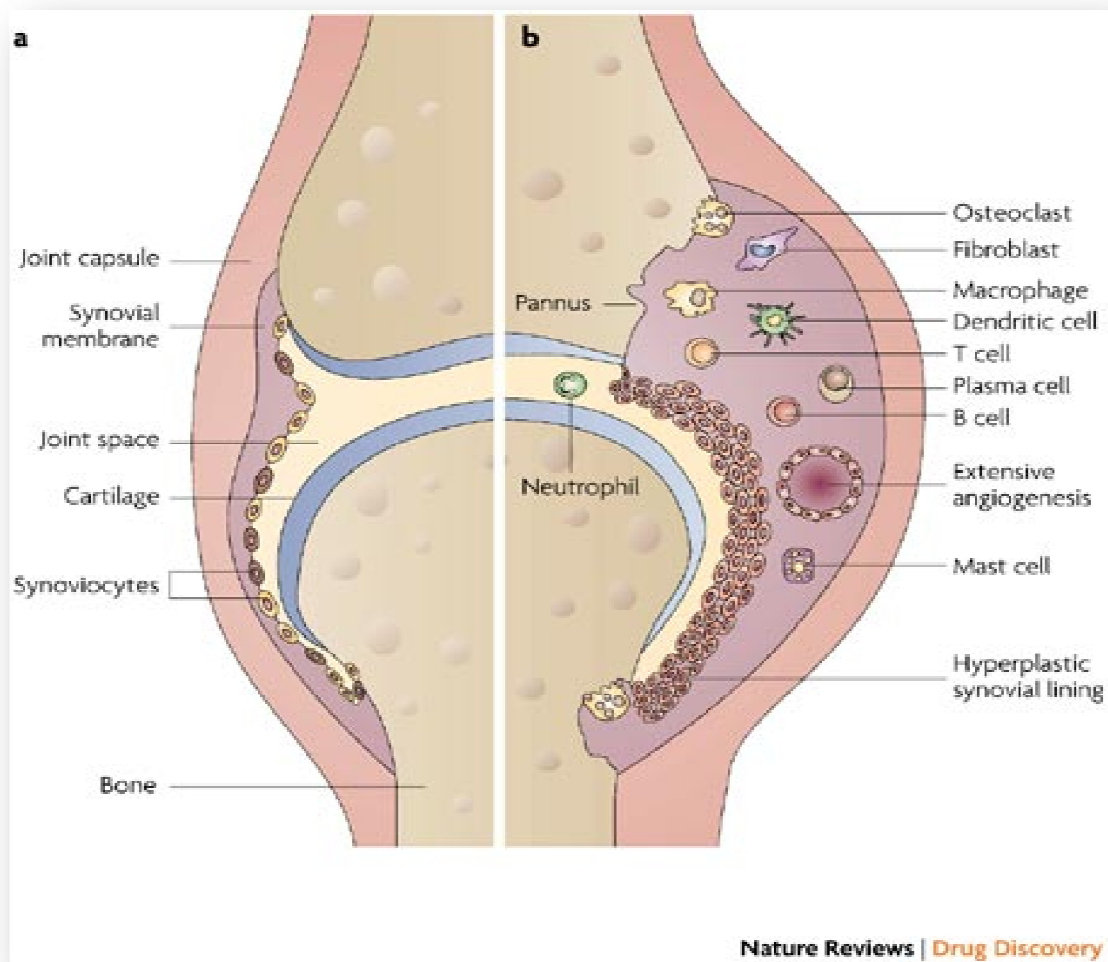


Figure 5 : représentation schématique de la différence entre une articulation normale et une synovite dans une PR [14].

- Rôle du lymphocyte B [13]

Le lymphocyte B joue un rôle très important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde démontré par l'efficacité du rituximab chez les patients atteints de cette maladie.

La contribution du Lymphocyte B se situe à plusieurs niveaux. Les LB peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. Ils sont capables de reconnaître des auto-antigènes via leurs récepteurs de type Ig (BCR). La prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF=Blys qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Ces dernières produisent également certains auto-anticorps détectés dans la polyarthrite rhumatoïde tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-peptides citrulinés et les anti-carbamyl peptides récemment découverts. Ces anticorps interviennent dans les lésions de vascularites par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires.

IV. DIAGNOSTIC

A. La clinique

1. L'atteinte articulaire

Classiquement la polyarthrite rhumatoïde correspond à une atteinte inflammatoire et persistante d'au moins trois articulations avec une atteinte préférentielle et symétrique des mains, poignets et pieds.

Après quelques années d'évolution, des déformations surviennent, les plus caractéristiques à la main étant la déviation cubitale des doigts " en coup de vent ", la déformation en " col de cygne " qui touche plus particulièrement l'index et le médus, la déformation en boutonnière, la déformation du doigt en " maillet " ou en marteau est plus rare, enfin l'atteinte du pouce prenant soit l'aspect du pouce en " Z " liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne.

Au niveau des poignets, une luxation de la styloïde cubitale peut survenir avec un risque de rupture de l'extenseur du V.

L'atteinte des pieds est très fréquente avec des arthrites métatarso-phalangiennes souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens.

Toutes les autres articulations peuvent être touchées à l'exception du rachis dorso-lombaire et des sacro-iliaques.

Le rachis cervical est surtout atteint dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne et surtout atloïdo-axoïdienne qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes.

Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elle favorise les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied en particulier au niveau des fibulaires.



Figure 6: synovite des MCP et des IPP dans une polyarthrite débutante [15].



Figure 7 : synovite des MCP, des IPP et des poignets dans une polyarthrite débutante [15].



Figure 8 : tuméfaction de la membrane synoviale et des tissus mous de l'articulation MTP au cours d'une PR [15].



Figure 9 : déformations survenant lors d'une PR évoluée (déformation en col de cygne et déviation en coup de vent cubital des doigts, déformation en Z des pouces) [15].

2. Les atteintes extra-articulaires

Certaines manifestations extra-articulaires doivent être connues en raison de leur fréquence ou de leur gravité.

➤ Manifestations fréquentes

Les nodules rhumatoïdes sont fréquemment retrouvés (10 à 20 %) [16] chez les malades au bout de quelques années d'évolution. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude ou en regard de l'olécrane, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples.

Les syndromes canaux avec en particulier la compression du nerf médian au niveau du canal carpien, ou encore du sciatique poplité externe par un kyste poplité.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR se traduit surtout par une xérophtalmie. Les formes sévères sont rares mais le risque de lymphome serait cependant comparable au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

Le phénomène de Raynaud est rencontré chez environ 10 % des patients [16].

Des adénomégalies sont retrouvées à l'examen clinique chez environ 30 % des patients.

L'ostéoporose avec des études récentes qui prouvent que la densité minérale osseuse diminue significativement au rachis lombaire dans la PR et ceci dès la première année d'évolution. Cette ostéoporose favorisée par la PR semble indépendante de l'ostéoporose cortico-induite.

Les bronchiectasies ou dilatation des bronches sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que chez la population générale.



Figure 10 : nodule rhumatoïde sous-cutané et des micro-infarctus chez un patient présentant des manifestations extra-articulaires de la PR [17].

➤ Manifestations sévères

La vascularite rhumatoïde complique surtout les polyarthrites anciennes. Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes et très hétérogènes dans leur présentation avec des micro-infarctus digitaux péri-unguéaux caractéristiques des ulcères profonds " à l'emporte-pièce " d'apparition brutale, une éruption maculo-papuleuse, un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils. La vascularite rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées. Une corticothérapie doit être proposée rapidement pour éviter l'évolution vers des ulcérations délabrantes.

Une compression médullaire secondaire à une atteinte du rachis cervical et en particulier une luxation atloïdo-axoïdienne que l'on peut diagnostiquer sur des clichés dynamiques en flexion/extension du rachis cervical.

Le syndrome de Felty, associé à la PR, comprend une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie. Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves.

Les manifestations pulmonaires sont la pleurésie rhumatoïde, la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, les nodules rhumatoïdes pulmonaires et la bronchiolite oblitérante qui est rare mais très sévère.

Les manifestations cardiaques sont surtout représentées par la péricardite avec un risque de tamponnade nécessitant un drainage. L'atteinte de l'endocarde est classique mais rare. Le pronostic de l'insuffisance aortique est particulièrement sévère.

L'amylose est une complication classique de la PR.



Figure 11 : lésions de vascularite au cours d'une PR [17].

B. Les examens complémentaires

1. Les examens biologiques sanguins

➤ Le syndrome biologique inflammatoire

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), parfois de la CRP, une augmentation des alpha-2 et parfois, des gammaglobulines à l'électrophorèse sérique, une hyperleucocytose avec polynucléose, une hyperthrombocytose, une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire.

➤ Le facteur rhumatoïde

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM dirigé contre les immunoglobulines G humaines ou animales. A la phase d'état le FR est présent dans 70 à 80 % [16] des cas, ce qui correspond aux PR dites " séropositives " par opposition aux PR " séronégatives " chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable.

La présence de FR n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic.

➤ Anticorps anti-peptides citrullinés

Ces anticorps ont d'abord été connus sous le terme d'anticorps anti-kératine puis maintenant sous le nom d'anticorps anti-filaggrine. Récemment il a été montré que la filaggrine subissait d'importantes modifications sous l'effet de peptydylarginines déiminases et que les anticorps « anti-filaggrine »

étaient dirigés contre des protéines déiminées dont les résidus arginines étaient transformés en citrulline. Parmi ces anticorps « anti-filaggrine », les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP). Ils ont une meilleure sensibilité de 60 % et une très bonne spécificité comprise entre 95-99 % [16]. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR augmenterait la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test.

➤ Anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer les connectivites. Dans la PR, les AAN sont positifs dans 15 à 30 % des cas, à un titre généralement assez faible.

2. Le liquide synovial

Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles mais parfois la formule est à prédominance lymphocytaire.

3. Histologie synoviale

La biopsie de la synoviale n'est que rarement faite et montre une synovite non spécifique. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre des vaisseaux synoviaux augmente avec un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, macrophages, et lymphocytes. Ces lymphocytes peuvent s'organiser en nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+.

La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives.

4. Examen radiographique

Les signes caractéristiques de la PR apparaissent rarement avant 6 mois d'évolution et se manifestent souvent au niveau de la tête du Vème métatarsien. Ils comportent au début un épaissement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, “ l'ostéoporose en bande ”. Ensuite apparaissent les érosions péri-articulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage.



Figure 12: anomalies radiologiques typiques (tuméfactions des parties molles, pincement articulaire, ostéopénie et érosions péri-articulaires) retrouvées dans une PR [15].

V. LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC ACR/EULAR 2010 D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE

L'instauration d'un traitement de fond dans une polyarthrite débutante est une urgence afin d'éviter sa progression vers des complications graves affectant la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital de ces patients.

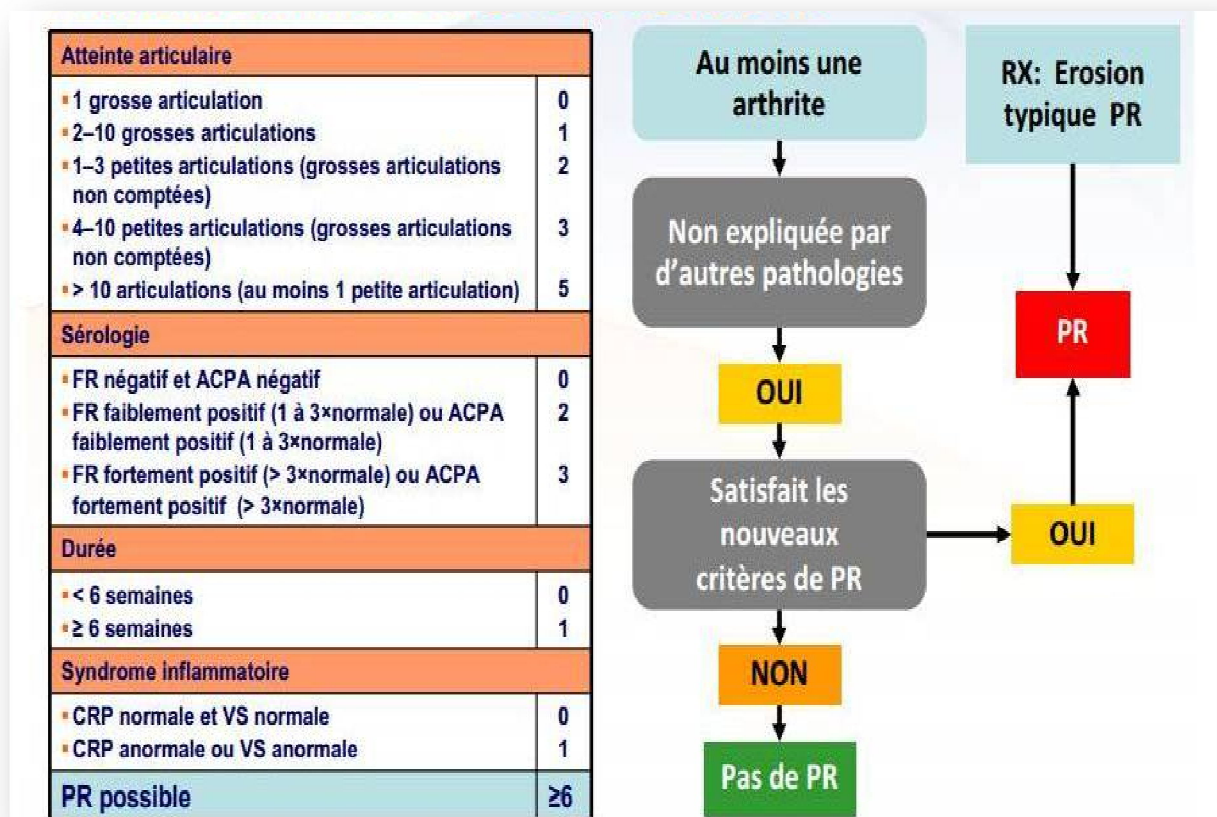


Figure 13 : les critères ACR/EULAR 2010 de prédiction de l'instauration d'un traitement de fond [18].

VI. TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

A. Traitement médical

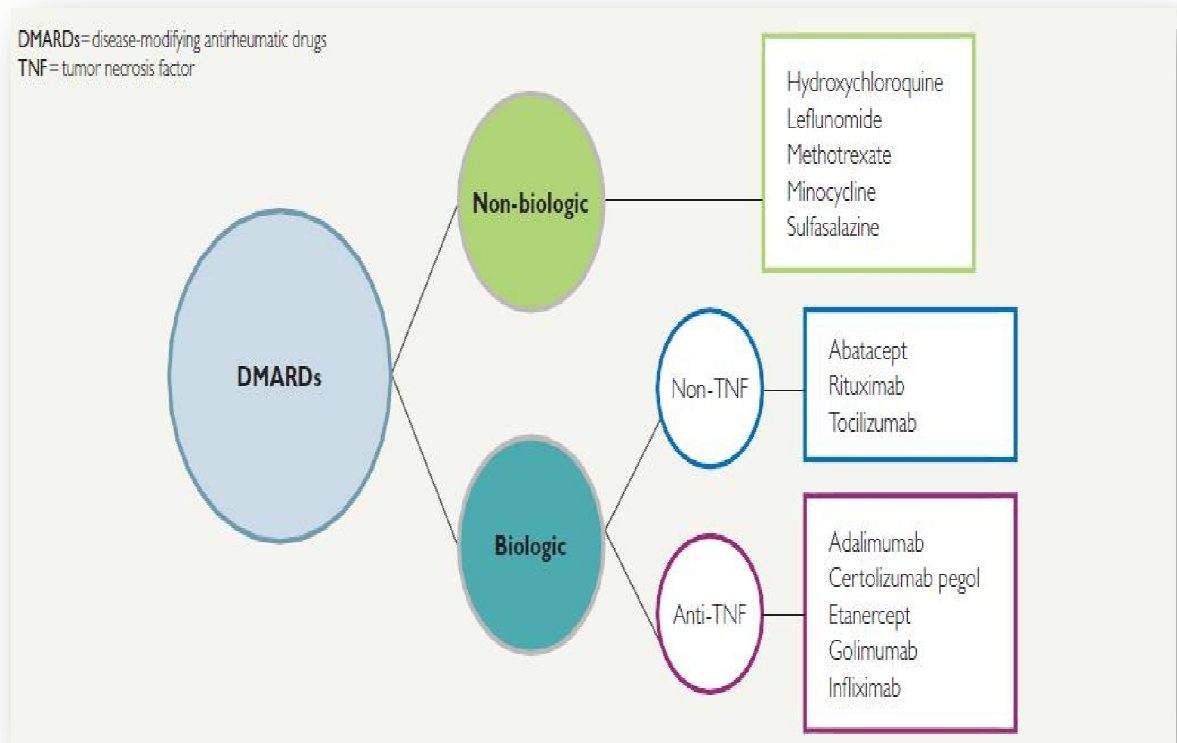


Figure 14 : traitement de fond biologique et non biologique de la PR [19].

1. Traitements symptomatiques [20]

➤ Les antalgiques

Ils ont une place importante dans le traitement de la PR. L'antalgique le plus utilisé, en dehors des contre-indications, est le paracétamol, à la posologie de 3-4g/j. Si l'intensité de la douleur est plus marquée, on recourra au tramadol ou à une association de paracétamol à la codéine. Les morphiniques ont une place limitée, et seront utilisés pour une courte durée.

➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes.

➤ Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par l'étude COBRA, celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prednisone à dose initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la sulfasalazine versus sulfasalazine seule. Après l'arrêt de la prednisone, le bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement, en revanche, sur le plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet bénéfique de la prednisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée.

Les corticoïdes à demi-vie courte (prednisone et prednisolone) sont privilégiés, ils sont administrés en prise unique matinale ou fractionnée, à posologie faible. Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite). La méthylprednisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire (bilan infectieux, ECG, une kaliémie et une glycémie).

2. Traitements de fond classiques

On attribue le terme de traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-Saxons utilisent le terme de DMARD pour «Disease Modifying Anti Rheumatic Drug».

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de six mois. D'où l'intérêt de commencer le traitement de fond précocement.

➤ Le méthotrexate

Il constitue le traitement de référence "Gold Standard" de la PR. Analogue de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique. Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os ou en intramusculaire.

➤ Le léflunomide

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immunomodulatrice originale. Elle inhibe de manière compétitive la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule. Le léflunomide est utilisé d'emblée ou après l'échec d'un traitement de fond classique, ou lorsque le patient est intolérant au MTX ou à d'autres traitements de fond, ou lorsque l'utilisation du MTX ou d'autres traitements de fond est contre-indiquée, ou en tant que traitement complémentaire au MTX lorsqu'une progression de la maladie est décelée avec l'utilisation du MTX.

➤ La sulfasalazine

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des IgA sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie recommandée est progressive: 1 comprimé à 500 mg par jour pendant la 1^{ère} semaine, puis 2 comprimés par jour la 2^e semaine, 3 comprimés par jour la 3^e semaine et 4 comprimés (2 g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

➤ Antipaludéens de synthèse (APS)

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxychloroquine : La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine : La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés.

3. Traitements biologiques

Ces traitements sont utilisés si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints par les traitements de fond classiques. Dans la polyarthrite rhumatoïde l'objectif thérapeutique est l'obtention d'une activité faible de la maladie, voire, une rémission mesurée à l'aide d'indices composites développés dans le chapitre 4.

Tableau 2 : traitements biologiques de la PR [21].

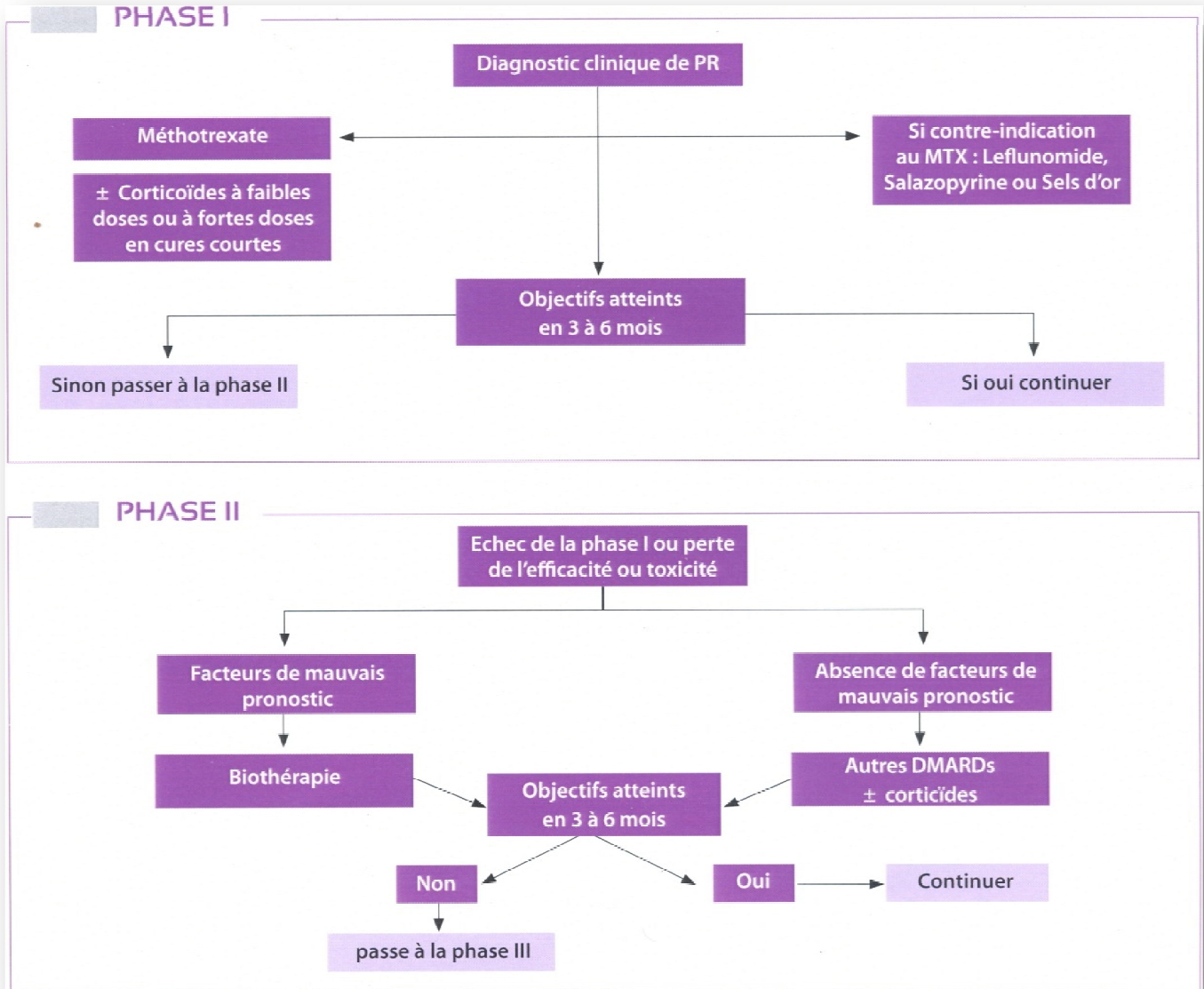
Biothérapie	Cible	Voie d'administration	Posologie
Infliximab	TNF alpha	IV	3-10 mg par Kg toute les 4-8 semaines
Etanercept		Sous cutané	50 mg chaque semaine
Adalimumab			40 mg mensuel
Certolizumab pegol			200 mg hebdomadaire ou 400mg mensuel
Golimumab			50 mg mensuel
Abatacept	CD28/B7 costimulation de LT	IV	500 mg à 1g chaque 4 semaines
Rituximab	CD20 LB		2 doses de 1g séparé de 15 jours
Tocilizumab	Recepteur IL-6		4-8 mg par kg chaque 4 semaines
Ankinra	Recepteur IL-1	Sous cutané	100 mg quotidienne

IV (intraveineux).

B. Traitement chirurgical

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défailante et à apporter l'indolence.

VII. STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE



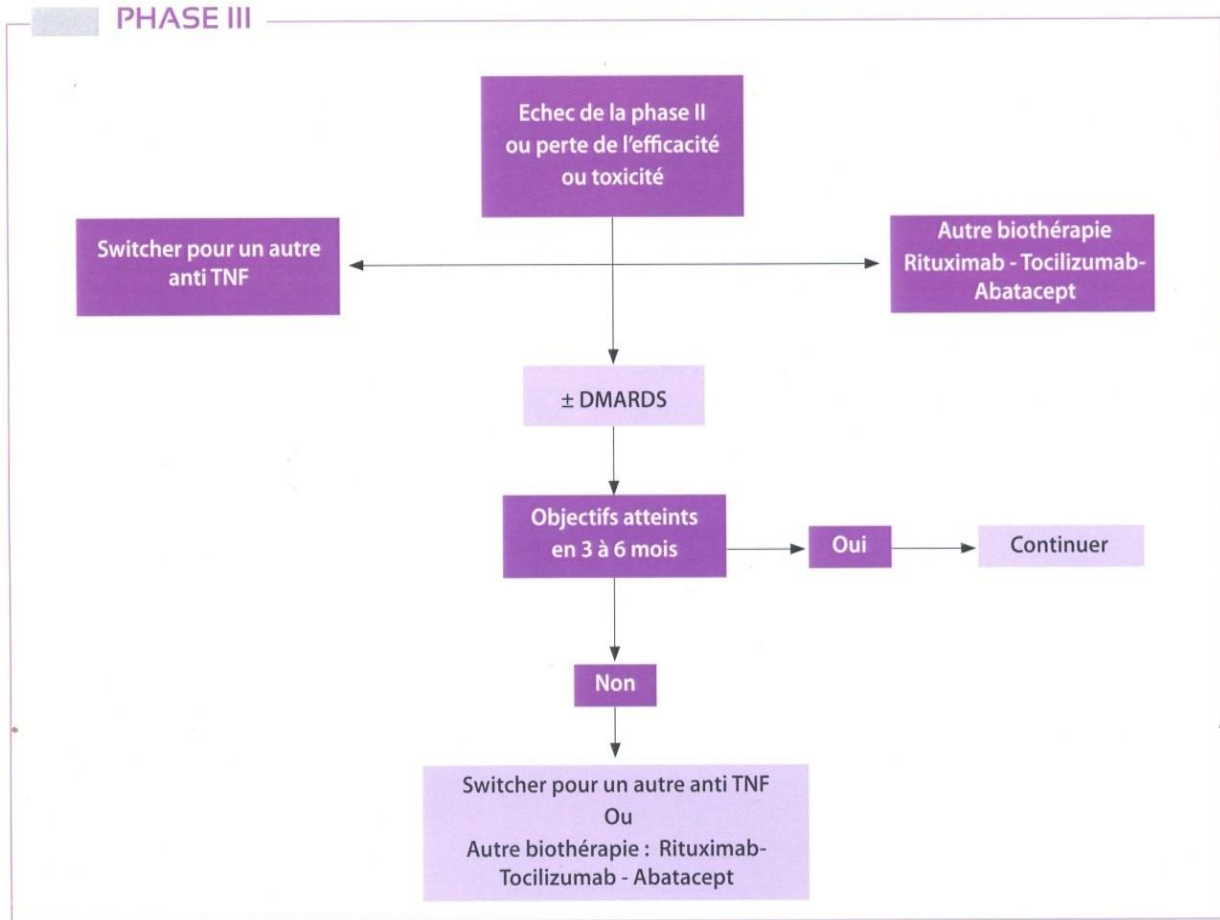


Figure 15: stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [22]

VIII. CONCLUSION

Les avancées majeures en thérapeutique dans la PR ont modifié les objectifs et les recommandations de la prise en charge de cette maladie. Un traitement précoce devient une urgence afin d'éviter l'évolution vers les lésions articulaires source d'handicap majeur et pour mieux cerner cette maladie complexe.

CHAPITRE IV: LES CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I. INTRODUCTION

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Évaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est particulièrement important sachant que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long terme et en particulier, au risque de dégradation ostéo-cartilagineuse et au risque d'handicap fonctionnel ultérieur [23]. Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité de nouveaux traitements dans les études cliniques.

II. DÉFINITION DES CRITÈRES COMPOSITES D'ACTIVITÉ DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le DAS28-VS

L'indice DAS28 mesure un score d'activité de la PR (DAS : Disease Activity Score, 28 : articulations testées). L'indice DAS 28 est un indice composite à 4 variables :

- Nombre d'articulations douloureuses.
- Nombre de synovites.
- Appréciation globale du patient (évaluation générale de sa santé).
- Vitesse de sédimentation (VS).

➤ Mode d'emploi en pratique

Pour calculer le nombre d'articulations douloureuses ou de synovites, 28 articulations sont testées : 2 épaules, 2 coudes, 2 poignets, 10 MCP, 8 IPP et 2 IP des pouces, 2 genoux (pas les pieds).

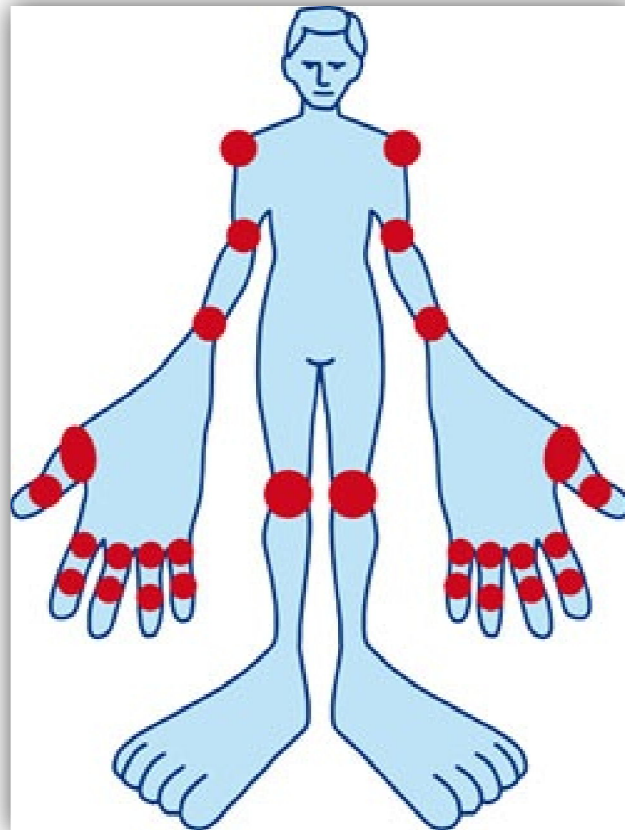


Figure 16: les 28 articulations évaluées par le DAS28 [24].

L'évaluation pour chaque articulation est :

- Binaire (oui/non).
- Non pondérée et non graduée : présence =1 ou absence = 0 (douleur à la pression ou synovite).

Le nombre d'articulations douloureuses ou de synovites s'obtient en faisant la somme des cotations des 28 articulations.

Pour mesurer l'appréciation globale du patient, on utilise une échelle visuelle analogique (EVA).

La vitesse de sédimentation (VS) est la vitesse de sédimentation à la première heure en mm.

Le score DAS28 repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrice.

➤ Interpretation :

Le DAS 28 mesure l'activité de la maladie :

- Activité élevée si $DAS28 > 5,1$.
- Activité modérée si $DAS28 > 3,2$ et $\leq 5,1$.
- Activité faible si $DAS28 \leq 3,2$.
- Rémission si $DAS28$ est $< 2,6$.

NB : le DAS28-CRP vient d'être développé en utilisant la C-réactive protéine à la place de la vitesse de sédimentation.

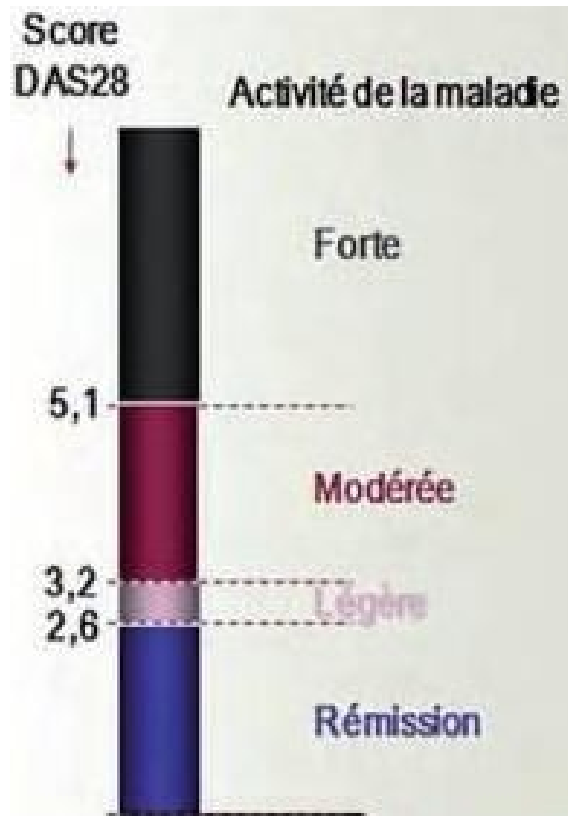


Figure 17 : l'activité de la PR selon le DAS28 [23].

Le SDAI (simplified disease activity index)

C'est un paramètre récemment développé et validé, il est la somme algébrique de cinq paramètres :

- Nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées).
- Nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées).
- Activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10).
- C-réactive protéine (mg/dl).

En considérant le SDAI, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si SDAI > 26.
- Activité modérée si SDAI >11 et ≤ 26.
- Activité faible si SDAI ≤11.
- Rémission si SDAI ≤ 3,3.



Figure 18 : l'activité de la PR selon le SDAI [23].

Le CDAI (clinical disease activity index)

Il comporte les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP, il s'agit donc d'un critère d'activité basé purement sur des données cliniques.

En considérant le CDAI, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si $CDAI > 22$.
- Activité modérée si $CDAI > 10$ et ≤ 22 .
- Activité faible si $CDAI \leq 10$.
- Rémission si $CDAI \leq 2,8$.

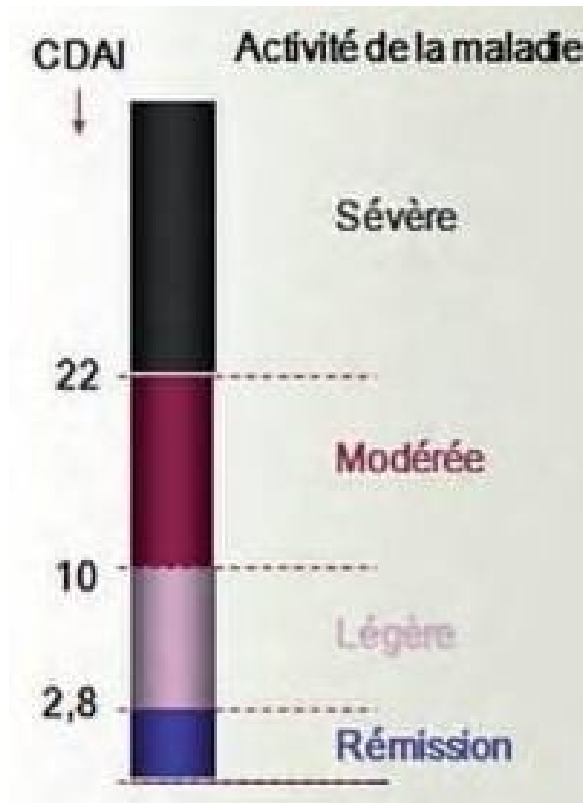


Figure 19 : l'activité de la PR selon le CDAI [23].

III. DÉFINITION DES CRITÈRES ÉVALUANT LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

La réponse EULAR (European League Against Rheumatism)

Son calcul est basé sur le DAS28 : on calcule le DAS 28 initial (avant traitement) et le DAS 28 final (après traitement) pour mesurer la réponse thérapeutique.

Trois classes de réponse aux critères EULAR sont proposées :

- Bonne réponse.
- Réponse modérée.
- Non réponse.

Réponse thérapeutique			
DAS 28 Final	Amélioration (différence DAS28 initial et DAS 28 final)		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 (faible activité)	bonne réponse		
> 3,2 et ≤ 5,1 (activité moyenne)		réponse modérée	
> 5,1 (forte activité)			non réponse

Figure 20 : critères de réponse thérapeutique EULAR [25].

Critères ACR20 (critères de l'American College of rheumatology)

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.
 - Marqueur biologique de l'inflammation.

Les critères de réponse ACR 20 % sont le minimum mais est évaluée 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 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.

IV. LA REMISSION CLINIQUE [23]

Depuis une dizaine d'années un nouvel objectif thérapeutique s'est imposé, au moins pour les patients atteints de PR récente : la rémission clinique. Une rémission dans la PR se définit habituellement comme une quasi-suppression de l'activité inflammatoire de la maladie ou l'absence d'activité discernable. Différentes définitions ont été proposées.

Selon le collège Américain de Rhumatologie (ACR)

Un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait à au moins 5 des 6 critères suivants, pendant au moins 2 mois consécutifs :

- Dérouillage matinal ≤ 15 min.
- Absence de fatigue.
- Absence de douleur articulaire à l'interrogatoire.
- Absence de douleur articulaire à la mobilisation.
- Absence de synovite ou de ténosynovite.
- VS < 30 mm chez les femmes et VS < 20 mm chez les hommes à la première heure.

Ces critères ont ensuite été modifiés pour définir les critères révisés de rémission selon l'ACR qui sont souvent utilisés dans les essais thérapeutiques. La fatigue n'a pas été retenue, car elle peut être due à beaucoup d'autres causes. Un patient est considéré comme étant en rémission s'il remplit 4 des 5 critères révisés.

Selon les critères Européens de l'EULAR

Un patient est en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6 ou un SDAI inférieur ou égal à 3,3 ou un CDAI inférieur ou égal à 2,8.

V. CONCLUSION

L'activité de la PR ainsi que la réponse thérapeutique sont calculées par plusieurs indices composites. Nous n'avons développé dans ce chapitre que les indices utilisés dans notre étude. Cependant il faut savoir que le DAS28 reste l'indice le plus utilisé en pratique clinique. Les autres indices sont utilisés surtout dans les études cliniques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui a duré dix mois au cours de laquelle sont consultés les fiches de biothérapie et les dossiers des malades. En plus, une enquête a été menée par téléphone auprès des patients à la recherche d'éventuels effets indésirables.

PATIENTS

L'étude a concerné 114 patients qui ont reçu une première cure du rituximab, 48 patients qui ont nécessité une deuxième cure et 14 patients ont eu une troisième cure. Une seule patiente a bénéficié d'une quatrième cure.

- **Critères d'inclusion**

L'inclusion a pris en considération tous les patients ayant une PR avérée et ayant reçu au moins une cure du rituximab.

- **Critères d'exclusion**

L'exclusion a pris en considération deux patients à cause des données manquantes.

- **Fiches de biothérapie et dossiers médicaux**

Le contenu des fiches de biothérapie

Sont notés sur la fiche les informations suivantes : nom du patient, numéro de téléphone, année de début de la maladie, taux d'anticorps, traitements de fond reçus, nature de la biothérapie reçue, puis des colonnes où sont notés la date de la première cure du rituximab, le nombre d'articulations douloureuses (NAD) de ce jour ainsi que le nombre d'articulations gonflées (NAG), EVA douleur du malade et l'évaluation globale du médecin (EGM), la VS et la CRP, le DAS28. A J15 de la perfusion une deuxième colonne est remplie contenant la date de la 2eme perfusion ainsi que les différents paramètres déjà cités.

Une deuxième partie est consacrée aux effets indésirables survenus au cours de la perfusion et leur évolution ainsi que la conduite à tenir suivie.

Les dossiers médicaux des patients

Ils donnent comme informations les antécédents des patients, l'histoire de la maladie, le nombre et l'historique de chaque hospitalisation résumée par un compte rendu. Les dossiers contiennent aussi des fiches de suivi remplies pendant la consultation des patients qui précisent l'évolution clinique des malades après les différentes cures, NAD, NAG, VS, CRP, les éventuels effets indésirables et le traitement actuel du patient.

Parfois un effet indésirable a nécessité une hospitalisation dans un autre service. Le résumé de la conduite à tenir est noté aussi dans le dossier propre au service de rhumatologie.

- **Enquêtes téléphoniques**

Les enquêtes téléphoniques sont déroulées en deux jours. Chaque patient a été appelé pour l'informer de l'objet de l'enquête afin d'obtenir les éventuels effets indésirables ressentis à distance des différentes cures du rituximab. Trois cas de figure sont constatés :

- Soit que les patients ont confirmé les effets indésirables notés à partir des dossiers.
- Soit qu'ils ont rapporté de nouveaux effets non notés dans les dossiers (soit par oubli, soit parce que le patient a jugé inutile de les mentionner).
- Soit que le rendez-vous de consultation n'est pas encore arrivé pour rapporter l'effet indésirable.

PROTOCOLE DU SERVICE

Le protocole suivi par le service est 1g du rituximab en deux perfusions espacées d'un intervalle de 15jours.

INFORMATIONS RECUEILLIS

Données générales

Les informations relatives aux patients consignées dans des fiches concernent : nom, téléphone, âge actuel, âge au début de la maladie, antécédents et traitements reçus dès le début de leur maladie.

Activité de la maladie

Cliniquement sont comptés le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre d'articulations gonflées (NAG) avant la perfusion du rituximab ainsi que pendant les différentes périodes de suivie.

Sur le plan para-clinique sont obtenus les taux de facteur rhumatoïde et des anti-CCP ainsi que la VS et la CRP (avant la perfusion du rituximab et pendant les différentes périodes de suivi).

Effets indésirables

Les effets indésirables sont collectés à partir des dossiers médicaux des patients et complétés par l'enquête téléphonique.

OUTILS D’EVALUATION

Les patients sont évalués par différents paramètres : les critères ACR, le DAS28-VS, la réponse EULAR, le CDAI et le SDAI.

SAISIE ET ANALYSE DES RESULTATS

Les résultats sont saisis dans le logiciel Excel 2007. A partir des différents paramètres saisis, le CDAI et le SDAI sont calculés dans chaque période de suivi. Le EULAR et l’ACR sont calculés juste dans deux périodes : à 6mois et à 12 mois de chaque cure par rapport à T0.

A la fin, toutes ces données sont analysées avec le Logiciel de statistique SPSS version 20.

Les résultats exprimés dans l’étude n’ont tenu compte que des patients présents et des données trouvées.

Les effets indésirables (EI) à distance de la perfusion du rituximab ont été divisés en EI graves ayant comme conséquence une perte d’une fonction, infections graves nécessitant un traitement parentéral et infections banales. Leurs incidences ont été calculées par l’unité patient-année.

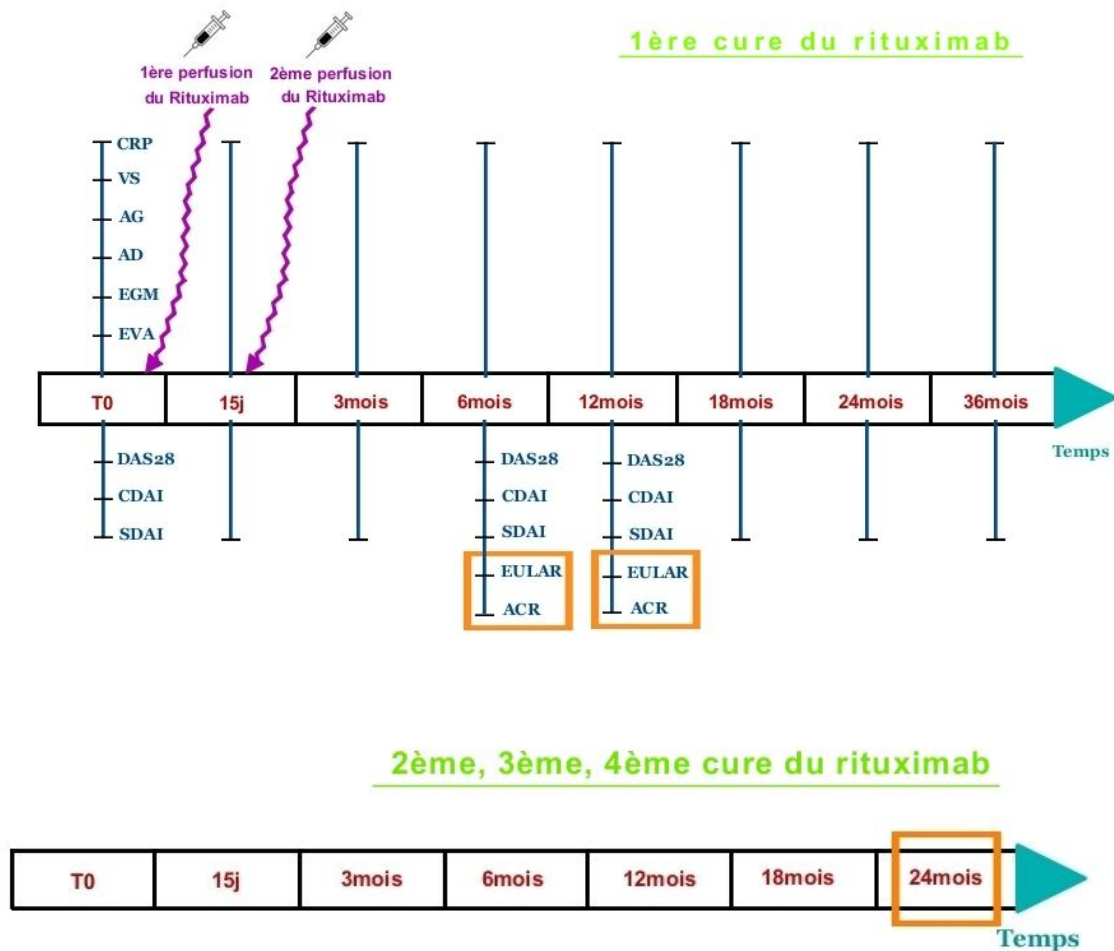


Figure21 : conception finale des paramètres recueillis et calculés chez les patients en fonction des différentes périodes de suivi (la 1ère cure : le suivi était jusqu'au 36 mois après la cure contrairement à la 2ème ,3ème, 4ème cure qui était jusqu'au 24 mois). EGM

(évaluation globale du médecin), EVA (EVA douleur), AD (articulation douloureuse), AG (articulation gonflée).

Résultats

L'étude a concerné 114 patients qui ont reçu une première cure du rituximab, 48 patients qui ont nécessité une deuxième cure et 14 patients ont eu une troisième cure. Une seule patiente a bénéficié d'une quatrième cure.

A noter qu'il ya eu 4 décès et 14 patients perdus de vue (16%). La durée moyenne de suivi était de $2,95 \pm 2,07$ ans (calculée à partir de la différence entre la date de la première cure du rituximab et la date de la dernière consultation).

L'âge moyen des patients était de 53 ans avec une nette prédominance féminine (85%). Leurs PR évoluaient en moyenne depuis 15 ans. A noter que :

- 87,5% des patients avaient un FR positif ;
- 82,5% avaient des antiCCP positifs ;
- 95, 5% des patients sont sous méthotrexate avec une dose moyenne de 14mg ;
- un traitement par corticoïdes à une dose moyenne de 10mg est administré chez 99,1% des patients;
- deux patients traités par un anti-TNF avant les cures du rituximab.

Tableau 3 : caractéristiques des patients exprimées en effectif (%)
ou en moyenne \pm écart type.

Caractéristiques et l'état basique des patients	
Nombre	114
Age	53,38 \pm 11,34
sexe féminin	97 (85,1)
Durée d'évolution de la PR	14,92 \pm 7,93
DAS28-VS à l'état basique	5,45 \pm 1,20
VS à l'état basique	32,05 \pm 17,98
CRP à l'état basique	20,29 \pm 17,43
FR positif	70 (87,5)
Anti-CCP positifs	52 (82,5)
Traitement par MTX	105 (95,5)
Traitement par corticoïde	112 (99,1)
Traitement antérieur par un anti-TNF α	2 (1,75)

(PR) polyarthrite rhumatoïde. (MTX) méthotrexate.

Tableau 4 : les comorbidités exprimées en effectif (%).

Les comorbidités	
Ostéopénie	49 (49,5)
Ostéoporose	31 (31,3)
Dyslipidémie	4 (3,6)
Diabète	15 (13,4)
Tabac	11 (9,8)
HTA	22 (19,6)
1 FDRC	23 (20,5)
2FDRC	10 (8,9)
3FDRC	3 (2,7)

FDRC : facteur de risque cardiovasculaire.

I. EFFICACITÉ DU RITUXIMAB

1. Résultat du premier cycle

En considérant le DAS28-VS nous avons eu une rémission chez 67% à 6mois et 45% à 12 mois. Une faible activité a été observée chez 13% des patients à 6mois et 16% à 12 mois.

Selon la réponse EULAR nous avons obtenu 92% de réponse bonne et modérée à 6mois et 82% à 12 mois.

En considérant le CDAI nous avons eu 67% de rémission à 6mois, 43% à 12mois. Une faible activité a été obtenue chez 20% à 6mois et 32% à 12mois.

Selon le SDAI, 19% des patients ont été en rémission à 6mois et 14% à 12mois, 49% avaient une faible activité à 6mois et 35% à 12mois.

La réponse ACR à 6mois a été répartie comme suit : 67% de réponse ACR20, 55% d'ACR50, 38% d'ACR70, 16% d'ACR90. A 12 mois on a eu 56% de réponse ACR20, 42% de réponse ACR50, 30% de réponse ACR70 et 5% de réponse ACR90.

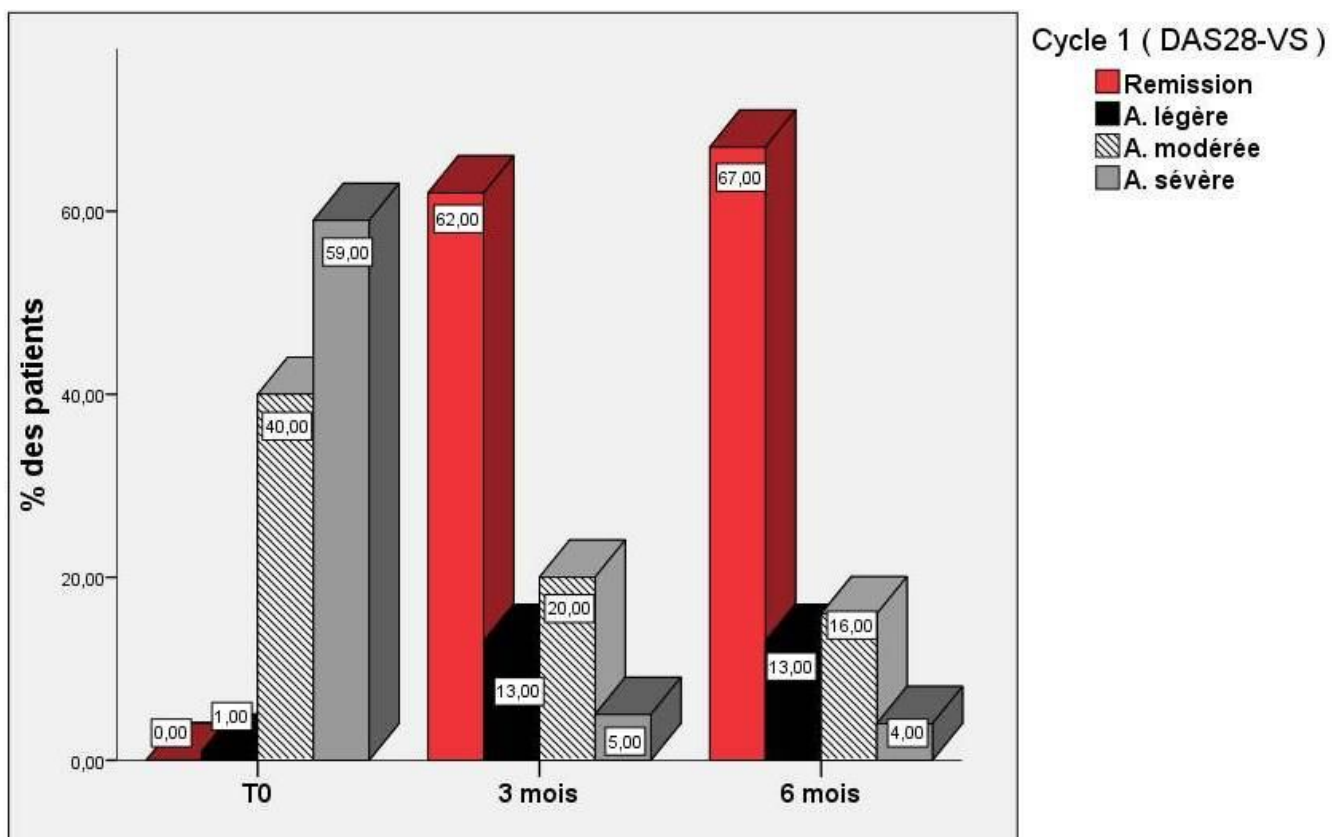


Figure 22 : proportion des patients (n=114) en fonction des intervalles du DAS28-VS ayant été traités par le rituximab (cycle1) à T0 (avant la perfusion), 3mois (après la perfusion, n=60) et à 6mois (après la perfusion, n=63).

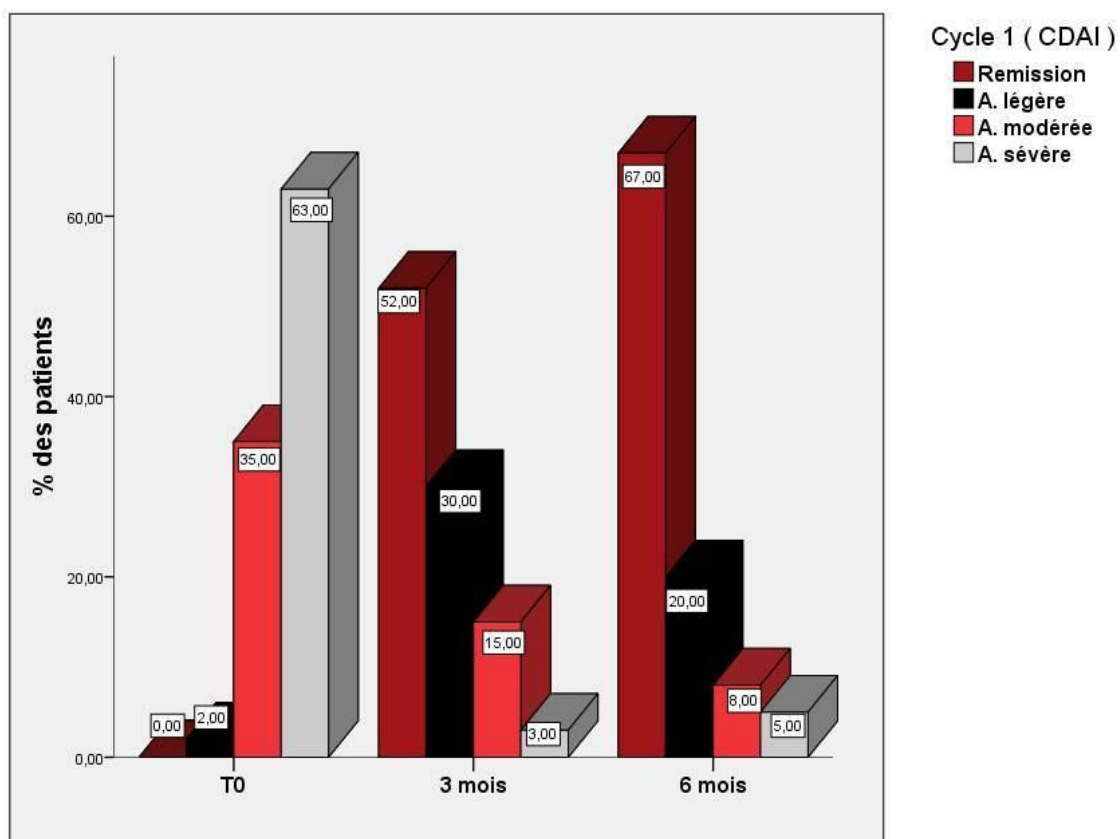


Figure 23 : proportion des patients (n=114) en fonction des intervalles du CDAI ayant été traités par le rituximab (cycle1) à T0 (avant la perfusion), 3mois (après la perfusion, n=60) et à 6mois (après la perfusion, n=63).

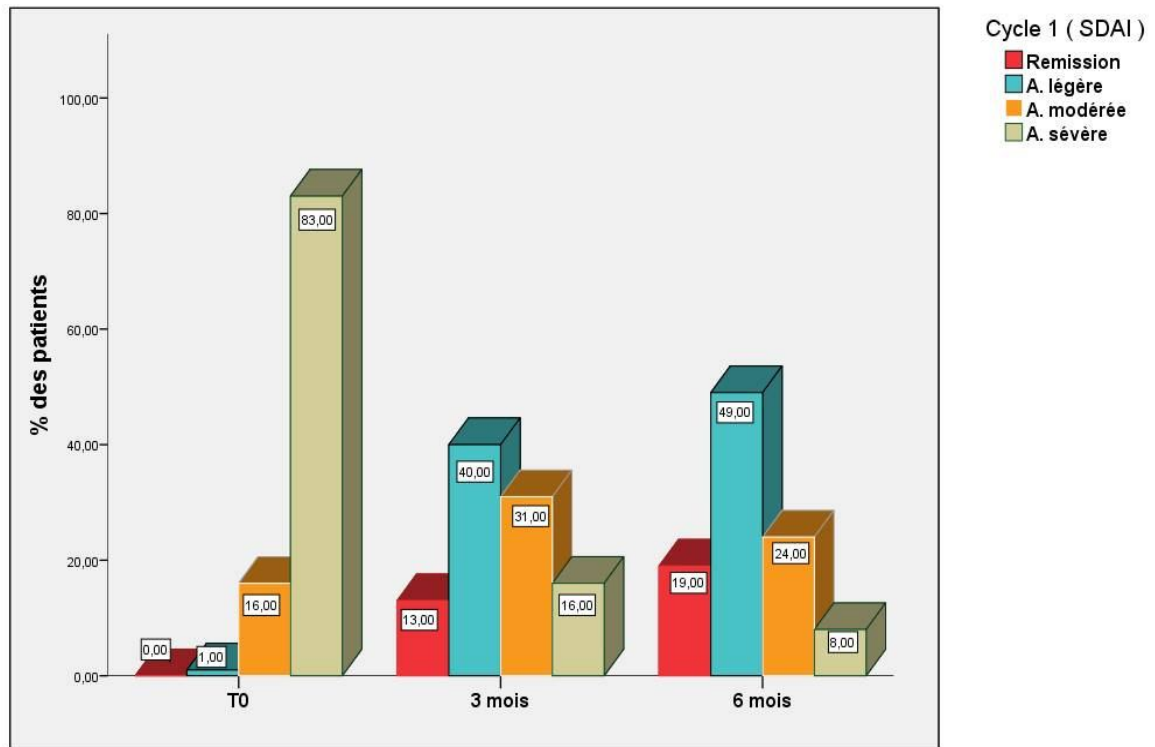


Figure 24 : proportion des patients (n=114) en fonction des intervalles du SDAI ayant été traités par le rituximab (cycle1) à T0 (avant la perfusion), 3mois (après la perfusion, n=60) et à 6mois (après la perfusion, n=63).

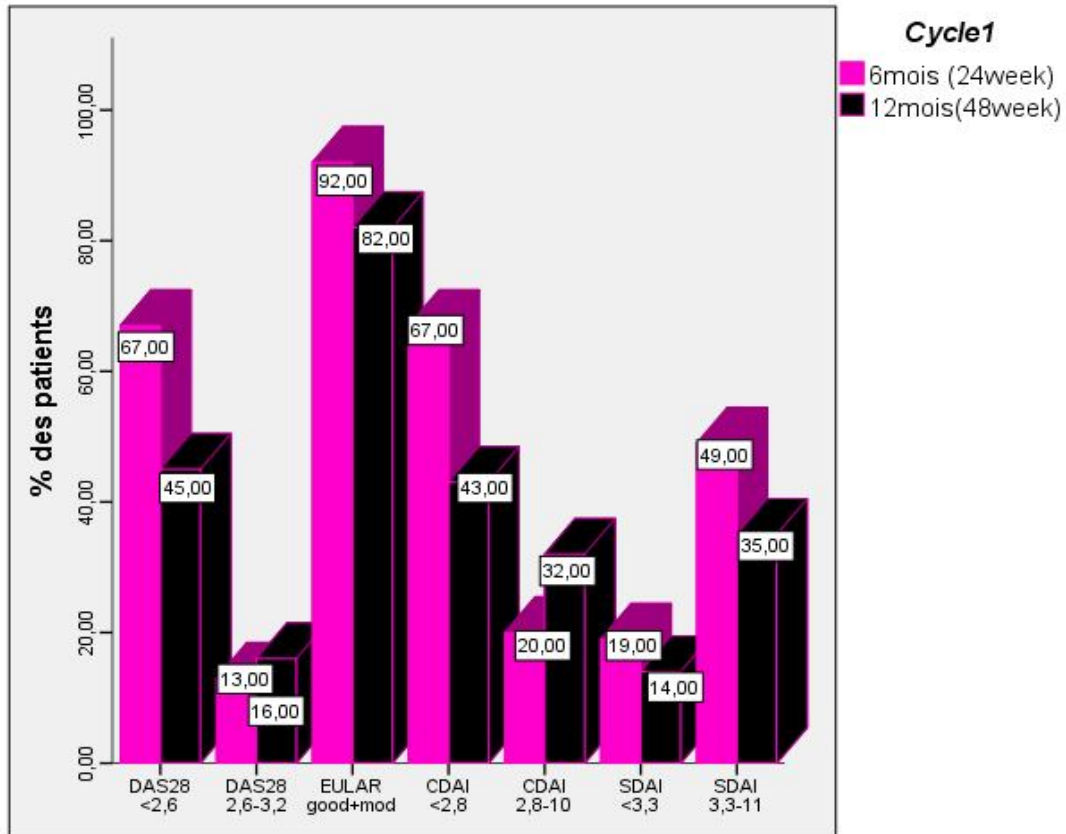


Figure 25 : proportion des patients (n=114) en fonction des intervalles du DAS28-VS, CDAI, SDAI et de la réponse EULAR [bonne (good) et modérée (mod)] ayant été traités par le rituximab (cycle1) à 6 mois (après la perfusion, n=63) et à 12 mois (après la perfusion, n=57).

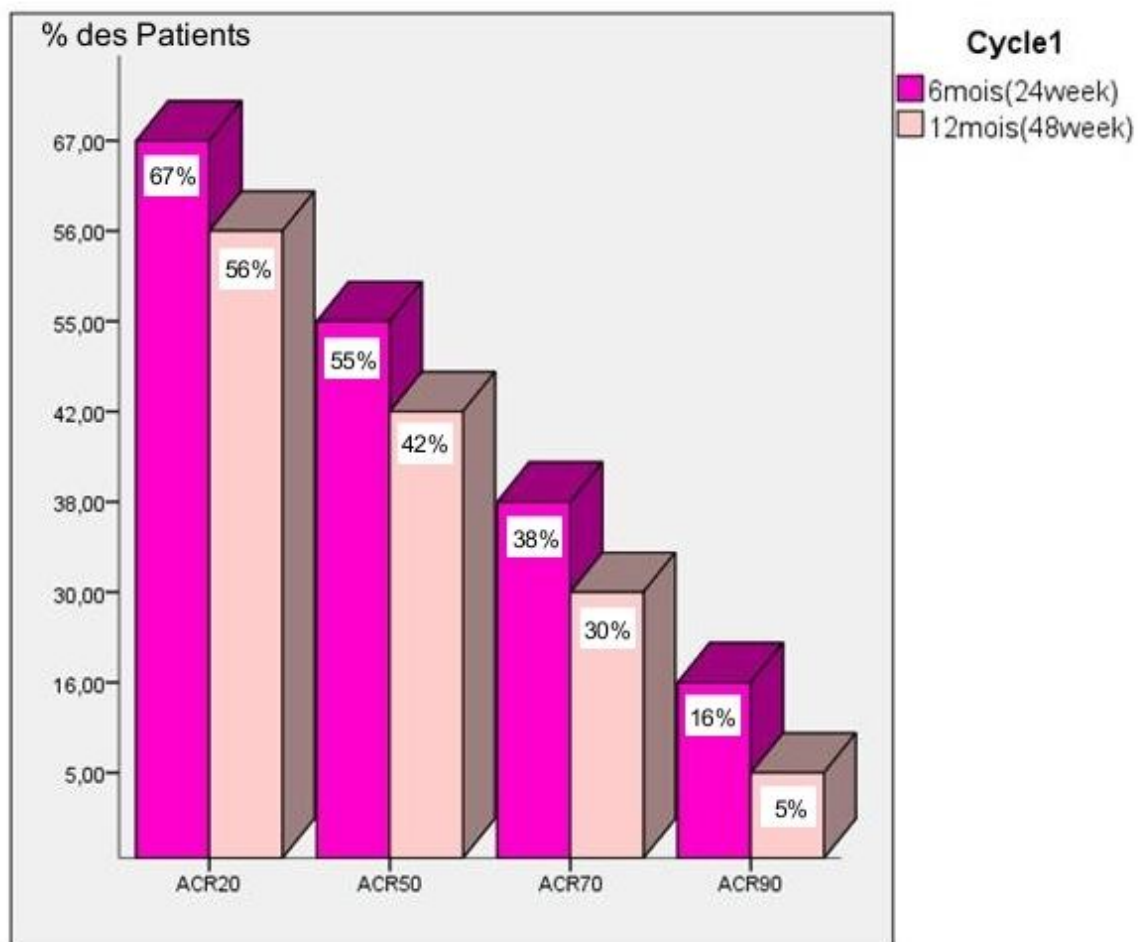


Figure 26 : proportion des patients (n=114) en fonction de la réponse ACR ayant été traités par le rituximab (cycle1) à 6mois (après la perfusion, n=63) et à 12 mois (après la perfusion, n=57).

2. Résultat du deuxième cycle

Selon le DAS28-VS, on a obtenu une rémission chez 39% des patients à 6mois et 29% à 12 mois. Une faible activité a été observée chez 17% à 6mois et 21% à 12 mois.

La réponse EULAR (bonne et modérée) a été de 83% à 6mois et 71% à 12 mois.

Une rémission selon le CDAI a été obtenue chez 52% des patients à 6mois et 42% à 12mois. On a eu une faible activité chez 35% des patients à 6mois et 29% à 12 mois.

En considérant le SDAI, à 6mois on a obtenu 9% de rémission et 43% de faible activité. A 12mois : 13% de rémission et 29% de faible activité.

La réponse ACR à 6mois a été répartie comme suit : 52% de réponse ACR20, 35% d'ACR50, 22% d'ACR70. A 12 mois on a eu 37% de réponse ACR20, 12% de réponse ACR50, 12% de réponse ACR70.

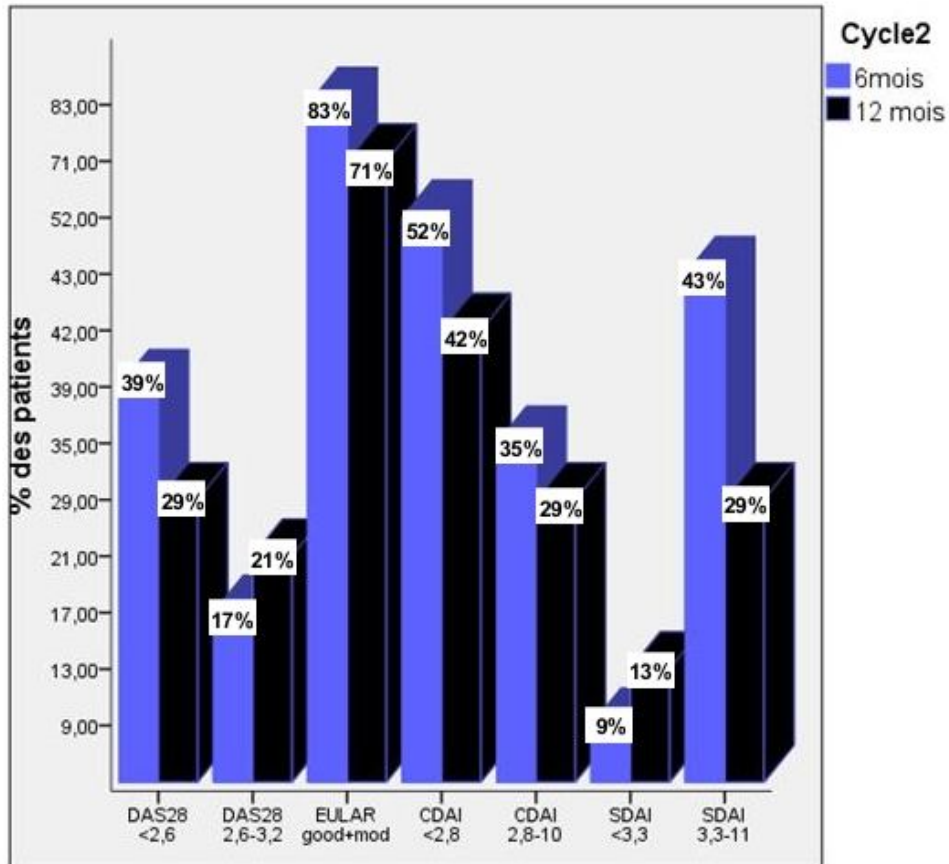


Figure 27 : proportion des patients (n=48) en fonction des intervalles du DAS28-VS, CDAI, SDAI et de la réponse EULAR [bonne (good) et modérée (mod)] ayant été traités par le rituximab (cycle2) à 6mois (après la perfusion, n=23) et à 12 mois (après la perfusion, n=24).

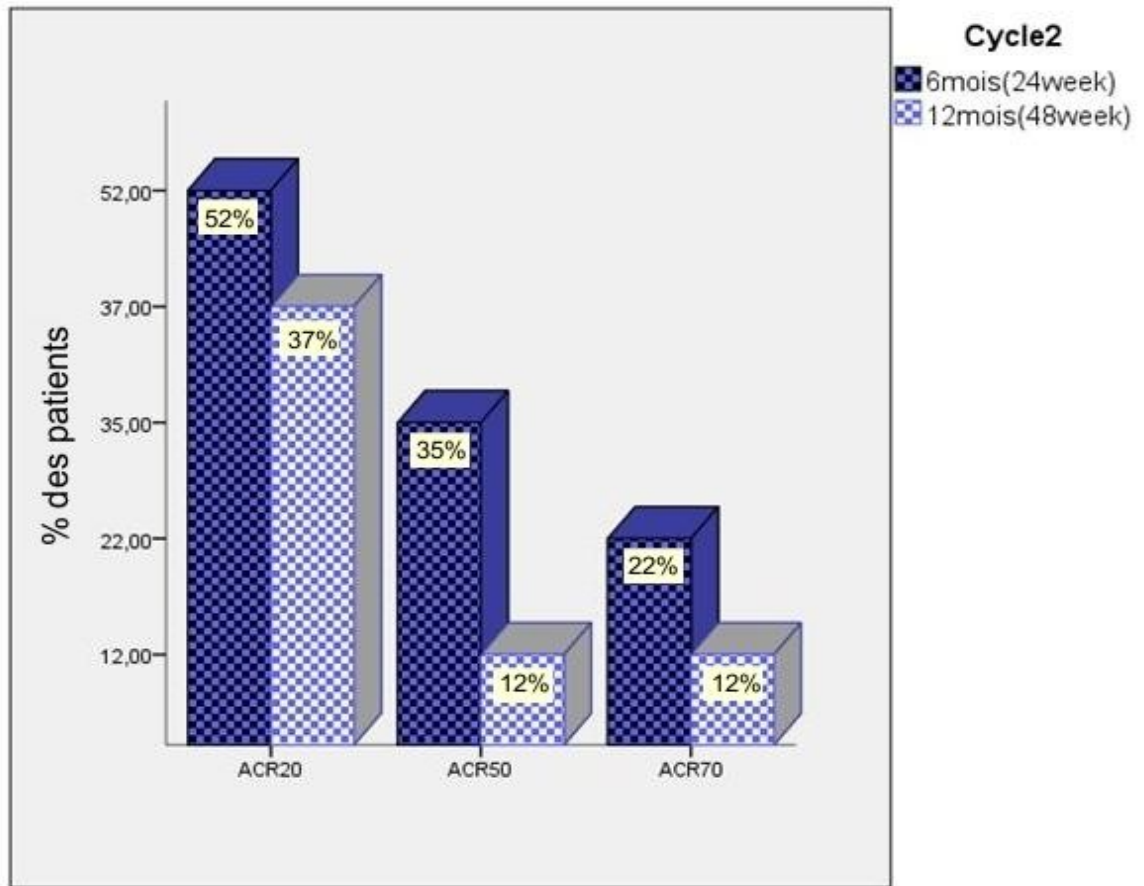


Figure 28 : proportion des patients (n=48) en fonction de la réponse ACR ayant été traités par le rituximab (cycle2) à 6mois (après la perfusion, n=23) et à 12 mois (après la perfusion, n=24).

3-Résultat du 3eme cycle

Nous n'avons pas pu présenter les résultats du 3eme cycle à cause des patients perdus de vue et des données manquantes.

4-Résultat en fonction des deux cycles

a. Paramètres cliniques

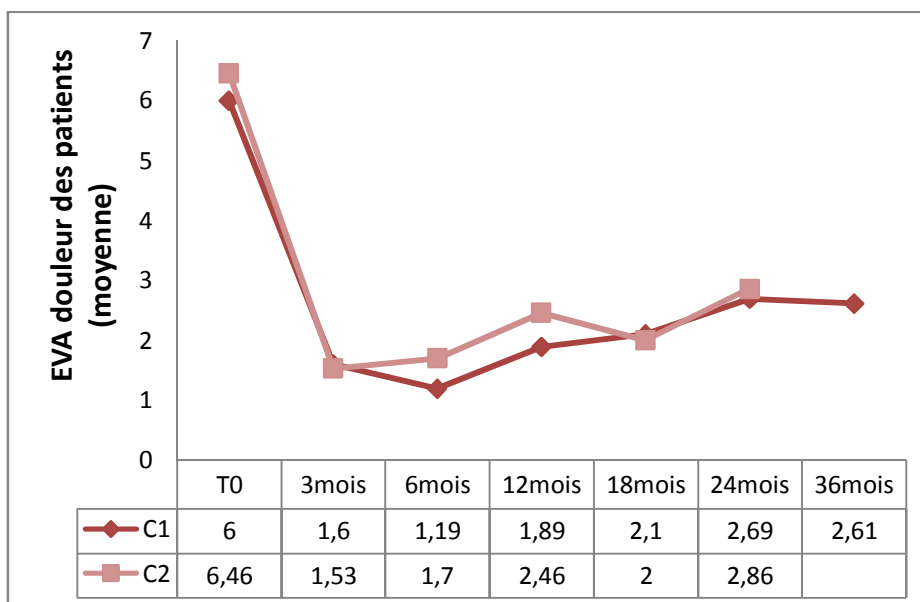


Figure 29 : courbes montrant l'évolution de la moyenne de l'EVA douleur (échelle visuelle analogique) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion)

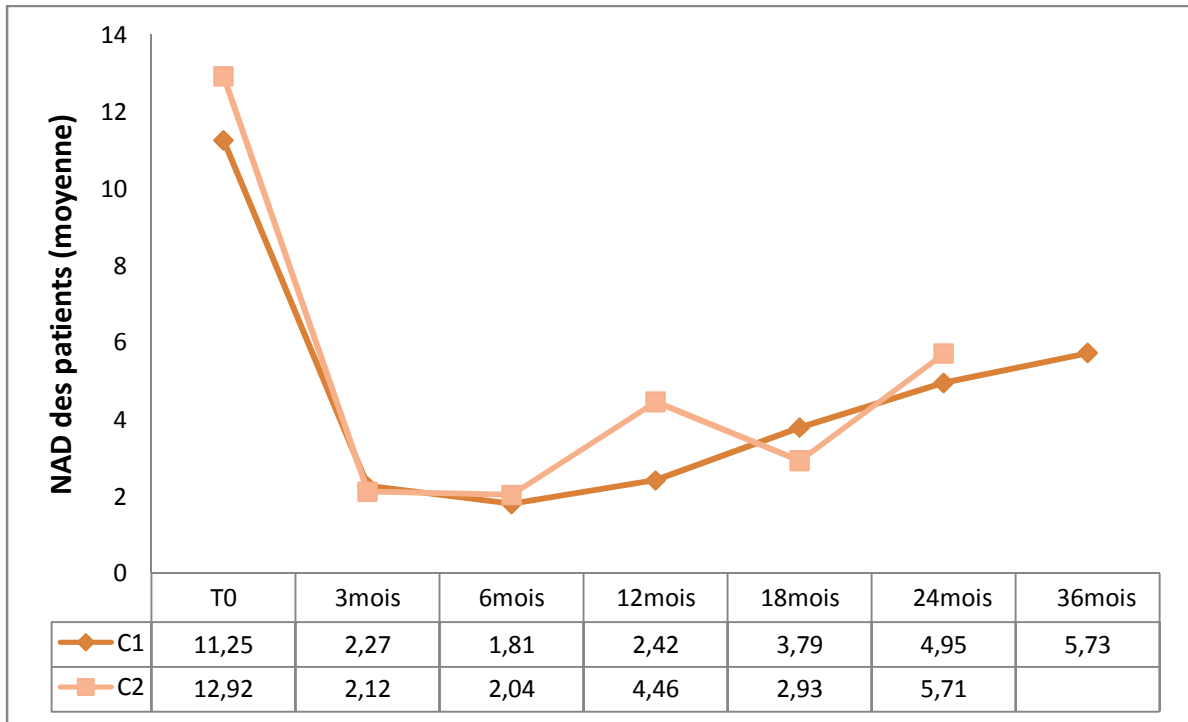


Figure 30: courbes montrant l'évolution de la moyenne du NAD (nombre d'articulation douloureuse) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion)

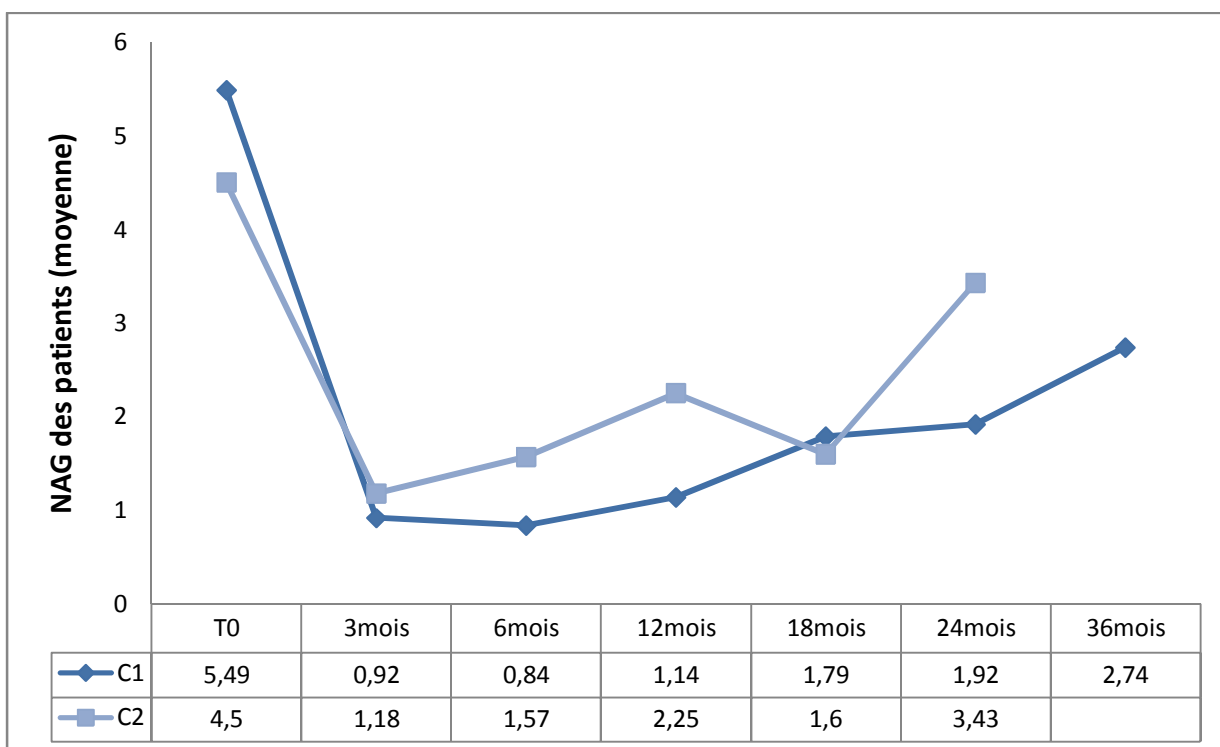


Figure 31 : courbes montrant l'évolution de la moyenne du NAG (nombre d'articulation gonflée) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion)

b. Paramètres paraclinique

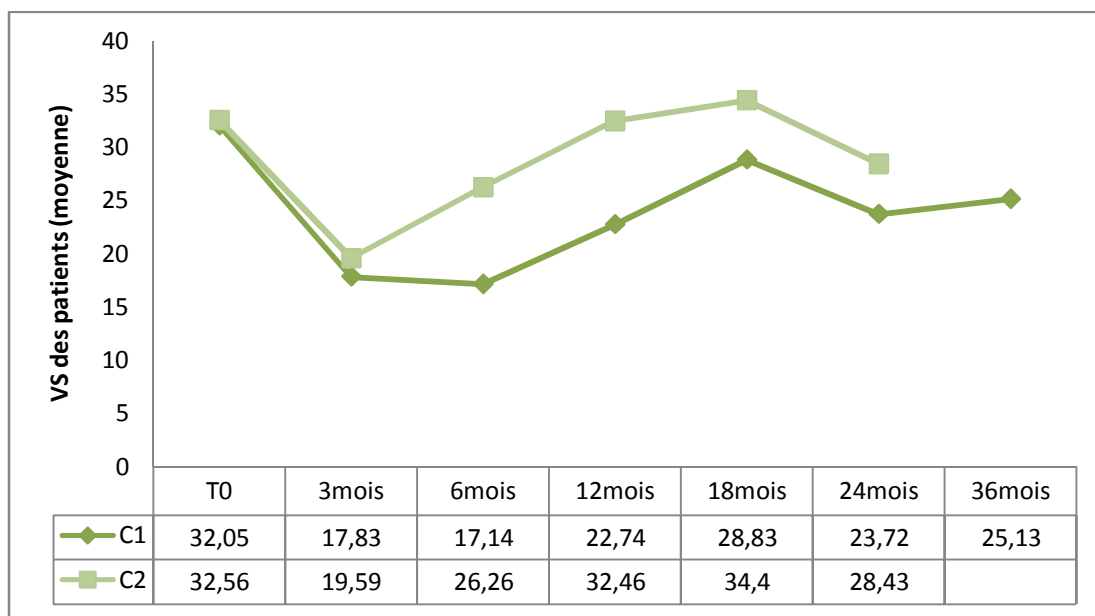


Figure 32 : courbes montrant l'évolution de la moyenne de la VS (vitesse de sédimentation) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion)

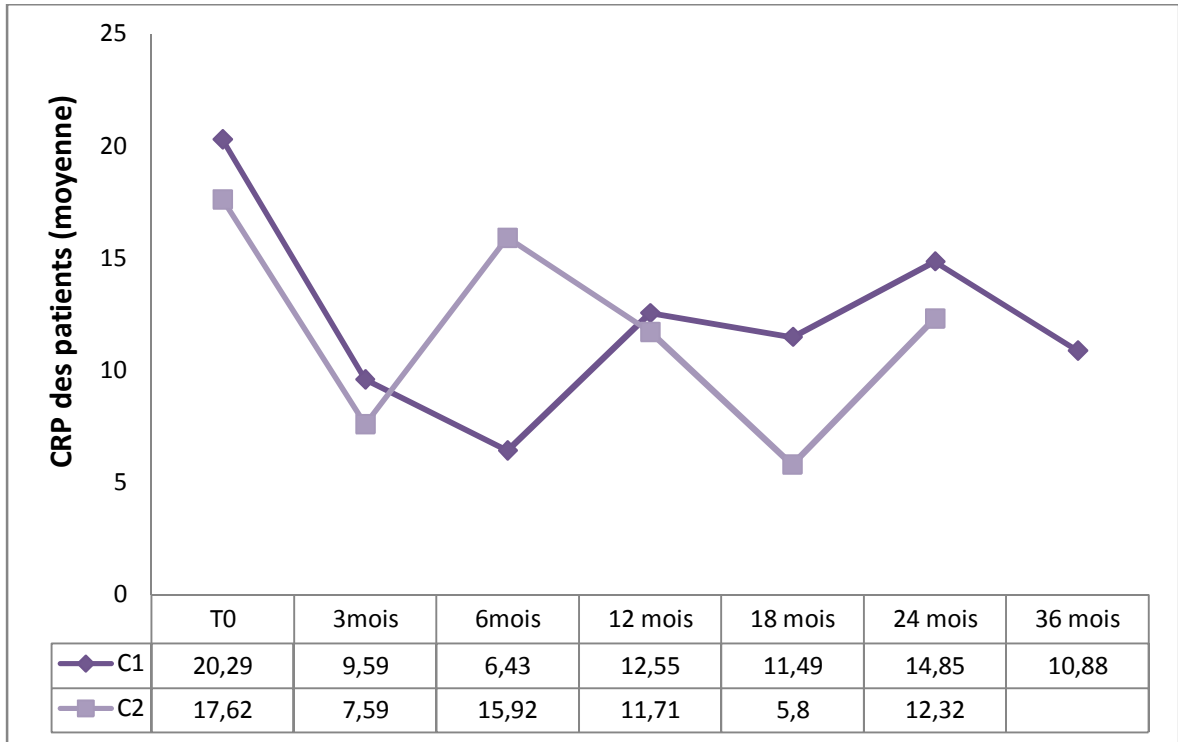


Figure 33: courbes montrant l'évolution de la moyenne de la CRP en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion)

c. Paramètres d'évaluations

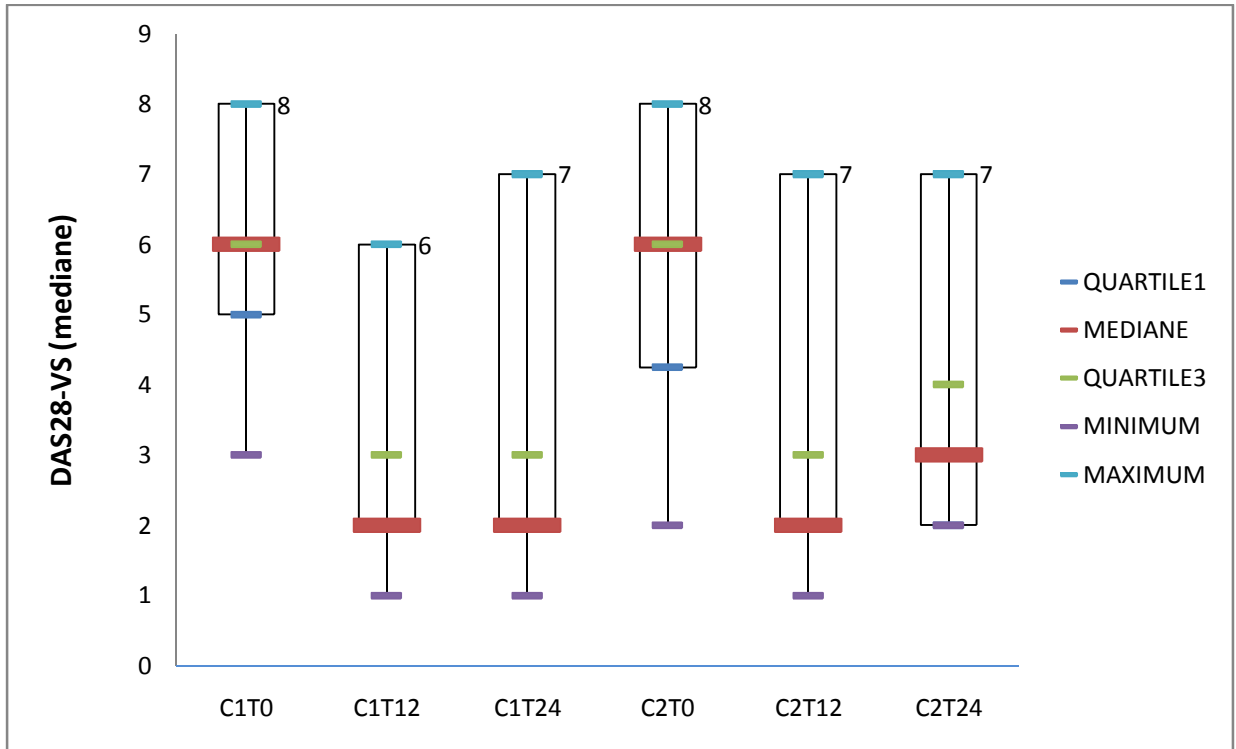


Figure 34 : Evolution du DAS28-VS (médiane) en fonction du temps (semaines) après les différents cycles du rituximab. C=cycle, T0 (avant la perfusion), T (temps en semaine). Par exemple C1T24 : 24 semaines après le premier cycle C1 du rituximab .



Figure 35 : courbes montrant l'évolution du DAS28 (moyenne) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion). A (activité de la PR). Activité sévère si DAS28 >5,1, activité modérée si DAS28 >3,2 et ≤5,1, activité légère si DAS28 ≤ 3,2, rémission si DAS28 est <2,6.



Figure 36 : courbes montrant l'évolution du CDAI (moyenne) en fonction des différentes périodes de suivi après le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion). A (activité de la PR). Activité sévère si CDAI >22, activité modérée si CDAI >10 et ≤ 22, activité légère si CDAI ≤10, rémission si CDAI ≤ 2,8.



Figure 37 : courbes montrant l'évolution du SDAI (moyenne) en fonction des différentes périodes de suivi après respectivement le cycle 1 du rituximab (C1) et le cycle 2 (C2). T0 (avant la perfusion). A (activité de la PR). Activité sévère si SDAI > 26, activité modérée si SDAI >11 et ≤ 26, activité légère si SDAI ≤ 11, rémission si SDAI ≤ 3,3 .

II.TOLÉRANCE DU RITUXIMAB

L'incidence des effets indésirables observés pendant la perfusion a été de 0,053 durant le premier cycle du rituximab puis elle a diminué pour atteindre 0 durant les cycles restants où aucun EI n'a été rapporté.

L'incidence des effets indésirables à distance de la première perfusion du rituximab a été comme suit : 18 par 100 patient-année (EI) ; 0,3 par 100 P-A (EI grave), 2 par 100P-A (infection) et 0,9 par 100 P-A (infection grave).

Concernant le deuxième cycle du rituximab l'incidence des EI a été de : 3 par 100 P-A (EI), 2 par 100 P-A (infection) et 1 par 100 P-A (infection grave).

Durant le troisième cycle une seule patiente a rapporté un seul EI grave avec une incidence de 3,6 par 100 P-A (EI grave).

La seule patiente qui a nécessité une quatrième cure n'a présenté aucun EI ni pendant la perfusion ni à distance de cette dernière.

Les différents effets indésirables sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : effets indésirables observés pendant les perfusions du rituximab des quatre cycles.

	Symptômes	Effectif
Effets indésirables pendant la perfusion	Bronchospasme	2
	Dyspnée	2
	Rash cutané	1
	Hyperhémie conjonctivale	1

Tableau 6 : effets indésirables observés à distance
des perfusions du rituximab des quatre cycles.

Effets indésirables à distance des perfusions du rituximab	signes généraux	Effectif
		Asthénie
	Bouffée de chaleur	5
	Toux sèche	1
	Rash cutané	1
	Lipothymie	1
	Syndrome Sec	1
	Hyperphagie	1
	Diarrhée	4
	Polyurie nocturne et diurne	1
	Nausée, vomissement	2
	Vertige	7
	Hypersomnie	2
	Douleur abdominale	2
	Céphalée	5
	Fièvre nocturne	1
	Infections	
	Zona Intercostale	1
	Hépatite B	1
	Tuberculose du genou	1
	Abcès de la face interne du coude	1
	Arthrite septique du genou	1
	Infections broncho-pulmonaires	4
	Infection urinaire	3
	Signes neurologiques	
	Agueusie avec conservation du gout pour le sucré	1
	Signes gynécologiques	
	Métrorragie	1
	Signes ORL	
	Bourdonnement des oreilles	1
	Hypoacousie unilatérale	1
	Signes cardio-vasculaires	
	Tachycardie	1
	Dyspnée	3

III. RECAPITULATION DES RÉSULTATS

Tableau 7 : résumé des résultats (volet efficacité) de notre étude exprimés en pourcentage.

Notre étude						
Cycles du rituximab			Cycle1		Cycle2	
Efficacité	Temps		6 Mois	12 Mois	6 Mois	12 Mois
	DAS28	REM	67	45	39	29
		AL	13	16	17	21
		AM	16	30	27	25
		AS	4	9	17	25
	EULAR	Bonne	75	54	50	46
		Modérée	17	28	33	25
		non	8	18	17	29
	CDAI	REM	67	43	52	42
		AL	20	32	35	29
		AM	8	20	0	8
		AS	5	5	13	21
	SDAI	REM	19	14	9	13
		AL	49	35	43	29
		AM	24	28	26	29
		AS	8	23	22	29
	ACR	20	67	56	52	37
		50	55	42	35	12
		70	38	30	22	12
		90	16	5	0	0

REM (rémission), AL (activité légère), AM (activité modérée), AS (activité sévère).

Tableau 8: résumé des résultats (volet tolérance) de notre étude.

	Pendant la perfusion (Incidence/cycle)		C1	C2	C3	C4
			0,053	-	-	-
EI	A distance de la perfusion (100 PA)	TEI	18	3	3,6	-
		EIS	0,3	-	3,6	-
		I	2	2	-	-
		IG	0,9	1	-	-

C (cycle), EI (effet indésirable), TEI (tous les effets indésirables), EIS (effets indésirables sérieux), I (infections), IG (infections graves). 100P-A (100 patient année).

Discussion

Actuellement le rhumatologue dispose d'une panoplie de traitements biologiques pour prendre en charge une polyarthrite insuffisamment contrôlée par les traitements de fond classiques. Le rituximab fait partie de ce grand choix thérapeutique indiqué dans les autres pays après échec d'un anti-TNF α . Au Maroc il est utilisé en première intention après échec des DMARDs classiques et ce pour trois raisons : son coût moins élevé que les autres biothérapies, son protocole pratique en deux perfusions séparées de 15 jours et sa moindre implication dans la réactivation de la tuberculose par rapport aux anti-TNF α (alors que nous sommes un pays d'endémie tuberculeuse).

I. LES RÉSULTATS DE NOTRE ÉTUDE

Les résultats (cycle1) obtenus selon la réponse ACR sont :

- 67 % pour l'ACR20;
- 55 % pour l'ACR50;
- 38 % pour l'ACR70;
- 16 % pour l'ACR90,

une rémission complète DAS28-VS a été observée dans 67 % à 6 mois et dans 45 % à un an. Une réponse EULAR (bonne et modérée) à 6 mois a été de 92%. Le DAS28-VS, le CDAI, le SDAI s'est amélioré au fil du temps passant en moyenne respectivement de 5,45 - 28,37 - 48,68 à T0 (avant la perfusion) à 2,49 - 4,7 - 11,13 à 6mois.

Après le retraitement une bonne réponse a également été observée.

Le rituximab a été globalement très bien toléré.

II. ETUDES OU LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN PREMIÈRE INTENTION

Etude phase IIa

Une étude randomisée comparant l'effet du rituximab à un placebo chez les patients ayant une PR résistante au méthotrexate a inclus 161 patients, répartis en 4 groupes : le groupe A (poursuite du méthotrexate seul), le groupe B [rituximab seul (1g×2 à J1 et j15)], le groupe C [rituximab seul (1g×2 à J1 et j15) et cyclophosphamide (2×750mg)], le groupe D (rituximab associé à la poursuite du méthotrexate). Des réponses ACR20, ACR50, ACR70 ont été respectivement de 73%, 43%, 23% à 6 mois dans le groupe D [26] [27].

Etude de L. Gutierrez-Gonzalez et al

C'est une étude prospective longitudinale qui avait comme objectif la comparaison de l'efficacité du rituximab chez un groupe naïf aux anti-TNF α (n=13) et un groupe qui a présenté un échec aux anti-TNF α (n=12). Les deux groupes ont reçu 1g du rituximab à 15 jours d'intervalle. Le DAS28 s'est amélioré en moyenne de 4,93 à 1,25 à 6 mois dans le premier groupe (naïf aux anti-TNF α) et de 3,78 à 2,15 à 6 mois dans le deuxième groupe [28].

Etude DANCER

C'est une étude randomisée en double aveugle évaluant de façon concomitante deux doses de rituximab et deux modalités d'administration des corticostéroïdes. 465 patients ont été inclus et randomisés en neuf bras selon une configuration 3x3 : 3 bras rituximab (placebo, 500 mg ou 1000 mg) en perfusion aux jours 1 et 15 croisés avec 3 bras glucocorticoïdes (placebo 200 mg de méthylprednisolone IV ou 200 mg IV + 60 mg puis 30 mg/jour de prednisone per os). Des réponses ACR20, ACR50, ACR70 dans respectivement 54%, 34%, 20% ont été obtenues dans le groupe traité par 1g du rituximab à 24 semaines [29][26].

Etude de P. Xanthouli et al

C'est une étude rétrospective qui avait pour but de démontrer que le rituximab pourrait être une alternative thérapeutique aux patients ayant un haut risque infectieux. 185 patients ont été étudiés, 16 patients seulement n'ont jamais reçu de biothérapie parce qu'ils étaient à haut risque infectieux. Le protocole suivi par le centre était deux perfusions de 1g du rituximab à 15jours d'intervalle. Les résultats de cette étude ont tenu compte juste des 16 patients natifs aux biothérapies. Le taux des infections graves a été de 9,5 100P-A[30].

Tableau 9 : résultat des études où le rituximab a été utilisé en première intention.

Etudes Première Intention		E. L. G-G et al*		E. Ila	E.Dancer IIb	E. P. Xanthouli et al
Traitement et Effectif		RTX 1g à 15j d'intervalle N=13		RTX 1g à 15j d'intervalle MTX RTX RTX+MTX RTX+cyclo N=161	RTX 1g/500mg à 15j d'intervalle (MTX+RTX"500"), (MTX+RTX"1g") N=465 patients	RTX 1g a 15j d'intervalle N=16 (patients ayant un risque infectieux élevé)
Efficacité	Temps	T0	6mois	6mois	6mois	-
	DAS28 (moyenne)	4,93	1,25	-	-	-
	ACR20	-	-	73,00%	54,00	-
	ACR50	-	-	43,00%	34,00	-
	ACR70	-	-	23,00%	20,00	-
EI (incidence)	EI pendant perfusion	-	-	33	-	-
	TEF	-	-	85	-	-
	EIS	-	-	8	-	-
	I	-	-	-	-	-
	IG	-	-	0	-	-
	IG (en 100P-A)	-	-	-	-	9,50

E (étude), * (L. Gutierrez-Gonzalez et al), EI (effet indésirable), RTX (rituximab), MTX (méthotrexate), TEI (tous les effets indésirables), EIS (effets indésirables sérieux), I (infections), IG (infections graves). 100P-A (100 patient-année).

III. ÉTUDES OÙ LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN DEUXIÈME INTENTION

Etude REFLEX phase III

L'étude REFLEX avait pour but de comparer l'efficacité du rituximab par rapport aux anti-TNF α . Elle a porté sur 520 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Ces derniers avaient présenté antérieurement une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF α . C'est une étude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo ou les patients ont reçu deux perfusions de rituximab (1g) à deux semaines d'intervalle ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de méthotrexate. Des réponses ACR20, ACR50, ACR70 ont été obtenus respectivement chez 51%, 27%, 12% à 6mois [31] [32].

Etude post-REFLEX

C'est une étude observationnelle qui a duré 5 ans évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab après les différents retraitements (après l'étude REFLEX). (Les résultats sont exprimés dans le tableau (10) [33].

Etude réalisée par w. Rigby et al

C'est une étude qui avait pour but d'évaluer la tolérance du rituximab chez des patients (n=176) ayant une polyarthrite rhumatoïde active et qui ont présenté un échec à ≥ 1 traitement biologique. Le protocole suivi a été une perfusion de 1g du rituximab à 15 jours d'intervalle.

Sur le plan efficacité (cycle1) les réponses ACR20, ACR50, ACR70 ont été respectivement de 30,7%; 10,2%; 5,10% à 6 mois et de 48,90 %; 22,70%; 9,10 % à 12. Une rémission DAS28 a été obtenue dans 6,40 % à 6mois et dans 7% à 12 mois. La réponse EULAR (bonne + modérée) a été de 43% à 6mois et de 62 % à 12 mois.

Sur le plan tolérance l'incidence des EI a été de : 625 ,7 par 100P-A (effet indésirable), 22,7 par 100P-A (EI sérieux), 147,70 par 100P-A (infection), 2,7 100P-A (infections grave). Ces taux ont baissé après le retraitement (voir tableau 10).

Les effets indésirables liés à la perfusion ont été de 153 EI dans la première cure et de 70 EI dans le retraitement [34].

Tableau 10: résultat des études où le rituximab a été utilisé en deuxième intention.

Etudes 2eme intention		<i>E. post-REFLEX</i>					<i>E. REFLEX III</i>	<i>E. w. Rigby et al</i>			
Traitement et effectif		N= C1(480),C2(317),C3(259),C4(195), C5(122).					1g à 15j d'intervalle MTX+RTX placebo N=520	1g à 15j d'intervalle echec d'un traitement bio et/ou non bio (Classic, AntiTNF, Abatacept) N=176 N=147(retraitement)			
Efficacité	Cycles/ Temps	T0	C1	C2	C3	C4	C5	T=6mois	-	C1(6M)	C1(12M)
	Moyenne DAS28	6,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DAS28 AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DAS28 AM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DAS28 AL	-	16,90	26,50	35,30	31,20	28,90	-	-	11,70	22,10
	DAS28 REM	-	8,70	14,20	18,30	19,10	13,30	-	-	6,40	7,00
	EULAR (bonne+modérée)	-	77,20	89,50	88,90	91,70	84,40	-	-	43,20	62,00
	ACR20	-	62,00	72,20	72,40	65,80	70,30	51,00	-	30,70	48,90
	ACR50	-	30,80	41,20	47,60	44,70	41,80	27,00	-	10,20	22,70
ACR70	-	13,00	19,40	26,20	24,20	22,00	12,00	-	5,10	9,10	
Effets Indésirables (100 P-A) / lié à la perf	Cycles / Temps	T0	A1	A2	A3	A4	A5	-	-	C1	retraitement
	TEI	-	477,85	331,45	302,18	282,73	257,55	-	-	625,70	505,80
	EIS	-	23,97	27,27	24,20	17,92	14,60	-	-	22,70	16,20
	I	-	118,98	92,96	94,14	83,19	87,22	-	-	147,40	116,70
	IG	-	6,91	7,44	5,31	3,38	3,37	-	-	2,70	1,60
	Ei pendant la perfusion	-	-	-	-	-	-	-	-	J0 J15	103,00 50,00

E (étude), C (cycle), A (année), REM (rémission), AL (activité légère), AM (activité modérée), AS (activité sévère). EI (effet indésirable), TEI (tous les effets indésirables), EIS (effets indésirables sérieux), I (infections), IG (infections graves). 100P-A (100 patient-année).

IV. ÉTUDES OU LE RITUXIMAB A ÉTÉ UTILISÉ EN 1ERE, 2EME, 3EME INTENTION

Etude MIRA [Mabthera in rheumatoid arthritis (belgique)]

C'est une cohorte qui a commencée en novembre 2006 et qui a comme objectif l'évaluation de l'efficacité et la tolérance du rituximab dans les retraitements. 401 patients ont été étudiés, ces derniers ont reçu antérieurement 0 ou 1 ou ≥ 2 traitement biologique. Le protocole suivi a été de 1g du rituximab à 15jours d'intervalle. Trois cycles du rituximab ont été étudiés. Les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau 11[35].

Etude de R. Vollenhoven et al (suède)

C'est une étude qui avait pour but d'évaluer la tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde à long terme. 3194 patients ont été étudiés, ces derniers ont reçu 17 cures du rituximab sur 9,5 années. Le protocole suivi a été une perfusion de 500mg ou 1g du rituximab à 15 jours d'intervalle. L'étude a inclue des patients qui n'ont jamais reçu du MTX, qui avaient une réponse inadéquate aux DMARDs classiques ou aux anti-TNF α ou aux autres traitements biologiques. Les résultats sont détaillés dans le tableau 12 [36].

Tableau 11 : les résultats de l'étude MIRA.

Etude MIRA		Cycle 1				Cycle 2			Cycle 3		
Traitement et Effectif		1g à 15j d'intervalle Patients ayant reçu 0 ou 1 ou 2 ou >2 TTT biologique n=401				n=224			n=104		
Efficacité	Temps	T0	16 Sem.	6 Mois	48 Sem.	T0	16 Sem.	6 Mois	T0	16 Sem.	6 Mois
	Moyenne DAS28	6,00	4,20	-	4,00	-	-	-	-	-	-
	DAS28 AS	81,00%	22,00%	80,00%	-	57,00%	14,00%	68,00%	-	-	-
	DAS28 AM	-	55,00%	-	-	-	58,00%	-	-	-	-
	DAS28 (REM +AL)	-	23,00%	-	-	-	28,00%	-	-	-	-
	Réponse EULAR (Bonne+modérée)	-	82,00%	-	-	-	-	-	-	-	-
Réponse EULAR (semaine 16) en fonction du nombre d'anti-TNF α antérieurement pris.	N° ANTI-TNF	1anti-TNF α (n=99)				2anti-TNF α (n=72)			3anti-TNF α (n=31)		
	Non	13,10%				18,10%			32,30%		
	Modérée	59,60%				58,30%			51,60%		
	Bonne	27,30%				23,60%			16,10%		

TTT (traitement), n (effectif), Sem (semaine), REM (rémission), AL (activité légère), AM (activité modérée), AS (activité sévère).

Tableau 12: les résultats de l'étude R. Vollenhoven et al (suède).

Etude R. Vollenhoven et al		
Traitement	(1g / 500mg RTX) + MTX Réponse inadéquate (DMARDS, anti-TNF α , TTT bio)	
Effectif	Tout les patients n=3194	Patients suivis >5 ans n=627
TEI/100 P-A	263,1	254,12
EIS/100 P-A	14,4	14,3
I/100 P-A	81,64	75,41
IG/100P-A	3,94	3,26

TTT bio (traitement biologique), EI (effet indésirable), TEI (tous les effets indésirables), EIS (effets indésirables sérieux), I (infections), IG (infections graves). 100P-A (100 patient- année).

V. DISCUSSION

Dans notre étude nous avons obtenu des résultats séduisants en se comparant aux autres études (voir tableau 13 et 14) sur les deux volets efficacité et tolérance, seulement deux échappements thérapeutiques ont été observés durant les deux cycles.

Sur le volet tolérance nous pouvons constater que le rituximab est très bien toléré sauf chez certains patients. Dans notre étude nous avons eu deux effets graves, une agueusie et une hypoacousie, et quatre infections graves. Par conséquent le rituximab pourrait être une bonne alternative aux pays d'endémie tuberculeuse et aussi pour les patients à haut risque infectieux. Un autre avantage est son cout moins élevé que les autres biothérapies en considérant qu'une grande partie de nos patients ne possèdent pas d'assurance sanitaire. Un autre facteur pourrait plaider au choix du rituximab en première intention dans notre pays : c'est son protocole pratique en deux perfusions pour les patients qui ont des difficultés géographiques pour accéder aux différents soins et par conséquent on pourrait leur faciliter l'observance thérapeutique.

Tableau 13: comparaison entre la présente étude (cycle1) et les autres études sus citées.

		CYCLE 1 (6mois)									
		ACR20	ACR50	ACR70	ACR90	moy DAS28	DAS28 Rem	EULAR (bonne+mod)			
Efficacité	Notre etude	67%	55%	38%	16%	2,49	67%	92%			
	E. Ila	73%	43%	23%	0%	-	-	-			
	E. L. G-G et al	-	-	-	-	1,25	-	-			
	E. REFLEX III	51%	27%	12%	0%	-	-	-			
	E. post REFELX	62%	30,80%	13%	0%	-	8,70%	77,20%			
	E. dancier IIb	54%	34%	20%	0%	-	-	-			
	E. w. Rigby et al	30,70%	10,20%	5,10%	0%	-	6,40%	43,20%			
	E. MIRA	-	-	-	-	-	-	82%			
Tolérance											
Tolérance		EI pendant la perfusion	TEI		EIS		I		IG		
			Incidence	100P-A	Incidence	100P-A	Incidence	100P-A	Incidence	100P-A	
		Notre étude	6	55	18	0,8	0,3	5,2	2	2,63	0,9
		E. Ila	33	85	-	8	-	-	-	0	-
		E. P. Xanthouli	-	-	-	-	-	-	-	-	9,5
		E. post REFLEX	-	477,85		23,97		118,98		6,91	
	E. w. Rigby et al	153	625,7		22,7		147,4		2,7		

E (étude), moy (moyenne), Rem (rémission), mod (modérée). EI (effet indésirable), TEI (tous les effets indésirables), EIS (effets indésirables sérieux), I (infections), IG (infections graves). 100P-A (100 patient- année).

Tableau 14: comparaison entre la présente étude (cycle2) et les autres études sus citées.

Efficacité	Cycle 2 (6mois)					
	Paramètres d'évaluation	ACR20	ACR50	ACR70	Rémission selon le DAS28	R. EULAR (bonne+modérée)
	Notre etude	52%	35%	22%	39%	83%
E. post-REFELEX	72,20%	41%	19,40%	14,20%	89,50%	

E (étude), Rem (rémission), R (réponse).

Conclusion

Le rituximab est une modalité thérapeutique très intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la PR. Ses avantages sont multiples : efficacité et tolérance démontrées par notre étude et des études à l'échelle internationale sur des PR réfractaires aux traitements classiques, utilisation très pratique (2 perfusions à 15 jours d'intervalle avec une efficacité prolongée), son coût est relativement moins élevé en comparaison avec les autres biothérapies (le coût annuel représente entre 30 et 50% celui des autres biothérapies et notamment les anti-TNF α) et sa moindre implication dans la réactivation de la tuberculose par rapport aux anti-TNF α (alors que nous sommes un pays d'endémie tuberculeuse).

La posologie recommandée actuellement est de 1g en 2 perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Il est à noter que dans plusieurs études, la différence entre 500 mg x2 et 1g x 2 est minime (voire nulle dans certaines études) poussant certains auteurs à proposer la moitié de la dose en cas de problèmes financiers [28].

L'efficacité est progressive et ne se juge qu'entre le 4ème et le 6ème mois. Pour envisager de réadministrer une cure (2 perfusions) de rituximab à un patient préalablement traité, il faut que celui-ci ait répondu à la première cure de rituximab et que la tolérance soit satisfaisante. Il n'est pas recommandé de retraiter les patients moins de 6 mois après la cure précédente, compte tenu de la déplétion lymphocytaire B prolongée induite par chaque cure.

En conclusion le rituximab est une biothérapie efficace et bien tolérée dans la polyarthrite rhumatoïde après échec des DMARDs classiques.

Résumés

RESUME

Titre: Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde : Expérience du service de rhumatologie (HMIMV)

Auteur: Jihane SAIDI

Mots clés: Rituximab– Anti-CD20– Polyarthrite rhumatoïde – Efficacité – Tolérance.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 des LB. Au Maroc il est utilisé en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde après échec d'un traitement de fond classique non biologique et ce pour trois raisons : son coût moins élevé que les autres biothérapies, son protocole pratique en deux perfusions séparées de 15 jours et sa moindre implication dans la réactivation de la tuberculose par rapport aux anti-TNF α (alors que nous sommes un pays d'endémie tuberculeuse).

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde après échec des DMARDS classiques, nous avons effectué une étude rétrospective observationnelle chez des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde au service de rhumatologie à l'hôpital militaire de Rabat.

Nous avons pu étudier 114 patients qui ont reçu une première cure du rituximab, 48 patients qui ont nécessité une deuxième cure et 14 patients qui ont eu une troisième cure. Une seule patiente a bénéficié d'une quatrième cure.

Nos patients ont été évalués par différents paramètres : les critères ACR, le DAS28-VS, la réponse EULAR, le CDAI et le SDAI sur une période de trois ans à distance de la première cure, deux ans pour les cures restantes.

Après la première cure nous avons obtenu un taux de réponse ACR20 à 67%, ACR50 à 55%, ACR70% à 38%, ACR90 à 16%. Une rémission complète DAS28-VS a été observée dans 67 % à 6 mois, 45 % à un an. Après le retraitement nous avons obtenu une bonne réponse thérapeutique.

Les effets secondaires étaient observés dans 55%, 6%, 7,1% respectivement après la première, deuxième et la troisième cure.

En conclusion le rituximab est une biothérapie efficace et bien tolérée dans la polyarthrite rhumatoïde après échec des DMARDS classiques.

SUMMARY

Title: rituximab in rheumatoid arthritis: experience of Rheumatology department (HMIMV)

Done by: Saidi jihane

Keywords: rituximab, anti-CD20, rheumatoid arthritis, efficacy, safety.

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 molecule of B lymphocytes. In Morocco it's used as first-line for rheumatoid arthritis after the failure of conventional non-biological disease-modifying treatments, this is mainly due to three reasons: lower cost compared to other biologics, practical protocol of two infusions separated by 15 days, reduced involvement in tuberculosis reactivation in comparison to anti-TNF α (as we are an endemic tuberculosis country).

In order to evaluate the efficacy and safety of rituximab for rheumatoid arthritis after the failure of conventional DMARDs, we conducted a retrospective observational study on patients treated for rheumatoid arthritis at the Rheumatology department of Rabat's military hospital.

The study took place on 114 patients who received a first course of rituximab, of whom 48 patients required a second course, then 14 patients had a third course and one patient received a fourth course.

Our patients were evaluated based on different parameters: ACR, DAS28-ESR, EULAR response, CDAI and SDAI over a period of three years after the first course, and two years for the continuing courses.

After the first course, we obtained ACR response rates of 67%, 55%, 38%, and 16% respectively for ACR20, ACR50, ACR 70 and ACR90. A complete DAS28-VS remission was observed in 67% after 6 months, in 45% after one year. We had noticed a good therapeutic response after retraitsments.

Side effects were observed in 55% - 6 % - 7.1% respectively after the first, second and third courses.

In conclusion, rituximab is an effective and well tolerated biotherapy for rheumatoid arthritis after the failure of conventional DMARDs.

ملخص

العنوان : الريتوكسيماب في التهاب المفاصل الريماتويدي: تجربة مصلحة الأمراض الرثية (المستشفى العسكري بالرباط).

من طرق : جهان السعيدي

الكلمات الأساسية : الريتوكسيماب – جسم مضاد جزيئة CD 20 – التهاب المفاصل الريماتويدي – الفعالية – الأعراض الجانبية.

الريتوكسيماب هو جسم مضاد أحادي النسلية موجه ضد الجزيئة CD 20 المتواجدة على سطح الخلايا اللمفاوية B. في المغرب يستعمل الريتوكسيماب كعلاج خط أولي وذلك لثلاثة أسباب : تكلفة أقل من العلاجات البيولوجية الأخرى، يرتكو له العملي وذلك عبر جرعتين منفصلتين ب 15 يوما وأخيرا ضعف تورطه في تنشيط داء السل خصوصا أن هذا الأخير متوطن في المغرب.

بهدف تقييم فعالية الريتوكسيماب والكشف عن أعراضه الجانبية وقدرة تحمله من طرف المرضى قمنا بدراسة رجعية وصفية عند مرضى يعانون من مرض التهاب الريماتويدي تم تتبعهم بالمستشفى العسكري بالرباط.

لقد قمنا بافتحاص ملف 114 مريض استفادوا من دورة واحدة من الريتوكسيماب، 48 منهم تلقوا دورة ثانية، 14 منهم تلقوا دورة ثالثة وأخيرا مريضة واحدة تلقت دورة رابعة.

تم تقييم مرضانا بعدة مؤشرات : استجابة من نوع ACR، EULAR، وأيضا المؤشر DAS28، CDAI وأخيرا SDAI وذلك عن بعد 3 سنوات من الدورة الأولى وستين من الدورات المتبقية.

لقد حصلنا في الشهر السادس بعد الدورة الأولى على استجابة ACR 20، ACR 50، ACR 70، ACR 90 على التوالي في 67%، 55%، 38% و 16%. بالنسبة لمؤشر DAS 28 تم الحصول على استجابة كاملة في 67% في الشهر السادس و 45% في العام الأول. بالنسبة للدورات المتبقية تم الحصول على استجابة جيدة.

لقد لوحظت أعراض جانبية في 55%، 6%، 1%، 7% على التوالي بعد الدورة الأولى، الثانية و الثالثة.

أخيرا يمكن الاستخلاص أن الريتوكسيماب علاج فعال في التهاب الريماتويدي بعد فشل الأدوية المعدلة لطبيعة المرض (DMARDs).

Bibliographie

- [1] Fakhouri F, Guerraoui H, Knebelmann B, Salomon R, Niaüd et P, Grunfeld J, Lesavre Ph. Le Rituximab dans les maladies auto-immunes: un nouvel espoir ? FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES – ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2004: 90-105.
- [2] Arnaud L, Haroche J, Piette J.C, Amoura Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? Presse Méd. 2009; 85: 749-60.
- [3] Teillaud J.L. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. Presse Méd. 2009; 38: 825–831.
- [4] Gennigens C, Collignon J, Jerusalem G, Rorive A, Sautois B. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hémato-oncologie Généralités. Rev Med Liège 2009; 64: 264-267.
- [5] <http://www.accessexcellence.org/RC/VL/GG/images/monoclonal.gif>
- [6] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/09/Hybridomtechnik.png/200px-Hybridomtechnik.png>
- [7] http://www.jle.com/e-docs/00/04/00/A2/texte_alt_055sl.jpg
- [8] Sailler L, Astudillo L, Arlet Ph. Le Rituximab (Mabthera): une avancée thérapeutique pour le traitement des maladies auto-immunes. Service de Médecine Interne, CHU Purpan.
- [9] El Khattabi L, Patey O, Breuil J, Hristea A. Je virus et leuco-encephalopathie MultiFocale progressive. Practica Terapeutică 2008; 3: 408-413.

- [10] Goulemot S, D'Enfert J. INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par rituximab (MabThera®) pour des maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde. *Ed. Roches* 2008.
- [11] Steenbergen V et al. *Arthritis and Rheum*, September 2013; 65: 2219-2232.
- [12] Sturrock R.D. Update on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Congress Series 1295 (2006): 1-83.*
- [13] Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, El Maghraoui A. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum* 2012; 19: 6-9.
- [14] <http://www.nature.com/nrd/journal/v6/n1/images/nrd2196-f1.jpg>
- [15] Posalski J, Weisman M. Articular and Periarticular Manifestations of Established Rheumatoid Arthritis in Rheumatoid Arthritis. Hochberg M.C, Sliman J.A, Smolen S.J, Weinblatt M.E, Weisman H.M. Ed Mosby Elsevier 2009; p 49-61.
- [16] Morel J, Combe B. Polyarthrite rhumatoïde. *Rev Prat*. 2006; 56(5): 553-62.
- [17] Turesson C, Matteson E. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis: Extra-Articular Manifestations Arthritis in Rheumatoid Arthritis. Hochberg M.C, Sliman J.A, Smolen S.J, Weinblatt M.E, Weisman H.M. Ed Mosby Elsevier 2009; p 62-67.

- [18] Aletaha D et al. ARD sept 2010 online first & Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-81.
- [19] Dewing A.K, Setter S.M, Slusher A.B. Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. NPHF 2012.
- [20] Mounach A, Ghozlani I, Rezqi A, EL Maghraoui A. Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum 2012; 20: 14-7.
- [21] Agarwal S. K et al. Biologic Agents In Rheumatoid Arthritis: An Update For Managed Care Professionals. J Manag Care Pharm. 2011;17(9-b): 14-18.
- [22] El Maghraoui A, Ghozlani I. La polyarthrite rhumatoïde: stratégie de prise en charge. Rev Mar Rhum 2012; 20: 23-4.
- [23] Bouaddi I, Badri D.E, Hassani A, Bahouque H, Rkain H, Allali F, Hajjaj-hassouni N. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum 2012; 19: 19-23.
- [24] <http://www.gp-training.net/rheum/das28jointform.jpg>
- [25] Groupe d'experts spécialisés dans la Polyarthrite Rhumatoïde (G.E.S.P.E.R), club rhumatisme et inflammation. Dossier Pratique. SOLEDAD - Réf. : 21052000 - 03/02.
- [26] Sibia J, Gottenberg J.E, Mariette X. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008; 75: 526-32.

- [27] Fleischmann R.M et al. Safety of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: Focus on Rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:265-280.
- [28] Gutierrez-Gonzalez et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis vs Anti-Tnf Therapy Failure. *The Open Rheumatology Journal* 2013: 81-86.
- [29] El Maghraoui A, Ghozlan I. Le rituximab: une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum* 2012; 20: 14-7.
- [30] Xanthouli P, Sailer S, Fiehn C. Rituximab (RTX) as an Alternative to TNF-Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis and High Risk of Severe Infections : A systematic Analysis of the Experience in One Center. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 286-89.
- [31] Singh A, Ghazvini P, Honeywell M, Treadwell P. Rituximab for the Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis. *New Information from Clinical Trials. P&T* 2006; 31(6): 321-343.
- [32] Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dunder Y, Proudlove C, Kennedy T, Moots R, Williamson P, Dickson R. Rituximab for the treatment of rheumatoid Arthritis. *Health Technology Assessment* 2009; 13: 23-29.

- [33] Keystone E.K, Cohen S.B, Kermer J.M, Dougados M, Loveless J.M, Chung C, Wong P, Lehane P.B, Tyrrell H. 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: 2238-2244.
- [34] Rigby, et al. Safety of Rituximab in Combination with Other Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Open-label Study. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40:599-604.
- [35] Vander Cruyssen et al. The Belgian MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: 1-7.
- [36] Vollenhoven R.F.V 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; 72:1496-1502.

Serment d'Hippocrate

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

الريتوكسيماب في التهاب المفاصل الريمثويدي:
تجربة مطحة الأمراض الرثية (المستشفى العسكري بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: جهان السعيدي

المزودة في: 02 دجبر 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الريتوكسيماب - جسم مضاد جزينة CD 20 - التهاب المفاصل الريمثويدي -
الفعالية - الأعراض الجانبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: أحمد بزة
مشرف	أستاذ في طب الأمراض الرثية السيد: عبد الله المغراوي
أعضاء	أستاذ في طب الأمراض الرثية السيدة: نادية إسماعيلي
	أستاذة في الأمراض الجلدية السيد: هشام هرموش
	أستاذ في الطب الباطني السيد: عبد الصادق الخطابي
	أستاذ في الطب الباطني السيد: لحسن أشملال
	أستاذ في طب الأمراض الرثية