



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

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



ANNEE : 2020

THESE N° : 87

**La synergie entre le traitement de fond conventionnel et la
biothérapie dans la prise en charge de la polyarthrite
rhumatoïde**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : ... /12/2020

PAR

Mr AYOUB LHEND

Né le 17/11/1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

MOTS CLES : Polyarthrite Rhumatoïde, traitement, biothérapie.

MEMBRES DU JURY :

Mr. Lmimouni Badre-Eddine

Professeur en parasitologie

Président

Mr. Bouchrik Mourad

Professeur en parasitologie et mycologie

Rapporteur

Mr. Sekkach Youssef

Professeur en médecine interne

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
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*
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. HACHI Hafid

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. KARBOUBI Lamya
 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 *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
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 GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLouFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

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 *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient en terme embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A la mémoire de ma grande mère

Aucun mot ne pourrait exprimer, l'estime et le respect que je vous porte. J'aurais tellement aimé que vous soyez là, le jour de ma soutenance. Puisses-tu reposer en paix. Je dédie cet évènement marquant de ma vie à la mémoire de ma grande mère disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un petit fils qui a toujours prié pour le salut et la paix de son âme. Puisse dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À mes parents

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et

ne jamais vous décevoir. Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

À ma femme

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement envers toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect.

À mon frère

Qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À mon grand-père maternel

Ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.

À ma grande mère paternelle

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes amis

qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

Et je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études et notamment ces années de thèse.

Remerciements

À notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur LMIMOUNI Badre Eddine, Professeur de parasitologie. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger et présider cette thèse. La vastité de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité mon admiration. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

À notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur BOUCHRIK Mourad, Professeur de parasitologie et mycologie, vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes. Je tiens à vous remercier pour votre patience, votre disponibilité et le temps que vous avez consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche et surtout vos judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Votre exigence m'a grandement stimulée. Veuillez trouver ici, cher professeur, le témoignage de ma profonde et sincère reconnaissance.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur SEKKACH Youssef, Professeur de médecine interne. J'ai été touchée par la bienveillance et la cordialité de votre accueil. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et je vous présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Abréviation

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PRFI : pays à revenu faible et intermédiaire

ETP : éducation thérapeutique du patient

AI : arthrite inflammatoire

AVQ : activités de la vie quotidienne

SIR : taux d'incidence standardisés

ILD : Maladie pulmonaire interstitielle

COX : cyclooxygénase

RANK : activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa-B

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

LT : lymphocyte T

HLA : antigènes des leucocytes humains

TCR : récepteur des cellules T

Th : lymphocyte T auxiliaire

TGF- β : facteur de croissance tumorale beta

IL : interleukine

IFN- γ : interféron gamma

CCL20 : Ligand 20 chimiokine (motif C-C)

FLS : synovites de type fibroblaste

LB : lymphocyte B

RF : facteurs rhumatoïdes

anti-CCP : anti-peptides cycliques citrullinés

MEA : manifestations extra-articulaires

ACR : l'American Collège of Rheumatology

EULAR : la Ligue européenne contre le rhumatisme

CRP : Protéine C-réactive

MCP : articulations métacarpo-phalangiennes

PIP : articulation inter phalangienne proximale

MTP : articulations métatarso-phalangienne
CRS : taux de sédimentation érythrocytaire
Abs : anticorps
DAS28 : Score d'activité de la maladie pour 28 articulations
SDAI : L'indice d'activité simple des maladies
CDAI : Indice d'activité des maladies cliniques
IRM : imagerie par résonance magnétique
IPP : articulation inter phalangienne proximale
HAQ : Questionnaire d'évaluation de la santé
TNF : facteurs de nécrose tumorale
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IL-1 : Interleukine 1
MTX : Méthotrexate
LEF : léflunomide
SSZ : sulfasalazine
DMARDcs : traitements de fond conventionnels synthétiques
DMARDb : Les traitements de fond par biothérapie
DMARDts : Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière
OMS : Organisation mondiale de la santé
PG : prostaglandine
IPP : inhibiteur de la pompe de proton
CI : contre indiqué
VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine
TGP : Glutamate-pyruvate-transaminase
TGO : aspartate amino transférase
ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
HDC : hydroxychloroquine
DHODH : dihydroorotate déshydrogénase
INF :infiximab
G6 PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
NFS : Numération Formule Sanguine
APS : antipaludéens de synthèse
EI : effet indésirable

AUR : auranofine

PA : principe actif

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

CTX/CP : Cyclophosphamide

CSA/Cyc/Cs : cyclosporine

JAK : Janus kinase

IGG : immunoglobulines de type G

IV : intra veineuse

VS : vitesse de sédimentation

ETN / ETA : étanercept

ADA : adalimumab

GLM : Golimumab

CP : certolizumab-pegol

HAQ-DI : questionnaire d'évaluation de la santé- Indice d'invalidité

PCS : résumé des composants physiques

SF36 : L'enquête abrégée sur la santé

ANA : anticorps antinucléaires

Anti-ADNdb : anticorps anti-ADN double brin

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

RTX : rituximab

ECR : essai contrôlé randomisé

TCZ : tocilizumab

SMR : société marocaine de rhumatologie

ALAT : alanine aminotransférases

ABT : Abatacept

HTA : hypertension artérielle

MCR : réponse clinique majeure

STAT : Transducteurs de signaux et activateurs de transcription

TCR : récepteur des cellules T

BCR : récepteur des lymphocytes B

NK : lymphocytes cytotoxiques naturels

FACIT-F : évaluation fonctionnelle de la thérapie des maladies chroniques - fatigue

MOS Sleep : étude des résultats médicaux sur le sommeil

MTX-IR : méthotrexate non répondant

Liste des figures

Figure 1: Main normale (gauche) comparée à une main avec déviation ulnaire.	4
Figure 2: Taux de mortalité par âge (pour 100 000 habitants) des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.	7
Figure 3: Incidence de l'insuffisance cardiaque congestive : PR versus non-PR.	8
Figure 4: Risques relatifs de tumeurs malignes globales chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale.	9
Figure 5: La physiopathologie de la PR. (Littlejohn and Monrad 2018).....	12
Figure 6: Symptômes extra-articulaires accompagnant la PR.	16
Figure 7: Distribution de l'atteinte articulaire dans la PR par rapport à l'arthrose.....	21
Figure 8: PR avec déformations osseuses et présence de nœuds de Heberden et Bouchard. ..	22
Figure 9: PR précoce, avec gonflement fusiforme des articulations PIP.	23
Figure 10 : PR avancé avec déviation cubitale, subluxation du MCP et atrophie des muscles interosseux. (Littlejohn and Monrad 2018).....	23
Figure 11: Algorithme de prise en charge de la PR.	29
Figure 12: Inhibition de la formation de polyamine et de lymphotoxine par le méthotrexate. 37	
Figure 13: Mécanisme d'action du léflunomide	43
Figure 14: Réponse au traitement selon les critères d'amélioration ACR20%, ACR50% et ACR70% chez les patients recevant l'étanercept en association avec la sulfasalazine (SSZ), l'hydroxychloroquine (HCQ) ou l'or à 24 semaines (A) et à 48 semaines (B).....	50
Figure 15: Mécanisme d'action des anti-TNF alpha.	62
Figure 16: PR précoce : progression radiologique. L'infliximab plus MTX réduit la progression des lésions articulaire dans la PR par rapport au MTX seul.....	66
Figure 17: Mécanisme d'action du rituximab.	82
Figure 18: Mécanisme d'action de l'Abatacept.	87
Figure 19: Inhibition des voies Janus kinases (JAK).	94
Figure 20: Attelle dynamique de correction utilisant un système de codes à piano monté sur gantelet en plate (<< Knuckle bender>> de Sterling bunnel).	103
Figure 21: Attelle de type Capener.	103
Figure 22: Orthèse de travail C barre.	104

Liste des tableaux

Tableau 1: L'établissement des différents facteurs étiologiques de la PR.	4
Tableau 2: Les facteurs environnementaux et autres associés au risque de polyarthrite rhumatoïde.	5
Tableau 3: Tableau représentant la différente classe d'antalgique selon leur puissance d'action.	30
Tableau 4: Les différents médicaments utilisé comme Co-analgésiques dans la prise en charge de la PR.	31
Tableau 5: Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.	34
Tableau 6: Tableau comparatif entre l'efficacité du léflunomide avec le méthotrexate et le sulfasalazine.	45
Tableau 7: Effet indésirable du sulfasalazine.	49
Tableau 8: Effet indésirable des Antipaludéen de synthèse.	52
Tableau 9: Les effets indésirable du cyclophosphamide.	56
Tableau 10: Présentation des biothérapies selon leurs cibles spécifiques.	61

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre 1 : généralités sur la polyarthrite rhumatoïde	3
1 Définition	3
2 Etiologies	4
3 Facteur de risque	5
4 Epidémiologie	5
4.1 Incidence et prévalence	5
4.2 Mortalité	6
5 Comorbidité dans la polyarthrite rhumatoïde	7
5.1 Maladies cardiovasculaires.....	7
5.2 Malignité.....	8
5.3 Les maladies pulmonaires	9
5.4 Infections	10
5.5 Ulcère gastro-intestinal.....	10
5.6 Anémie.....	10
5.7 Ostéopénie	10
6 Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	11
7 Manifestations extra-articulaires.....	13
7.1 Atteintes oculaires	14
7.2 Atteintes pleuropulmonaires.....	14
7.3 Atteintes cardiaques.....	14
7.4 Atteintes osseuses	14
7.5 Atteintes hématologiques	15
7.6 Atteintes neurologiques	15
7.7 Autres manifestation extra-articulaire (MEA).....	15
8 Diagnostic	16
8.1 Diagnostic positif.....	16
8.2 Autres outils de diagnostic	19
8.3 Diagnose différentiel	21
9 Evaluation et suivi de la PR.....	24
9.1 PR active.....	24
9.2 PR sévère	25

9.3	PR évolutive	25
9.4	PR grave	25
Chapitre 2 : prise en charge de la PR.....		26
1	Principes généraux et recommandations de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR).....	26
2	Traitements symptomatiques	30
2.1	Antalgiques.....	30
2.2	Médicaments Co-analgésiques	31
2.3	Antalgiques locaux	31
2.4	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	31
2.5	Corticoïdes.....	32
3	Traitements de fond	34
3.1	Traitements de fond conventionnels.....	35
3.1.1	Méthotrexate.....	35
3.1.1.1	Méthotrexate en Monothérapie.....	35
3.1.1.2	Méthotrexate en association.....	38
3.1.2	Léflunomide	43
3.1.2.1	Léflunomide en monothérapie	43
3.1.2.2	Léflunomide en association	46
3.1.3	Sulfasalazine.....	47
3.1.3.1	Sulfasalazine en monothérapie	47
3.1.3.2	Sulfasalazine en association.....	49
3.1.4	Antipaludéens de synthèse	51
3.1.4.1	Antipaludéen de synthèse en monothérapie.....	51
3.1.4.2	Antipaludéens de synthèse en association	53
3.1.5	Sels d'or injectables	53
3.1.5.1	Sels d'or injectables en monothérapie	53
3.1.5.2	Sels d'or injectables en association.....	55
3.1.6	Immunosuppresseurs.....	55
3.1.6.1	Cyclophosphamide.....	55
3.1.6.2	Ciclosporine	58
3.2	Biothérapie.....	61
3.2.1	Anti-TNF α	61
3.2.2	Infliximab	63
3.2.2.1	Infliximab en monothérapie.....	63
3.2.2.2	Infliximab en association	64

3.2.3	Étanercept.....	70
3.2.3.1	Étanercept en monothérapie.....	70
3.2.3.2	Étanercept en association.....	71
3.2.4	L’adalimumab	73
3.2.4.1	L’adalimumab en monothérapie	73
3.2.4.2	Adalimumab en association	74
3.2.5	Golimumab.....	75
3.2.5.1	Golimumab en monothérapie.....	75
3.2.5.2	Golimumab en association.....	77
3.2.6	Certolizumab-Pegol (CP)	77
3.2.6.1	Certolizumab-Pegol en monothérapie.....	77
3.2.6.2	Association Certolizumab-pegol et MTX.....	80
3.2.7	Surveillance clinique et biologique des traitements anti-TNF α	80
3.3	Autres traitements biologiques.	80
3.3.1	Rituximab	81
3.3.1.1	Monothérapie	81
3.3.1.2	Association du rituximab avec les DMARDcs	83
3.3.1.3	Rituximab en association avec d’autres biothérapies.	84
3.3.2	Tocilizumab.....	84
3.3.2.1	Tocilizumab en monothérapie.....	84
3.3.2.2	Association tocilizumab et le méthotrexate	86
3.3.3	Abatacept.....	87
3.3.3.1	Abatacept en monothérapie.....	87
3.3.3.2	Abatacept en association.....	88
3.3.4	Inhibiteur du récepteur de l’Interleukine-1 : Anakinra	90
3.3.4.1	Anakira en monothérapie	90
3.3.4.2	Anakira en association	91
3.3.5	Anti-Janus Kinase (Anti JAK)	93
3.3.5.1	Tofacitinib.....	95
3.3.5.2	Baricitinib	98
4	Place de la Chirurgie dans le traitement de la PR.....	101
5	Rééducation et éducation thérapeutique	101
5.1	Éducation du malade	101
5.2	Appareillages	102
5.3	Rééducation	104

Conclusion	105
Résumé	107

Introduction générale

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie inflammatoire systémique chronique la plus courante qui entraîne des lésions articulaires et une destruction osseuse avec une incapacité fonctionnelle à long terme et une mortalité accrue. La PR est un problème de santé publique mondial majeur, malgré sa faible prévalence, la PR est classée 42e maladie attribuable à l'incapacité mondiale la plus élevée en 2010. Les taux de prévalence et d'incidence normalisés selon l'âge sont généralement plus élevés, en particulier aux États-Unis et dans les pays d'Europe du Nord [1]. En effet, la PR est l'une des principales causes de morbidité chronique dans les pays à revenu élevé. L'apparition de la PR n'est pas la même dans le monde.

L'incidence de la PR montre une variabilité temporelle et géographique, probablement influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs études d'incidence et de prévalence de la PR ont été rapportées au cours des dernières décennies, suggérant une variation considérable de l'occurrence de la maladie entre les différentes populations. Il y a un manque d'informations sur le fardeau de cette maladie dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Contrairement à la croyance populaire, la PR ne se limite pas au monde développé ; il est de plus en plus répandu dans les PRFI. [2]. Cela pourrait être lié à un changement de mode de vie qui est devenu plus industrialisé. La prévalence mondiale globale de la PR est d'environ 0,5% à 1% avec une réduction visible du nord au sud et des zones urbaines aux zones rurales [3]. Ces estimations de prévalence représentent 3,16 (IC à 95%: 2,25–4,05%) millions d'hommes affectés et 14,87 (IC à 95%: 11,91–17,86%) millions de femmes affectées dans les PRFI en 2010 [2]. L'épidémiologie de la PR dans les populations arabes reste mal comprise. La prévalence de la PR est estimée à 0,16% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord [4]. Au Maroc, peu de données publiées sont disponibles sur la prévalence de la PR. Une étude marocaine a rapporté que la PR représente 38,5% des cas observés en rhumatologie [5]. Pour limiter l'évolution de la maladie et de soulager les symptômes, un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoce est nécessaire. La prise en charge thérapeutique repose sur une stratégie adaptée à chaque cas et nécessite une action concertée entre médecin généraliste et médecins spécialistes. [6].

La prise en charge thérapeutique de la PR comporte d'une part des traitements à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes) [7], d'autre part

des traitements dits de fond [8] scindé en deux groupe : traitements de fond classique et la biothérapie (bio médicaments), qui ont pour but de freiner l'évolution de la maladie, notamment la progression des lésions radiographiques. La biothérapie est le résultat de progrès considérable réalisé dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. On trouve dans cette classe thérapeutique les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), une des cytokines pivots du processus rhumatoïde. [9]

Ces progrès ont concerné aussi une meilleure connaissance des traitements de fond classique et donc une amélioration de leur utilisation. Il en résulte l'élaboration de stratégies de prise en charge qui ne cessent d'évoluer. Ces stratégies commencent à s'exprimer sous forme de recommandation ; cette relative standardisation est souhaitable pour assurer à chaque patient la meilleure prise en charge possible [6].

L'une de ses stratégies est l'association entre les traitements de fond et la biothérapie lorsque la monothérapie ne suffit pour atteindre une remît après 6 mois de traitement. Plusieurs études comme l'étude ATTRACT [10] a démontré l'efficacité clinique et structurale de l'infliximab associé au méthotrexate et l'étude ASPIRE [11] a démontré un ralentissement de la progression structurale de la maladie chez les patients traité par le méthotrexate infliximab en bithérapie.

Cette avancée thérapeutique permet aujourd'hui d'améliorer considérablement le pronostic de la PR et de réduire ses conséquences comme l'invalidité, la dépendance et l'incapacité professionnelle. Toutefois, la PR requiert une prise en charge globale, médicale, physique, psychologique et socioprofessionnelle, dans le but d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie des patients. Cette démarche pluridisciplinaire est la base de l'intérêt de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Elle se définit comme étant l'aide proposée aux patients ainsi qu'à leur famille, voire à leur entourage, dans le but d'obtenir et d'entretenir des connaissances sur leur maladie, les traitements qui lui sont associés, de collaborer aux soins, de prendre en charge leur état de santé et de préserver voire d'améliorer leur qualité de vie [12].

Chapitre 1 : généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

1 Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique qui est à présent considérée en grande partie comme une maladie des articulations (c.-à-d., arthrite inflammatoire [AI]), bien que plusieurs systèmes d'organes soient connus pour être également concernés, y compris les systèmes pulmonaire, cardiovasculaire, oculaire et cutané. [13].

La PR est caractérisée par une synovite chronique, dans laquelle le tissu pannus inflammatoire hautement cellulaire infiltre le cartilage, les ligaments et les tendons. Il en résulte une érosion du cartilage, une destruction progressive des os, une déstabilisation des ligaments et une altération du glissement des tendons qui contribuent à la raideur, à la douleur et finalement aux malformations articulaires [14].

La (PR) est générée par une réponse auto-immune dans laquelle le système immunitaire inné (cellules dendritiques, macrophages) présente des antigènes au système immunitaire adaptatif (cellules T, cellules B) lançant une cascade inflammatoire, qui favorise l'inflammation locale de la membrane synoviale (synovite) et entraîne la destruction du cartilage et des composants osseux des articulations. Au fil du temps, il existe une forte association entre le degré cumulé de synovite et le développement de la dégénérescence articulaire [15]. Les difformités dans les premiers PR non traités sont d'abord passivement corrigibles, mais peuvent avec le temps conduire à un mouvement limité, et enfin à des difformités fixes. Elle touche généralement les articulations de l'extrémité supérieure distale, et plus de 80 % des patients ont un dysfonctionnement des mains (Figure 1). L'inflammation des articulations et la déformation des articulations contribuent toutes les deux aux limitations de mouvement et provoquent un handicap entraînant des difficultés dans l'exécution des activités de la vie quotidienne (AVQ). Les symptômes dus à l'atteinte du poignet et de la main et aux limitations connexes de la fonction et de l'AVQ sont communs à la fois au début et à la fin de la PR [14].

Toutes les complications engendrées par la PR prouvent la nécessité et l'importance des soins spécialisés et l'évaluation rapide des patients par un rhumatologue [16].

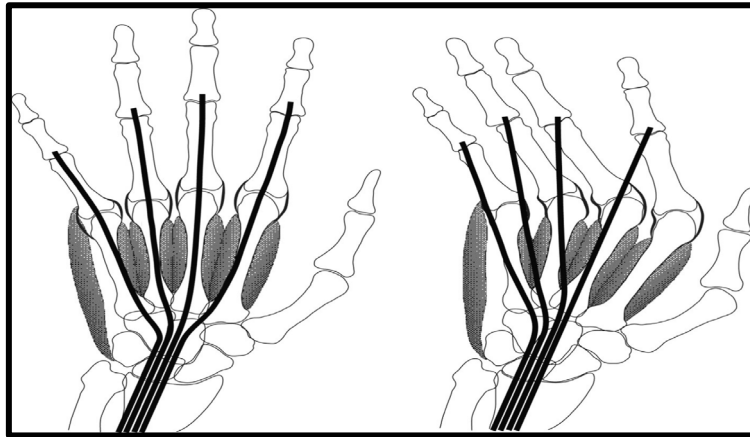


Figure 1: Main normale (gauche) comparée à une main avec déviation ulnaire.

[17]

2 Etiologies

La cause de la PR demeure mal comprise et considéré comme multifactorielle ; c'est une combinaison de facteur génétique, environnemental et stochastique [18].

Facteurs génétiques	-L'antigène leucocytaire humain-DR45 et DRB1 -Le gène STAT4 -Le locus CD40 -Les gènes ayant un seul polymorphisme nucléotidique (SNP) [19]
Facteurs environnementaux et tabagisme	-Le tabagisme -le contact avec la silice [20]
Agents infectieux	E coli, EBV, cytomégalovirus et Proteus. [21]
Microbiome gastro-intestinal	-E Coli -Proteus mirabilis -Klebsiella pneumonia. [21]

Tableau 1: L'établissement des différents facteurs étiologiques de la PR.

3 Facteur de risque

Le vieillissement, les antécédents familiaux de la maladie et le sexe féminin sont associés à un risque accru de PR, bien que l'écart entre les sexes soit moins important chez les patients plus âgés.

Augmentation du risque	Sexe féminin
	Exposition à la fumée de tabac
	Poussières professionnelles (silice)
	Air pollué
	Forte teneur en sodium
	Consommation des viandes rouges
	Obésité
Carence en vitamine D	
Diminution du risque	Consommation de poisson et d'acides gras oméga-3
	Consommation modérée d'alcool
	Alimentation saine

Tableau 2: Les facteurs environnementaux et autres associés au risque de polyarthrite rhumatoïde.

4 Epidémiologie

4.1 Incidence et prévalence

Une revue systématique de l'incidence et de la prévalence de la PR effectué en 2006 a révélé une variation substantielle de l'incidence et de la prévalence d'une étude à l'autre et d'une période à l'autre [22]. Ces données mettent en évidence le caractère dynamique de l'épidémiologie de

la PR. Une diminution substantielle de l'incidence de la PR au fil du temps, avec un passage à un âge d'apparition plus avancé, était un résultat constant dans plusieurs études. Il existe peu de données épidémiologiques sur les pays en cours de développement. [23].

Les données de Rochester (Minnesota, États-Unis) montrent que, bien que le taux d'incidence ait progressivement diminué au cours des quatre décennies d'étude (passant de 61,2 / 100 000 en 1955 à 1964 à 32,7 / 100 000 en 1985 à 1994) [24], des signes de tendance cyclique ont été observés au fil du temps. De plus, les données de la dernière décennie suggèrent que l'incidence de la PR (du moins chez les femmes) semble augmenter au fil des 4 dernières décennies [25].

Plusieurs études dans la littérature fournissent des estimations du nombre de personnes présentant une maladie actuelle (prévalence) dans une population définie. Malgré la limitation méthodologique de ces études, l'uniformité des taux de prévalence de la PR dans les populations développées est remarquable et elle représente environ 0,5% à 1% de la population adulte [26].

Au Maroc, l'incidence de la maladie n'a pas été clairement établie. La première publication relative à la polyarthrite rhumatoïde date des années 1960 [27]. Les études qui ont suivi ont rapporté des données relatives à la fréquence de la maladie et à ses particularités. Elles ont montré que les rhumatismes inflammatoires chroniques représentaient environ 21,5% des pathologies rhumatismales vues en rhumatologie, la PR correspondant à elle-seule, à 38,5% des cas. Elles ont également mis en évidence que la PR au Maroc débutait plus précocement et avait moins de manifestations extra-articulaires que les formes décrites en Europe [28].

4.2 Mortalité

La mortalité a été positivement associée à l'activité de la PR depuis 1953, bien que la communauté des médecins n'ait reconnu ce lien que ces dernières années. Au cours des 20 dernières années, les recherches sur la mortalité dans la PR ont pris de l'ampleur. Ces études ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de PR par rapport aux taux attendus dans la population générale [24] [29] [30]. Les taux de mortalité varient selon la méthode de diagnostic, la localisation géographique, les données démographiques, le plan de l'étude (cohorte de démarrage et communautaires), la rigueur du suivi et au statut de la maladie [31].

Des études de population examinant spécifiquement les tendances de la mortalité dans le temps ont déduit que l'excès de mortalité associé à la PR était resté constante au cours des deux ou trois dernières décennies [29]. Bien que certaines études basées sur les références aient signalé une amélioration au niveau de la survie, une revue critique a montré que ces observations sont probablement dues à un biais de sélection des références [31]. Des études récentes ont démontré que les patients atteints de PR n'avaient pas connu la même amélioration de survie que la population générale et que l'écart de mortalité entre les patients atteints de PR et les personnes non atteintes de PR s'était donc élargi [32]. Les raisons de cet écart de mortalité grandissant sont inconnues. Des données réalisées en 2008 [33] (Figure2) suggèrent une tendance à la hausse de mortalité associés à la PR dans les groupes de population les plus âgés.

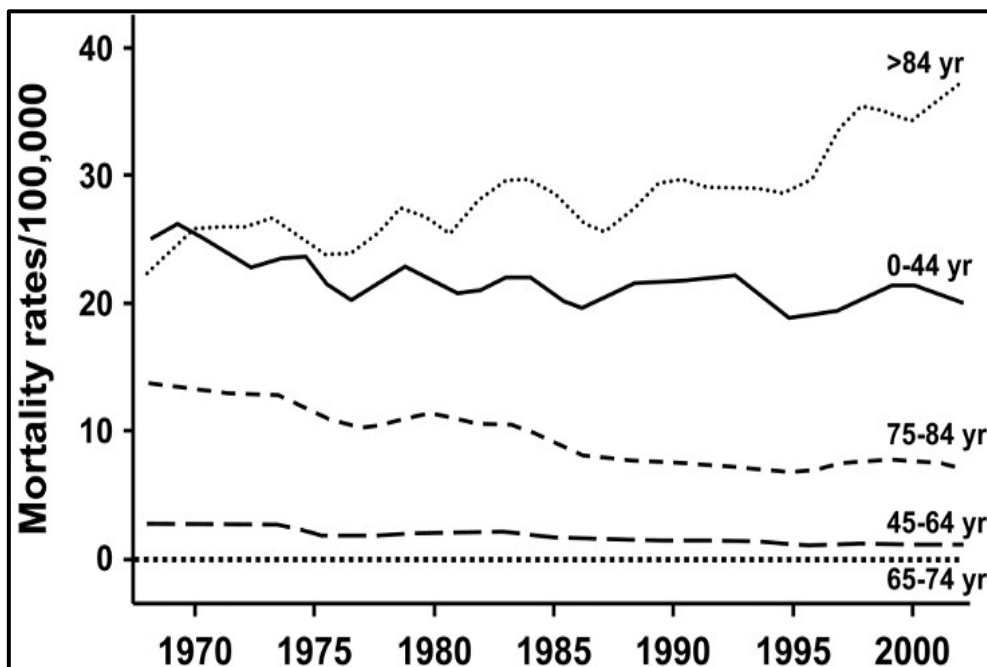


Figure 2: Taux de mortalité par âge (pour 100 000 habitants) des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.

5 Comorbidité dans la polyarthrite rhumatoïde

5.1 Maladies cardiovasculaires

De nombreux travaux récents ont démontré que la mortalité excessive chez les personnes atteintes de PR était largement attribuée aux maladies cardiovasculaires (Figure 3). Les

maladies cardiovasculaires les plus courantes sont la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque [34] [35].

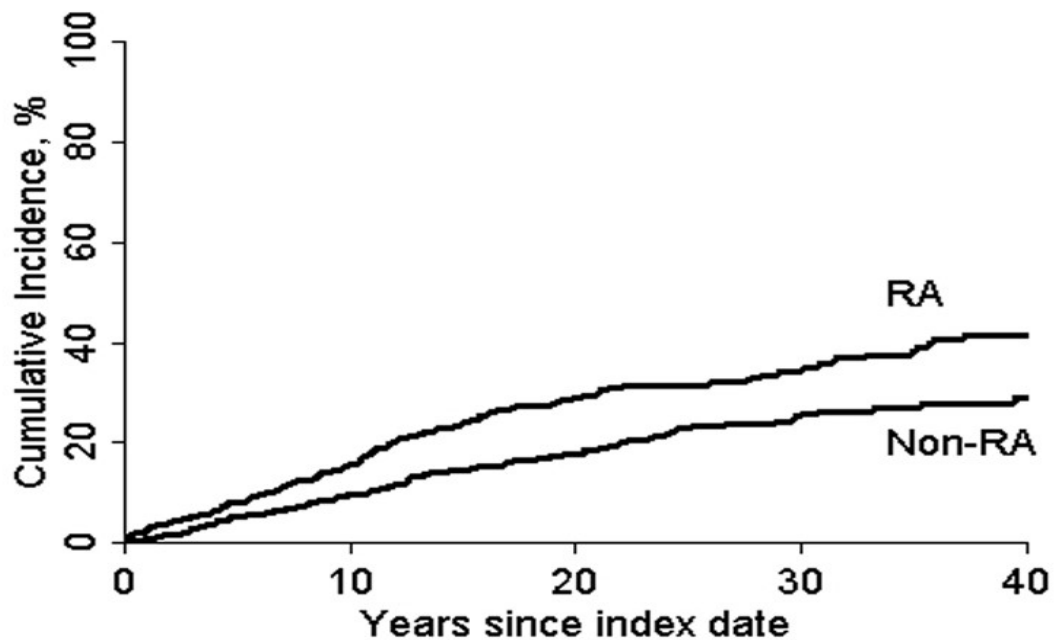


Figure 3: Incidence de l'insuffisance cardiaque congestive : PR versus non-PR.

Cette courbe présente une comparaison de l'incidence cumulative de l'insuffisance cardiaque congestive dans la cohorte de polyarthrite rhumatoïde (PR). [36]

5.2 Malignité

Le cancer est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints de PR après les maladies cardiovasculaires [37]. La figure 4 montre les taux d'incidence standardisés (SIR) de 13 études réalisées dans une méta-analyse [38]. Le SIR global de tumeur maligne liée au cancer non cutané dans la PR est estimé à 1,05 (IC à 95% = 1,01 à 1,09) [39].

5.4 Infections

Comme d'autres troubles inflammatoires, la PR est spécialement PR active semble augmenter le risque d'infections bactériennes, tuberculeuses, fongiques, opportunistes et virales [47]. L'utilisation de corticostéroïdes et, dans certaines études, d'un traitement anti-TNF, augmente le risque d'infection [48] [49].

5.5 Ulcère gastro-intestinal

Bien que le nombre de cas de PR augmente, rien n'indique à l'heure actuelle que les ulcères gastro-intestinaux sont dus à un processus spécifique de la PR, mais il a été démontré qu'ils sont dus à des traitements couramment utilisés dans la PR, notamment les AINS et la réduction des taux d'ulcération a été signalée avec la cyclooxygénase-2 (COX-2) et les agents prophylactiques gastro-intestinaux. [50] [51] [52].

5.6 Anémie

Le taux d'anémie est trois fois plus élevé chez les patients atteints de PR que dans la population générale [53].

5.7 Ostéopénie

L'ostéopénie est une conséquence de la PR résultante d'une activité physique limitée et d'un traitement par corticostéroïdes [54].

6 Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale et qui va se chroniciser. A l'état normal, la synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la capsule de l'articulation et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire chargé de lubrifier l'articulation [55]. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la membrane synoviale est le lieu d'une inflammation ; il s'agit d'une synovite. Elle sécrète en conséquence une quantité trop importante de liquide. Celui-ci s'accumule dans l'articulation qui gonfle et devient douloureuse [55, 56]. L'arthrite rhumatoïde associe l'épanchement articulaire à une prolifération anormale des cellules de la membrane synoviale, aboutissant à un épaissement de celle-ci (pannus synovial) [57]. Si l'inflammation de la membrane synoviale persiste, des conséquences non pas seulement sur les éléments de l'articulation (cartilage, os sous cartilage) mais aussi sur ceux qui l'entourent (ligaments, tendons) vont survenir et ceci se traduit par une destruction de l'os et le cartilage par le pannus synovial (figure 5) [58]. En absence de traitement et une prise en charge adapté et précoce, il s'en suit des dégâts de type érosions et chondrolyse à l'origine de déformations articulaires. On parle de polyarthrite puisque plusieurs articulations sont touchées [59].

De façon schématique, 3 phases peuvent être distinguées dans la physiopathologie de la PR [60] :

- Phase 1 : Phase de déclenchement impliquant surtout l'immunité innée avec les différents facteurs prédisposant.
- Phase 2 : Phase d'inflammation de la membrane synoviale impliquant plutôt l'immunité acquise.
- Phase 3 : Phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines, métalloprotéinases, RANK Ligand (impliqué dans la résorption osseuse), associée à une prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose.

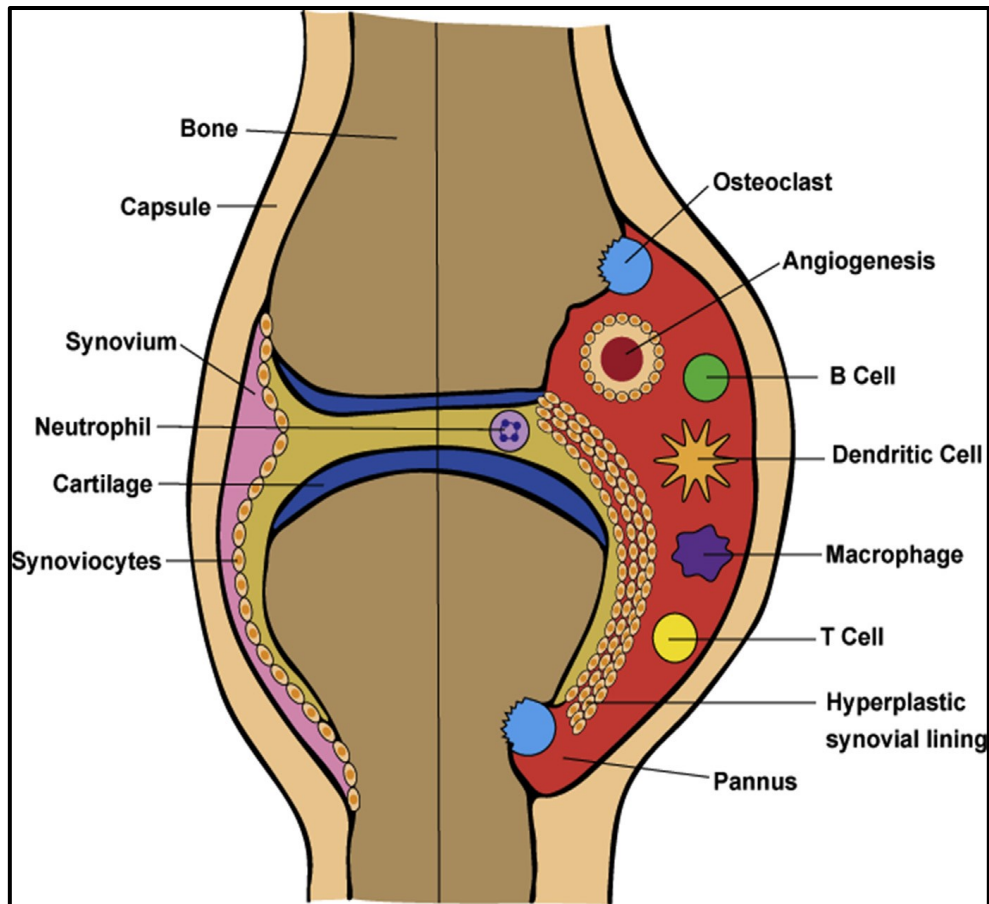


Figure 5: La physiopathologie de la PR. [58]

La réaction initiatrice du processus physiopathologique de la PR est celle qui se déroule entre la cellule présentatrice de l'antigène (CPA) et le lymphocyte T (LT) impliquant le complexe formé par la molécule antigénique des leucocytes humains (HLA) de classe II, le peptide antigénique et le récepteur des cellules T (TCR) [61, 62]. Les LT activés vont stimuler d'autres types cellulaires comme les macrophages et les lymphocytes et ainsi participer à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire [63]. L'activation des cellules T joue un rôle essentiel dans l'inflammation locale, et ceci par l'activation des cellules T auxiliaires naïves (Th) qui se différencient en 3 sous-populations (Th1, Th2 et Th17). Les cellules dendritiques et les macrophages sécrètent le facteur de croissance tumorale beta (TGF- β) et l'interleukines (IL) (IL-1B, IL-6, IL-21 et IL-23) [64]. Ces cytokines entraînent la différenciation des Th17 et inhibent la production des lymphocytes T régulateurs qui freinent la réponse immune lorsqu'ils lient par leur TCR certains peptides du soi modifiant ainsi l'équilibre homéostatique dans la synovie [64]. A leur tour, les cellules Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-21 et IL-22), l'interféron gamma (IFN- γ) et la chimiokine CCL20 [65]. L'IL-17 libéré

stimule les synovites de type fibroblaste (FLS) et les synovites de type macrophage pour réguler la production des cytokines inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et TNF- α par les monocytes. Ces cytokines stimulent d'avantage la différenciation des cellules Th17, et sont à l'origine d'érosions articulaire et des pertes osseuses [66, 67].

L'implication des lymphocytes B (LB) dans la présentation antigénique joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la PR. Des défauts dans les points de contrôle de tolérance des cellules B peuvent entraîner des cellules B auto-réactives qui agissent comme des cellules présentatrices d'antigène capables d'activer les cellules T [68]. Les cellules B activés au niveau de la membrane synoviale produisent certains auto-anticorps détectés au cours de la PR : les facteurs rhumatoïdes (RF) et les anti-peptides cycliques citrulliné (anti-CCP) [69]. Les cellules B peuvent également produire des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, IL-6 ou le TNF α . Au cours de la PR, on observe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (dont TNF α , IL-1, IL-6, IL-17) d'une part et les cytokines anti-inflammatoires (dont IL-1, IL-4, TNF α RS) d'autre part ; ce qui engendre l'émergence d'une auto-réactivité dans le temps [68]. Ces interactions entraînent une synovite, qui se manifeste cliniquement par des articulations chaudes, enflées et douloureuses, entraînant une déformation articulaire, une douleur chronique et des symptômes plus graves [70].

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent présenter plusieurs manifestations extra-articulaires car l'inflammation ne se limite pas aux articulations, mais elle affecte divers organes tels que le système cardiovasculaire, le système gastro-intestinal, le système pulmonaire, le métabolisme et les os.

7 Manifestations extra-articulaires

Même la classification de la PR comme une maladie articulaire inflammatoire des articulations synoviales symétriques, une atteinte extra-articulaire peut être signalé [71]. Les manifestations extra-articulaires (MEA) de la PR peuvent survenir à tout âge après l'apparition de la maladie, et leur présence est associée à une mortalité accrue. [72]. L'atteinte extra-articulaire des organes de la PR est plus fréquente chez les patients atteints d'une maladie active grave et/ou présentant une positivité du facteur rhumatoïde / anti-CCP Abs et / ou de la positivité HLA-DR4.

Les MEA incluent l'implication des systèmes cutané, oculaire, cardiaque, pulmonaire, rénal, nerveux et gastro-intestinal, ainsi que des tendons et les ligaments.

7.1 Atteintes oculaires

- La kérato-conjonctivite : C'est une inflammation de la cornée et de la conjonctive, caractérisée par des brûlures, des démangeaisons oculaires, une pression derrière les yeux ou une sensation de pilosité dans les yeux.
- La sclérite est un processus moins fréquent mais plus agressif qui se caractérise par une inflammation extrêmement douloureuse de la sclérotique [73] [74].

7.2 Atteintes pleuropulmonaires

- Les épanchements pleuraux qui sont défini comme des accumulations de liquide dans la cavité pleurale et sont visibles sur la radiographie thoracique systématique. Les patients atteints d'épanchement pleural peuvent être asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement.
- Des nodules pulmonaires peuvent également être trouvés chez les patients atteints de PR. Le pronostic des nodules pulmonaires rhumatoïdes est généralement bon, mais une surveillance d'un potentiel néoplasme est justifié, en particulier chez les patients fumeur [75].
- La pneumopathie interstitielle (ILD) est considéré la forme la plus grave dans les atteintes pulmonaires dans la PR. Le risque de développer une pneumopathie interstitielle est plus élevé chez les patients de sexe masculin, plus âgés au moment de l'apparition de la maladie et chez ceux présentant une maladie plus grave. En cas de suspicion dans le bon contexte clinique, le bilan comprend le test de la fonction pulmonaire, la tomodensitométrie à haute résolution et l'exclusion des processus infectieux ou malins avant de s'orienter vers un pneumologue [76].

7.3 Atteintes cardiaques

- L'athérosclérose est le principal risque cardiaque chez les patients atteint de PR. Des études ont signalé une morbidité cardiovasculaire accélérée chez les patients atteints de PR comparée aux témoins du même âge et du même sexe.
- Les patients atteints de PR couraient un risque accru de cardiopathie ischémique, de mort cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque [77] [78].

7.4 Atteintes osseuses

L'ostéoporose dans la PR est une conséquence d'une interaction de facteurs, notamment une inflammation systémique et locale [79], l'immobilisation du patient en raison de lésions articulaires et de douleurs, ainsi que l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes . Ceux-ci, en plus des facteurs de risque primaires d'ostéoporose, nécessitent une attention particulière et un dépistage par absorptiomètre à double énergie par rayons X et au maintien de la santé des os [80].

7.5 Atteintes hématologiques

Les anomalies hématologiques sont fréquentes dans la PR et la suppression de la moelle osseuse peut résulter à la fois de processus pathologiques et d'un traitement médical. Cliniquement, cela peut se présenter sous forme d'anémie, de leucopénie, de neutropénie, d'éosinophilie, de thrombocytopénie ou de thrombocytose. L'anémie liée à une maladie chronique est l'anomalie la plus courante. Elle peut se présenter de manière concomitante avec une anémie ferriprive et a tendance à s'atténuer avec un bon contrôle de la maladie [81].

7.6 Atteintes neurologiques

La mononévrite multiplex est une neuropathie asymétrique périphérique sensorielle et / ou motrice impliquant des lésions d'au moins 2 zones nerveuses distinctes. La mononévrite multiplexe est fréquente dans le diabète mais peut être observée dans les processus vasculitiques, tels que la PR [82].

7.7 Autres manifestation extra-articulaire (MEA)

La splénomégalie est un autre MEA de la PR qui peut se présenter sous forme de syndrome de Felty ou seul. Le syndrome de Felty est une caractéristique extra-articulaire grave de la PR et se caractérise par une triade d'arthrite, de splénomégalie et de neutropénie. Le risque de développer ce syndrome chez les patients atteints de PR est assez faible (moins de 1%) et il se développe généralement après un long processus de PR. Le traitement du syndrome de Felty est axé sur le traitement de la PR sous-jacente et la splénectomie est réservée à des situations spécifiques [83].

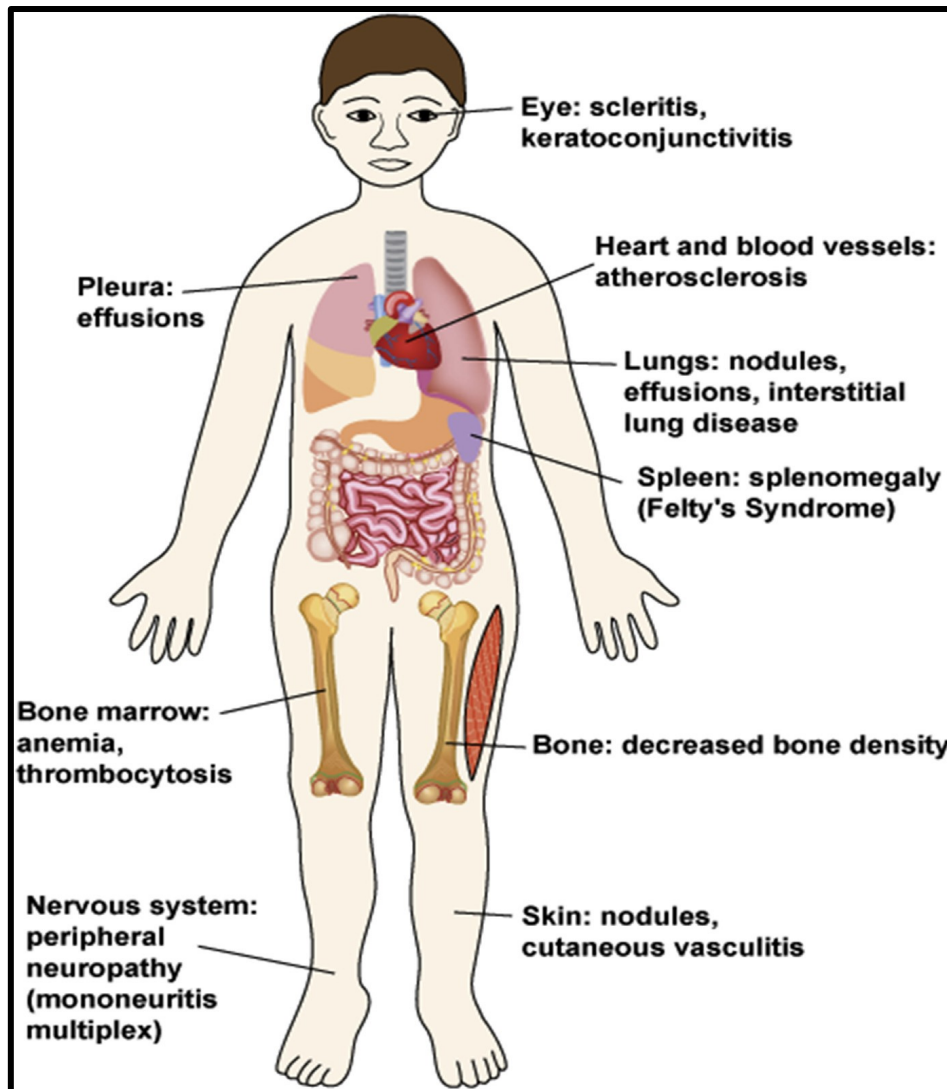


Figure 6: Symptômes extra-articulaires accompagnant la PR.

[58]

8 Diagnostic

8.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de la PR est basé sur un indice de suspicion élevé reposant sur les antécédents du patient et un examen physique. En 2010, l'American Collège of Rheumatology (ACR) et de la Ligue Européenne Contre le Rhumatisme (EULAR) mis en œuvre les critères les plus actuels pour le diagnostic de la PR [84].

Ces lignes directrices ont pour but d'identifier la PR chez les patients présentant récemment une synovite dans au moins une articulation avec absence d'un diagnostic alternatif expliquant

mieux la synovite et l'atteinte d'un score total d'au moins 6 (sur 10 possibles) dans 4 domaines.

Ceux-ci comprennent :

- 1) Le nombre et le site des articulations touchées.
- 2) Des anomalies sérologiques (présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-peptide citrulliné).
- 3) Des augmentations au niveau des marqueurs inflammatoires (taux de sédimentation érythrocytaire et / ou Protéine C-réactive (CRP)).
- 4) La durée des symptômes.

En règle générale, les patients atteints de PR présentent une douleur et un gonflement poly articulaires symétriques, plus prononcés dans les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) et inter phalangienne proximale (PIP) des mains. Parmi les autres sites fréquemment touchés au début de la maladie figurent les poignets, les pouces et les articulations métatarso-phalangienne (MTP) des orteils [85]. L'arthrite des grosses et moyennes articulations peut se présenter tôt et se manifeste dans les coudes, les épaules, les chevilles et les genoux et est associée à une maladie plus grave [86]. Bien que la présentation la plus commune soit la polyarthrite à petites articulations symétriques, il est important de citer et reconnaître certaines présentations moins courantes de la PR, notamment l'arthrite mono articulaire qui est une présentation atypique mais qui peut survenir, le rhumatisme palindromique décrite par des douleurs articulaires épisodiques soudaines avec une ou plusieurs articulations touchées pendant des heures ou des jours, impliquant généralement de petites articulations des mains et alternant avec des périodes sans symptômes; jusqu'à deux tiers des patients présentant ces symptômes sont susceptible pour développer une PR [87].

Les patients présenteront des symptômes extra-articulaires persistants, notamment des douleurs /raideur généralisée, syndrome du canal carpien bilatéral, perte de poids, insuffisance de croissance ou atteinte inflammatoire d'un organe (Figure 6), mais ceci reste rarissime. Les symptômes de l'arthrite s'aggravent généralement au moment matinal et les patients signalent généralement plus de 30 minutes de douleur et de raideurs matinales, qui ont tendance à s'améliorer avec l'activité tout au long de la journée [59]. L'eau chaude (bain ou de douche) contribue généralement à soulager la douleur, tout comme les climats chauds ; les patients approuvent souvent l'amélioration de leur douleur lors de vacances tropicales ou chaudes.

D'autres présentent des caractéristiques systémiques de la polyarthrite rhumatoïde incluent la fatigue, myalgie, perte de poids, la fièvre de basse intensité, et, dans certains cas, la dépression.

Les patients présentent, lors de l'examen physique, un gonflement et / ou une sensibilité des articulations touchées. L'amplitude des mouvements peut être limitée en raison d'une douleur ou d'un gonflement. Une atteinte articulaire importante peut causer des épanchements articulaires détectables, en particulier au niveau du genou. Le test de compression est un outil clinique couramment utilisé et c'est une manœuvre dans laquelle les doigts des mains ou des pieds sont pressés à travers les articulations du MCP ou du MTP pour évaluer la douleur. Bien qu'il s'agisse d'un outil utile pour l'ajout au tableau clinique, le test de compression, en soi, ne permet pas de détecter une arthrite précoce, et les prestataires doivent être à l'aise pour identifier les articulations enflées en l'absence de douleur ou de sensibilité. [88] En cas de suspicion de PR, des tests de laboratoire doivent être obtenus afin de confirmer le diagnostic et évaluer la gravité de la maladie. Ces tests sont représentés par le facteur rhumatoïde (RF), des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCPA) [89], des marqueurs inflammatoires tels que le taux de sédimentation érythrocytaire (CRS) et la CRP, ainsi que la numération globulaire complète et un panel métabolique complet. Les anticorps anti-RF et anti-CCP sont les anticorps qui permettent de définir un patient comme atteint de PR « séropositive ». Les RF sont des anticorps qui se fixent à la partie Fc de l'immunoglobuline G et peuvent donc être observés dans des conditions autres que la PR (autres rhumatismes, infections, tumeurs malignes et chez des individus en bonne santé). La sensibilité globale de la radiofréquence dans la PR a été signalée à 69%, avec une spécificité atteignant 85% [90] [91] et même plus élevée chez les populations jeunes et en bonne santé. Le test anti-CCP le plus récent présente une spécificité extrêmement élevée pour la PR, à 97%, avec une sensibilité d'environ 67% dans les méta-analyses groupées [92]. Des études ont montré que le test des anticorps anti-CCP associé au test RF avait une valeur supplémentaire par rapport au test RF seul chez les patients atteints d'arthrite précoce; La combinaison de tests présente une très grande spécificité et une valeur prédictive positive [93]. Les abs anti-CCP et leur rôle dans le diagnostic de la PR, de sa gravité et du pronostic de la maladie sont devenus un sujet d'intérêt. Bien que l'association des anticorps anti-CCP RF et anti-CCP et le développement ultérieur de la PR aient été bien définis, des recherches ont montré que la détection des anti-CCP pouvaient être réalisable de nombreuses années avant le RF et avant l'apparition des symptômes de la PR [94]. La détection des anticorps CCP et leur positivité est également associée au développement d'érosions osseuses et à la progression radiologique de la maladie, indépendamment de la présence de RF [95]. Par conséquent il est

recommandé d'effectuer une surveillance attentive des patients présentant peu de symptômes ou une arthrite inflammatoire atypique et des anticorps anti-CCP à titre élevé. Il est pertinent de noter qu'une proportion importante (15% à 25%) de la PR peut être séronégative, définie par l'absence du RF et anti-CCP. Les patients séronégatifs peuvent avoir un gonflement articulaire important et généralement ne développent pas une maladie articulaire érosive contrairement aux patients séropositifs [96].

Comme décrit précédemment, les directives de l'ACR 2010 pour le diagnostic de la PR peuvent toujours être respectées même en l'absence de RF ou d'anti-CCP, et certaines données récentes suggèrent que les patients séronégatifs atteints de PR pourraient avoir une activité plus élevée de la maladie lors du diagnostic [97], ce qui peut refléter le temps de latence du diagnostic compte tenu du manque de séronégativité.

Les caractéristiques cliniques suggérant une PR, avec des marqueurs inflammatoires élevés et une réponse robuste et soutenue à un essai de prednisone, peut indiquer vers ce diagnostic. Parmi les autres résultats de laboratoire pouvant présenter un diagnostic et refléter une inflammation systémique, on peut citer une augmentation de la vitesse de sédimentation et / ou de la CRP, une anémie chronique, une thrombocytose et / ou une hypo albuminémie. Cependant, il n'existe pas de points limites bien définis pour indiquer l'activité ou le repos de la maladie.

Ce qui a été bien défini, ce sont les recommandations de traitement au but ; une série de recommandations mettant en œuvre des stratégies visant à atteindre des résultats optimaux pour la PR sur la base de preuves et d'opinions d'experts. Les recommandations les plus récentes indiquent que la cible principale du traitement de la PR doit être un état de rémission clinique, avec une suggestion que des marqueurs inflammatoires soient obtenus et documentés régulièrement [98]. Ces marqueurs peuvent être interprétés seuls ou avec des outils d'activité de la maladie. De cette façon, l'obtention de marqueurs de référence de l'inflammation lors du diagnostic peut être utile pour surveiller la maladie au fil du temps.

8.2 Autres outils de diagnostic

L'arthrocentèse ou l'aspiration articulaire d'un épanchement articulaire de taille moyenne ou grande peut être à la fois thérapeutique et diagnostique. La numération cellulaire dans le liquide synovial montrera un schéma inflammatoire, avec une élévation de numération leucocytaire comprise entre 2000 et 10 000 / mm³, et avec plus de 50% de neutrophiles. En plus de la numération cellulaire, une coloration de Gram, une culture et une analyse des cristaux doivent

toujours être effectuées pour éliminer toute infection ou arthropathie des cristaux. Il est estimé utile pour le diagnostic des radiographies standard des articulations fréquemment touchées, notamment des mains, des poignets, des pieds et des chevilles. Les premières découvertes impliquent un gonflement périarticulaire des tissus mous, une ostéopénie périarticulaire et / ou des épanchements articulaires. Au début, les espaces articulaires dans les petites articulations des mains peuvent être normaux, mais avec la destruction de manière continue du cartilage, les espaces articulaires vont se rétrécir symétriquement. Les érosions commencent généralement aux marges articulaires intracapsulaires, zone non couverte par le cartilage et donc susceptible de subir des lésions osseuses précoces. Ça été montré lors d'une grande étude que des érosions confirmées par radiographie étaient présentes chez 30% des patients au moment du diagnostic et chez 70% 3 ans plus tard [99]. Lorsqu'elles sont présentes, les érosions sont traditionnellement appréciées dans les articulations des mains PIP et MCP, ainsi que dans les MTP des pieds, en particulier les quatrième et cinquième. La subluxation avec déviation ulnaire et la fusion subséquente peuvent être vus sur les radiographies dans la maladie avancée [100].

L'échographie, en particulier avec Doppler, est un autre outil de diagnostic très utile pour la détection de l'arthrite inflammatoire précoce. Lorsque les patients présentent un gonflement des articulations ou des douleurs articulaires et présentent une synovite discutable, l'échographie permet de visualiser l'hyperhémie synoviale sur les sites symptomatiques de la maladie. En raison de nombreux cas précoces de PR présentant des anomalies isolées des tissus mous (non osseux), et l'échographie peut déceler des érosions précoces non visibles sur les radiographies ce qui lui donne son utilité [101].

L'imagerie par tomодensitométrie s'avère être utile pour démontrer une pathologie osseuse. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet en outre de visualiser une atteinte synoviale ou des tissus mous et des défauts cartilagineux. Des études ont démontré la supériorité de l'IRM dans la détection précoce des érosions osseuses par rapport aux radiographies [102] [103]; L'IRM peut identifier l'œdème de la moelle osseuse, l'hypertrophie synoviale et la formation de pannus avant l'apparition d'érosions osseuses, ce qui en fait une mesure très sensible [104]. Mais vu son cout et la difficulté d'imager plusieurs articulations à la fois l'utilisation systématique de l'IRM dans le diagnostic de la PR reste limité. Lorsqu'elle est disponible, la résonance magnétique (RM) avec contraste à base de gadolinium est recommandée plus que la RM sans contraste, étant donné son intérêt pour la détection et la

caractérisation de la synovite et pour la distinction des modifications inflammatoires des tissus mous.

8.3 Diagnose différentiel

Lorsque les patients présentent des douleurs articulaires persistantes, qu'elles soient polyarticulaires ou oligoarticulaires, de nombreux diagnostics doivent être pris en compte, et la PR doit être principalement différenciée de l'arthrose qui est une arthrite dégénérative, décrite comme une arthrite « d'usure » résultant de mouvements répétitifs, de traumatismes, de tensions liées au poids et / ou l'âge. Les patients atteints d'arthrose connaissent une raideur matinale, bien qu'elle dure normalement moins de 30 minutes. Les douleurs articulaires sont aggravées par l'utilisation et soulagées par le repos, ce qui nettement contradictoire avec les articulations inflammatoires. Il est important de noter que la répartition de l'atteinte articulaire est différente de celle de la PR, bien que des chevauchements existent (Figure 7).

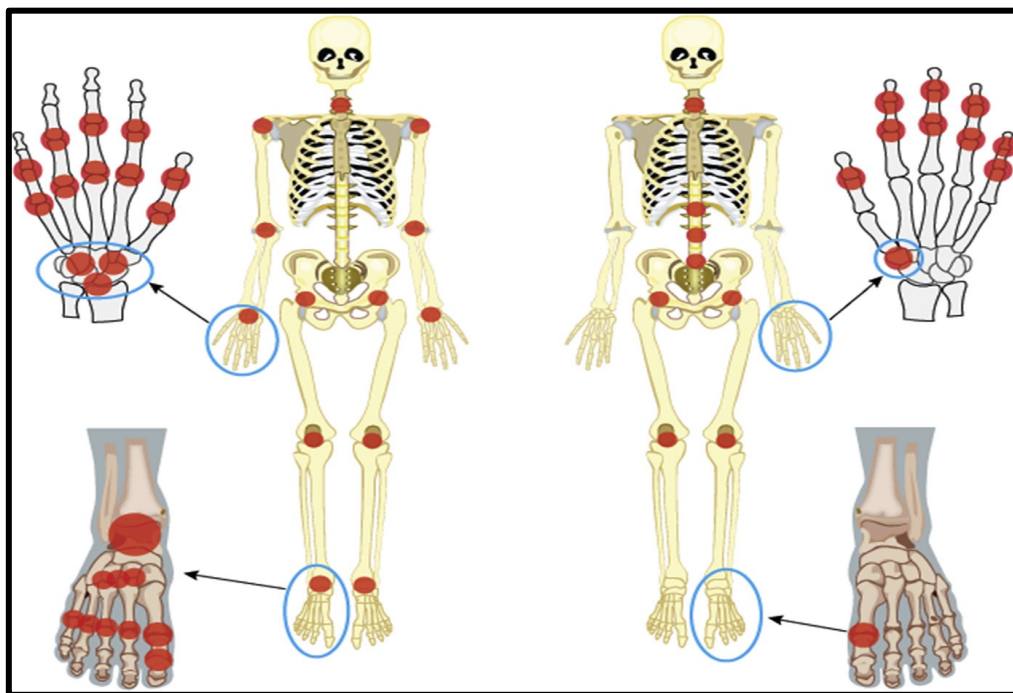


Figure 7: Distribution de l'atteinte articulaire dans la PR par rapport à l'arthrose. [58]

L'arthrose touche fréquemment les articulations portantes des hanches et des genoux, ainsi que la colonne cervicale et lombaire inférieure. L'articulation inter phalangienne distale (IPD), articulation inter phalangienne proximale (IPP), la première articulation carpo-métacarpienne

et la première articulation MTP sont très courantes. Contrairement à la PR, l'arthrose se manifeste par un grossissement des articulations osseuses plutôt que par une synovite. Les nœuds de Heberden et de Bouchard sont les élargissements osseux des articulations DIP et PIP, respectivement (Figure 8).



Figure 8: PR avec déformations osseuses et présence de nœuds de Heberden et Bouchard. [58]

Ceci est en contraste avec le gonflement fusiforme des articulations PIP / MCP souvent observé dans la PR précoce (Figure. 9), et la déviation ulnaire et la subluxation de MCP avec une atrophie du muscle interosseux constatée tardivement au cours de la PR (Fig. 10).

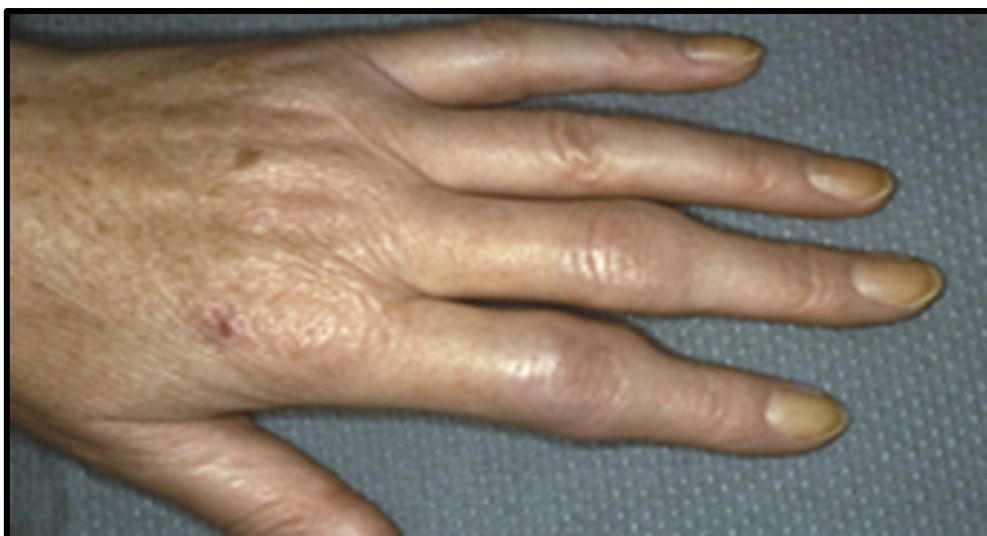


Figure 9: PR précoce, avec gonflement fusiforme des articulations PIP. [58]



Figure 10 : PR avancé avec déviation cubitale, subluxation du MCP et atrophie des muscles interosseux. [58]

L'arthrite psoriasique doit être envisagée en présence d'arthrite inflammatoire séronégative, d'arthrite distale (DIP) avec antécédents de dactylite, de psoriasis ou de lombalgies évoquant une sacroïlite ou une spondylarthrite. L'onycholyse et la séparation de l'ongle de son lit peuvent également confirmer ce diagnostic. La douleur et l'enflure des articulations poly articulaires symétriques chez les jeunes femmes devraient toujours pousser à envisager le lupus. La présence d'ulcères muqueux, de photosensibilité, d'éruptions cutanées ou d'une histoire de phénomènes de Raynaud aidera à étayer ce diagnostic. Une arthropathie cristalline, telle que la goutte ou une pseudo goutte, doit être envisagée dans les douleurs articulaires poly articulaires. Les articulations atteintes sont extrêmement sensibles, rouges et chaudes chez les patients à risque élevé. Il devrait y avoir un haut soupçon de goutte aiguë chez les patients âgés de sexe masculin sous diurétique, qui ont des antécédents de consommation d'alcool, chirurgie récente, excès alimentaire, ou ceux avec des changements de médicaments récents. Le principal diagnostic repose sur la présence de cristaux urate ou de pyrophosphate de calcium trouvé sur l'aspiration commune [58].

9 Evaluation et suivi de la PR

Compte tenu de leur mention dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et de leur utilisation possible comme critères d'évaluation et suivi des patients atteints de la PR, les définitions suivantes sont proposées ;

9.1 PR active

L'évaluation de l'activité de la PR se base sur l'utilisation du score d'activité de la maladie 28 (DAS 28) [105]. Le DAS 28 est recommandé en pratique courante bien que certaines localisations, telles que les hanches, les avant-pieds et les chevilles, ne soient pas prises en compte [106]. Ces atteintes doivent être prises en compte lorsqu'elles sont exclusives ou prédominantes :

PR en rémission	PR de faible niveau d'activité	PR « active »	PR « modérément active »	PR « très active »
Un score de DAS 28 < 2,6	Un score de DAS 28 ≤ 3,2 et > 2,6	Un score de DAS 28 > 3,2	Un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1	Un score de DAS 28 > 5,1

D'autres scores plus simples à calculer ont été développés et peuvent être utilisés : le SDAI (Simplified Disease Activity Index), le CDAI (Clinical Disease Activity Index) [107, 108] et les critères ACR 20 50 70.

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Art

thritis Clinical Trial) pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité et de la PR.

Pour les critères ACR 20 on doit avoir :

≥ 20 % d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et

≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites

≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :

- Evaluation de la douleur par le patient.
- Appréciation globale par le patient.

- Appréciation globale par le praticien.
- Auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
- Marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70 il faut avoir respectivement 50 % et 70 % d'amélioration dans les différents items. Ces critères ont été développés dans les essais cliniques pour comparer deux groupes de patients. Ils permettent une présentation graphique simple des résultats statistiques [109].

9.2 PR sévère

Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ) ($\geq 0,5$), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. Un seul critère suffit.

9.3 PR évolutive

Une PR évolutive se définit comme une PR active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.

9.4 PR grave

Une PR grave est une PR sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu.

Chapitre 2 : prise en charge de la PR

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours de ces dernières années [111]. Ces changements sont dus à la mise à disposition d'outils médicamenteux plus performants et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux. Parmi les nouveaux outils, il faut citer des traitements de fond comme le méthotrexate [112], la plus grande utilisation des associations thérapeutiques et surtout la mise à disposition des biothérapies au premier rang desquelles se situent les anti-TNF α [113]. Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle [114].

1 Principes généraux et recommandations de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR)

Quatre principes généraux et 15 recommandations ont été émis par l'EULAR.

Principes généraux :

L'EULAR a élaboré 4 principes généraux qui mettent en avant l'importance d'une décision partagée entre le rhumatologue et le patient et la nécessité d'une prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde (PR), sur le plan médicamenteux et non-médicamenteux.

A) Le traitement de la PR doit reposer sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue [115] [116].

B) Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et, en coordination avec le rhumatologue, pour le suivi du patient [117].

C) Tout patient atteint de PR devrait bénéficier d'une prise en charge globale incluant les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique et, selon les cas, une prise en charge des comorbidités, un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, une rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie [118].

D) Le coût de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques [119].

Recommandations :

L'EULAR a élaboré 15 recommandations pour la bonne prise en charge de la PR. Ces recommandations concernent l'approche diagnostique de la PR, les objectifs du traitement, l'organisation de la prise en charge, les traitements médicamenteux à utiliser en fonction de la ligne de traitement et des facteurs pronostiques, la gestion de la rémission et la prise en charge globale des patients.

1^{ère} recommandation : Le diagnostic de PR doit être évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds ; confirmé le plus tôt possible (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies +/- échographie), , après avoir éliminé les diagnostics différentiels [120] [121] [122].

2^{ème} recommandation : Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté [123].

3^{ème} recommandation : L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir la rémission clinique ou au minimum la faible activité. La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative [98].

4^{ème} recommandation : L'activité de la maladie doit être mesurée par des critères composites validés, incluant les indices articulaires. [124].

5^{ème} recommandation : Le suivi de la maladie par le rhumatologue doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté. [125].

6^{ème} recommandation : Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine et une posologie optimale atteinte au maximum en 4 à 8 semaines. [126].

7^{ème} recommandation : Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique [127].

8^{ème} recommandation : Dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond synthétique conventionnel, une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible [128].

9^{ème} recommandation : Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé. En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), abatacept, inhibiteurs de la voie de l'interleukine 6 (IL6), inhibiteurs de Janus Kinase et dans certaines circonstances rituximab [129]. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une rotation pour un autre traitement de fond synthétique conventionnel (léflunomide, sulfasalazine) ou bien une association de traitements de fond synthétiques conventionnels peuvent être proposées [130] ; en cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée [131].

10^{ème} recommandation : Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le méthotrexate [132].

11^{ème} recommandation : Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire, un changement de mode d'action peut être privilégié [133] [134] [135].

12^{ème} recommandation : En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée [136]

13^{ème} recommandation : En cas de rémission persistante prolongée sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée [137] [138].

14^{ème} recommandation : Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements, l'adhésion et l'avis du patient [139].

15^{ème} recommandation : Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. La prise en charge doit être

associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, etc.) et à la mise à jour des vaccinations [128, 140, 141].

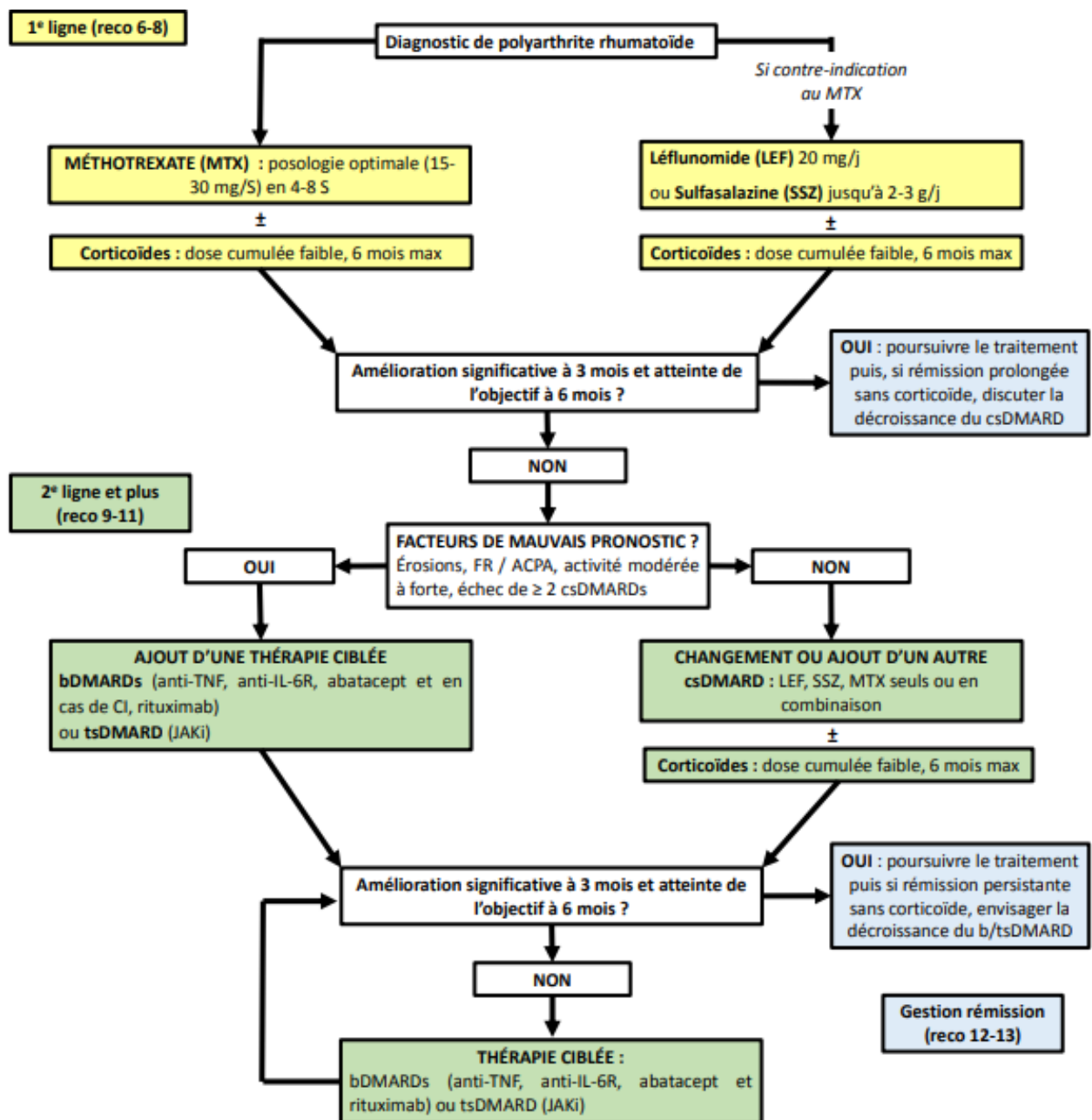


Figure 11: Algorithme de prise en charge de la PR [142].

2 Traitements symptomatiques

La prise en charge de la PR fait appel à des traitements symptomatiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes lors des poussées évolutives, antalgiques pour le traitement des douleurs et des traitements locaux pour calmer l'inflammation (injection locale de dérivés cortisoniques) [143].

2.1 Antalgiques

Les antalgiques contrôlent la douleur dans les formes légères ou modérées de la PR. Et ils sont souvent associés aux autres traitements [144] [145]. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) permet de classer les antalgiques suivant leur puissance d'action afin d'adapter le traitement à l'intensité des douleurs. Il existe trois niveaux selon le tableau ci-dessous [114] :

Niveau I	Niveau II	Niveau III
<p>-Ce niveau correspond à une douleur modérée et fait appel à un antalgique simple de type paracétamol. On compare la puissance antalgique à celle de l'aspirine. Le délai d'action est d'environ 1 heure et la durée de l'antalgie varie entre 4 et 6 heures.</p> <p>-La posologie recommandée est de 0,5 à 1 g par prise toutes les 4 à 6 heures. La dose maximale est de 4 g/j ; celle-ci doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.</p>	<p>Ce niveau est représenté par la codéine, le tramadol et dextropropoxyphène. Leur prescription est réservée en cas de douleur forte.</p>	<p>Ce niveau est représenté par : La buprénorphine et les agonistes purs correspondent aux morphiniques.</p> <p>Leur prescription est réservée en cas de douleur intense.</p>

Tableau 3: Tableau représentant la différente classe d'antalgique selon leur puissance d'action.

2.2 Médicaments Co-analgésiques

Ces principes actifs de structure chimique différente peuvent être utilisés soit pour traiter des types spécifiques de douleur, soit en association avec les analgésiques pour améliorer le confort des patients. Et ils sont représentés par le tableau ci-dessous :

Les antidépresseurs tricycliques	Les antiépileptiques
Clomipramine (Anafranil® 25mg) et l'amitriptyline (Laroxyl® 25 mg ou gouttes), ils ont une action antalgique centrale, spinale ou supraspinale et par conséquent ils possèdent l'action antalgique la plus efficace. [146]	Ils correspondent au clonazépam (Rivotril®), la gabapentine (Neurontin® 300 mg) et de la prégabaline (Lyrica® 75 et 150 mg) [147].

Tableau 4: Les différents médicaments utilisés comme Co-analgésiques dans la prise en charge de la PR.

2.3 Antalgiques locaux

Dans la prise en charge thérapeutique de la PR, on trouve cette classe de médicament qui a pour but de diminuer et soulager la douleur avec une action locale.

- Emla® est un mélange à concentration égale de lidocaïne et de prilocaïne. Elle est utilisée pour la prévention de la douleur lors d'actes de ponction veineuse ou sous-cutanée, lors de chirurgie dermatologique superficielle ou avant une biopsie [148].

- La capsaïcine possède une action activatrice des fibres nociceptives de type C et après plusieurs applications locales, elle provoque une désensibilisation des fibres nociceptives, une raréfaction en neuromédiateurs et un blocage de la conduction nerveuse [149].

2.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont recommandés en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR avant l'établissement du diagnostic [150]. Leur effet se traduit par une

diminution des douleurs inflammatoires, les gonflements et de la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond [151].

Les AINS ont en commun certaines propriétés :

- Une activité anti-inflammatoire, mais aussi antalgique et antipyrétique.
- Une activité biologique sur les médiateurs de l'inflammation, notamment en inhibant la synthèse de prostaglandines (PG) qui est due au blocage de l'activité de la cyclo-oxygénase.

Cette enzyme catalyse la première étape de conversion de l'acide arachidonique, issu des phospholipides membranaires, en prostaglandines, médiateurs de l'inflammation [52]. L'inhibition est irréversible (aspirine) ou réversible (autres AINS). Elle explique en partie les propriétés des AINS, mais aussi la plupart de leurs effets indésirables, notamment une toxicité gastroduodénale plus ou moins importante [152]. Le risque de complications gastro-intestinales (ulcère gastroduodénal, hémorragies, perforations) et rénales (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë) impose une vigilance particulière et souvent une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons [150].

Deux systèmes de cyclo-oxygénases (COX) ont été découverts [111] :

- La COX-1, enzyme constitutive, physiologiquement présente dans la plupart des tissus : elle induit la synthèse des prostaglandines "physiologiques".
- La COX-2 : elle s'exprime essentiellement dans des conditions pathologiques, notamment au cours de l'inflammation. Les nouveaux AINS anti-COX-2 ont été développés afin de respecter la production "physiologique" des prostaglandines et de réduire, voire supprimer les effets indésirables des AINS classiques [153].

Certaines substances actives ont une action anti-COX-2 préférentielle : namébutone (NABUCOX®), méloxicam (MOBIC®), nimésulide (NEXEN®). D'autres substances actives sont présentées comme sélectives de la COX-2 aux doses thérapeutiques : célécoxib (CELEBREX®), rofécoxib (VIOXX®), parécoxib (DYNASTAT®) [154].

2.5 Corticoïdes

La corticothérapie (prednisone, prednisolone) est recommandée au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée [155]. Son

emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée [156] : fragilité cutanée, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte. L'intérêt de la corticothérapie pour prévenir et retarder les destructions articulaires de la PR reste controversé, certaines études ne montrant aucun bénéfice structural [157], alors que des études plus récentes apportent au contraire des arguments statistiques en faveur de l'efficacité structurale de la corticothérapie à faible dose au cours des PR débutantes [158], en association avec les traitements de fond. Un groupe d'experts de l'EULAR a publié en 2007 dix recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la PR (Tableau 5) [159].

1 ^{ère} recommandation	Avant de débiter le traitement informer le patient des effets secondaires des corticoïdes [160] [161].
2 ^{ème} recommandation	Adapter la posologie en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse de chaque patient. Respecter la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes [162].
3 ^{ème} recommandation	Évaluation et traitement des comorbidités (diabète, hypertension artérielle) avant de débiter le traitement [163].
4 ^{ème} recommandation	Rechercher la dose minimale efficace et garder comme objectif l'arrêt de la corticothérapie.
5 ^{ème} recommandation	Prévention et recherche des effets indésirables tout au long du traitement [163].
6 ^{ème} recommandation	Pour tout traitement par une dose de prednisone supérieure à 7,5 mg/j pendant plus de trois mois, rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, évaluer éventuellement par une ostéodensitométrie et prescrire un traitement vitaminocalcique et/ou par bisphosphonates [164].
7 ^{ème} recommandation	L'association AINS plus corticothérapie est à éviter, ou prescrire une gastro protection par inhibiteur de pompe de proton ou misoprostol, ou utiliser préférentiellement un inhibiteur de la cox2 [165].

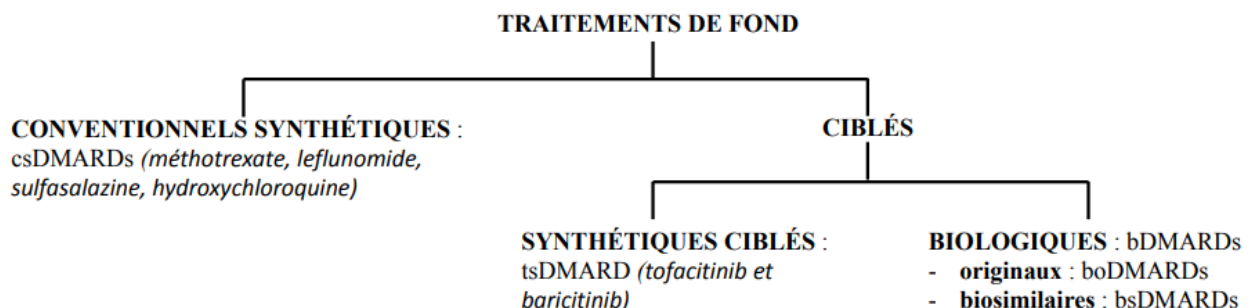
8 ^{ème} recommandation	Chez le patient traité depuis plus d'un mois, prévenir systématiquement une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'intervention chirurgicale [166] [167].
9 ^{ème} recommandation	9. Pas de contre-indication de prescription de la prednisone pendant la grossesse (sans risque pour la mère, ni pour le fœtus) [168] [169].
10 ^{ème} recommandation	10. Surveiller la croissance des enfants traités par glucocorticoïdes et un traitement par hormone de croissance envisagé en cas de retard de croissance [170].

Tableau 5: Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

3 Traitements de fond

Le traitement de fond constitue le pivot du traitement de toute PR. Ils ont, à des degrés divers, la capacité de freiner, voire stopper la progression de celle-ci, y compris la destruction ostéoarticulaire. Contrairement aux anti-inflammatoires, leur effet est différé, en général de 2 à 4 mois. Dans la PR débutante, on sait désormais qu'un traitement de fond est d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement ; on considère qu'il existe une fenêtre de tir, à savoir les 3 premiers mois. Ces traitements n'ont qu'un effet suspensif, le processus rhumatoïde reprenant à l'arrêt de ceux-ci. Le taux de maintenance dépend des effets secondaires et de l'échappement thérapeutique [171].

Les différents traitements de fond de la PR sont classés selon le schéma suivant :



3.1 Traitements de fond conventionnels

Le terme de traitement de fond de la PR est attribué à un médicament ayant un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire [172].

3.1.1 Méthotrexate

3.1.1.1 Méthotrexate en Monothérapie

Le méthotrexate est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis les années 1980 et il est à ce jour-là le médicament de première intention pour la prise en charge thérapeutique de la PR et constitue actuellement le traitement de référence de la PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial [173] [174].

Modalité de prescription et recommandation.

1^{ère} recommandation: le MTX est la pierre angulaire du traitement de la PR [175].

2^{ème} recommandation: Si le MTX est contre indiqué ou non supporté, on pourra avoir recours à une des molécules suivantes : Sulfasalazine (SLZ) , léflunomide (LEF) ou sels d'or [176].

3^{ème} recommandation : L'évaluation d'un patient pour lequel est envisagé l'introduction d'un traitement par MTX devrait inclure la recherche clinique des principaux facteurs de risque de toxicité du MTX (dont l'intoxication alcoolique), l'éducation du patient, les dosages biologiques des transaminases, albuminémie, créatinémie, et hémogramme, ainsi que l'obtention d'une radiographie du thorax. On peut y associer la recherche des sérologies virales pour le VIH, le virus de l'hépatite B et C ainsi que le dosage de la glycémie à jeun, le profil lipidique et un test de grossesse [177].

4^{ème} recommandation : Le MTX per os devrait être initié à la dose de 10 à 15mg/semaine. La posologie peut être augmenté de 5mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à 20 a30 mg par semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. L'administration parentérale peut être envisagée en cas de réponse clinique insuffisante, d'intolérance ou de non-disponibilité [111].

5^{ème} recommandation : La prescription d'au moins 5mg d'acide folique par semaine est fortement recommandée [178].

6^{ème} recommandation : Lors de l'initiation du MTX ou d'une augmentation de posologie, les dosages des glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) avec ou sans aspartate-amino-transférase

(TGO), de la créatinémie et de l'hémogramme devrait être réalisé toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à obtention d'une dose stable, puis tous les 1 à 3 mois ensuite. La recherche de facteur de risque et l'évaluation clinique de la tolérance devraient être réalisées à chaque visite [179].

7^{ème} recommandation : Le MTX devrait être interrompu devant toute augmentation confirmée des TGP a plus de 3 fois la normale supérieurs du laboratoire ; le MTX pouvant être repris à dose plus faible après normalisation. En cas d'augmentation persistante des TGP, la dose de MTX devrait être réduite [180].

8^{ème} recommandation : le MTX peut être poursuivi en période péri-opératoire chez les sujets ayant une PR et justifiant notamment une chirurgie de type orthopédique [117].

9^{ème} recommandation : Le MTX devrait être interrompu au moins 3 mois préalablement à tout souhait de grossesse chez les hommes et chez les femmes, le MTX ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ou allaitement [181].

a- Mécanisme d'action

Le MTX agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont indispensable à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Le MTX libère de l'adénosine, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, qui est un puissant anti-inflammatoire (Figure 12) [182] [183]. Comme le montre la figure 12, le méthotrexate est polyglutamé puis agit sur la voie de réduction des folates pour bloquer la dihydrofolate réductase [175].

a- Efficacité

L'efficacité clinique du MTX a été démontrée au cours de nombreuses études contrôlées en double aveugle contre placebo et au cours d'études comparatives avec le léflunomide, l'azathioprine, les sels d'or, la ciclosporine ou la pénicillamine [176] . Ces travaux ont été menés au cours de PR établies évoluant depuis plusieurs années. Récemment, des études dans la PR récente ont été menées comparativement à un anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab) ont montré une efficacité clinique après un an et deux ans du même ordre que celle obtenue avec les anti-TNF α en monothérapie bien que d'obtention moins rapide [184] [185] . Les anti-TNF α gardent néanmoins un avantage net sur le contrôle de la progression structurale. Le

pourcentage de malade répondant au MTX varie de 50 à 60 %. L'efficacité du produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines. La réponse maximale survient en général dans les 6 premiers mois. Une rémission selon les critères de l'American Collège of Rheumatology (ACR) est rapportée dans 6,8 à 14 % des cas. Un rebond précoce de la PR s'accompagne avec l'arrêt du MTX. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution

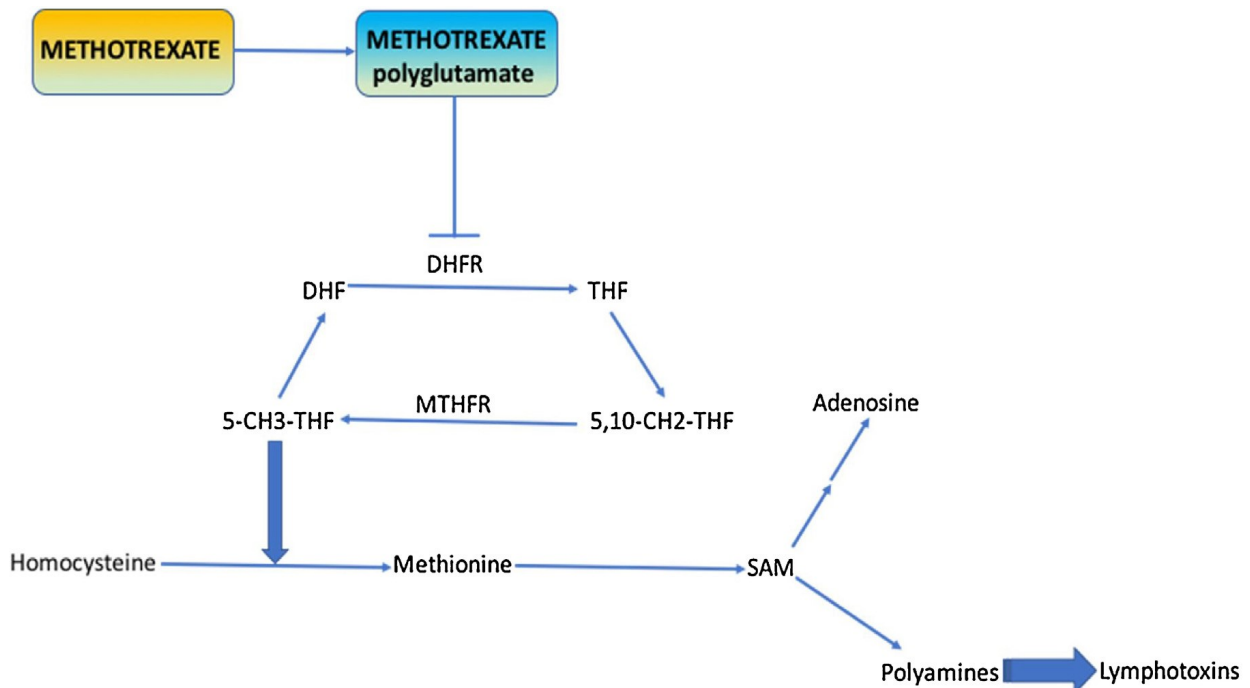


Figure 12: Inhibition de la formation de polyamine et de lymphotoxine par le méthotrexate.

Favorable des indices fonctionnels et de qualité de vie. Plusieurs études ont démontré la possibilité de réduire les corticoïdes de 30,2 à 65 % de la dose initiale. Le pourcentage de malades pouvant interrompre la corticothérapie varie de 12,6 à 33,3 % [114] [186].

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR a été démontré au cours d'études récentes et principalement lors des études de développement du léflunomide et versus placebo [187] [188]. Il ne s'agit pas d'un arrêt de la progression radiographique comme ceci peut être observé au cours des traitements anti-TNF mais d'un ralentissement de cette dernière. N'oublions pas toutefois qu'environ un malade sur deux n'a aucune progression radiologique significative sous MTX. Le MTX est également considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond « classique » ou avec une biothérapie [189].

b- La toxicité du méthotrexate

Bien que le méthotrexate demeure un traitement de première ligne et qu'il soit efficace surtout chez les patients atteints de PR, certains effets secondaires peuvent surgir :

- Effets indésirables digestif : nausées, des vomissements, dyspepsie, anorexie, diarrhée ou des douleurs abdominales (Takahashi, Nakamura et al. 2019).
- Effets indésirables hépatiques : cytolyses hépatiques, augmentation de la fréquence des fibroses hépatiques, augmentation des transaminases, cirrhoses [175].
- Effets indésirables hématologiques : leucopénie ou une thrombocytopénie, plus rarement une pancytopenie [179].
- Effets indésirables respiratoires : pneumopathie interstitielle hypoxémiant dévoilé par des signes comme : toux sèche, une dyspnée et de la fièvre d'apparition rapide [190].
- Effets indésirables infectieux dus aux: *Zonas*, *Pneumocystis jiroveci*, *aspergillus*, *cryptococcus* ou *Nocardia*, *Cytomégalo*virus [191].
- Autres effets indésirables : Effets oncogènes, rash cutané, alopecie, tératogénicité [192].

Pour diminuer la toxicité du MTX une supplémentation en acide folique est recommandé comme le montré de nombreuses études qui ont été menées au fil des années sur l'utilisation ou de la supplémentation en acide folinique pour réduire la toxicité du méthotrexate et son effet sur l'efficacité du méthotrexate dans la PR [193]. Une méta-analyse réalisée en 2013 a démontré que la supplémentation en acide folique quotidien ou en acide folinique hebdomadaire a eu comme résultat une réduction de l'incidence des effets secondaires surtout d'ordre gastro-intestinal. Un certain nombre d'études ont montré que la supplémentation en acide folique réduit la toxicité mais ne modifie pas l'efficacité du méthotrexate en fonction des paramètres d'activité de la maladie de la PR, y compris le nombre d'articulations sensibles ou enflées [194].

3.1.1.2 Méthotrexate en association

L'associations du MTX avec d'autre traitement de fond ont été indiquées pour améliorer l'efficacité des mono thérapies notamment en cas de réponse partielle. [195]. Certaines études

comparatives ont rapporté l'intérêt des associations MTX-ciclosporine, MTX-léflunomide, MTX-imurel ou MTX-sulfasalazine-Hydroxychloroquine dans les PR établies [196] [197].

Dans la PR débutante, alors que l'association MTX-sulfasalazine ne paraissait pas probante par rapport à une monothérapie, l'association MTX-sulfasalazine et corticoïdes (\pm hydroxy chloroquine) a montré dans des études prospectives contrôlées une supériorité sur les données cliniques et surtout radiographiques par rapport à une monothérapie avec une tolérance satisfaisante [198].

L'association MTX-léflunomide s'est avérée significativement supérieure à la monothérapie chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX ou insuffisamment répondeur au léflunomide [199].

a- Association du MTX avec les anti-TNF α

Bien que le méthotrexate soit souvent le traitement de première intention de la PR, de nombreux patients qui présentent une maladie érosive ou dont la réponse au méthotrexate ou à d'autres traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDcs) est inadéquate ou intolérable, ils doivent être traités par des thérapies biologiques ; en particulier les inhibiteurs du TNF (anti-TNFs). Cependant, un problème qui peut se produire avec le traitement anti-TNF dans le traitement de la PR est le développement d'anticorps anti-médicamenteux qui ont été observés en particulier avec l'infliximab et l'adalimumab, entre autres, et qui pourraient entraîner une réduction de l'efficacité du médicament et l'arrêt du traitement après l'échec du traitement [200] [201].

Dans des études associant l'adalimumab et le traitement au méthotrexate (avec le méthotrexate souvent administré à une dose plus faible que lorsqu'il est utilisé en monothérapie), les auteurs ont constaté que le développement d'anticorps antidrogue contre l'anti-TNF α ont été considérablement réduits par l'ajout de méthotrexate et ont aperçu une amélioration de l'efficacité du traitement [202]. Des résultats identiques ont été obtenus dans des études sur le méthotrexate et l'infliximab, alors que cet effet n'a pas été observé avec d'autres traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDcs) comme la sulfasalazine, l'azathioprine, la cyclosporine, l'hydroxychloroquine et les corticostéroïdes. [203, 204].

Bien que le mécanisme par lequel le méthotrexate diminue ces anticorps ne soit pas entièrement clair et apparent, la capacité du méthotrexate à supprimer l'expansion précoce des cellules T et

B peut démontrer son rôle comme un immun modulateur efficace lors de son administration en même temps que les anticorps anti-TNF ou thérapie biologique [205]. Il est également possible que le méthotrexate fonctionne en synergie avec les anti-TNFs indépendamment de la réduction des anticorps antidrogue en prévenant et diminuant l'inflammation synoviale et ceci en affectant une autre voie que l'anti-TNF [206]. La capacité et le pouvoir du méthotrexate à limiter l'effet des anticorps médicamenteux et/ou la synergie du méthotrexate et des produits biologiques réduisant l'inflammation par deux voies sont deux hypothèses viables pour l'efficacité en PR et il est présumable que les deux fonctionnent en synergie pour produire de meilleures réponses des patients [175].

b- Association du MTX avec d'autres traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDcs)

Pendant longtemps, l'association du MTX aux DMARDcs était déconseillé : les premiers essais s'étaient avéré non convaincants en termes d'efficacité sur l'activité inflammatoire de la PR et l'on craignait une fréquence accrue d'effet indésirable [195]. Les associations de DMARDcs et du MTX sont désormais fréquemment utilisées au quotidien, elles concernaient un tiers des patients nord-américains et environ 20% des patients hospitalisé en France il y a quelque années [207] [208]. Toutefois, le nombre d'études ayant apporté la preuve du bénéfice d'une association par rapport à une monothérapie est encore réduite. L'une des premières études randomisées convaincante portait sur la comparaison directe du MTX et de son association avec des DMARDcs comprenait 3 groupes : les patients qui recevaient le MTX seul (7.5 – 17.5 mg/semaine), ceux recevant la sulfasalazine (SLZ) (1g/jour) associé à hydroxychloroquine (400mg/jour), enfin ceux qui recevait les trois (MTX+SLZ+ Hydroxychloroquine). A deux ans, une réponse clinique ACR 50 était observée chez 77% des patients soumis à la trithérapie versus 33% chez ceux recevant le MTX seul. La tolérance était comparable dans ces deux groupes. Une autre étude publié en 2002 montrait que chez des patients dont la PR n'était pas contrôlé par le MTX (17.5mg / semaine), l'adjonction de SLZ (2g/j) et hydroxychloroquine (400mg/j), était supérieur à l'adjonction soit de la SLZ soit de hydroxychloroquine [209]. Ces études concernaient des PR anciennes ; elles ne comportaient pas de mesure de l'efficacité structurales.

Des études portant sur des PR récentes apportent des informations tant sur l'efficacité clinique que structurale d'un traitement initial agressive par une association de DMARDcs et du MTX. L'étude COBRA a montré que le bénéfice clinique du traitement initial par association était transitoire, disparaissait après l'arrêt des glucocorticoïdes. En revanche, le meilleur contrôle de

l'atteinte structurale, observé dans le groupe association, se maintient après 4 ans. [210]. Une étude finlandaise portant sur les PR actives, évoluant en moyenne depuis 8 mois, a comparé, pendant 2 ans, l'association MTX (7.5 – 15mg/semaine) – SLZ 1 à 2 g/ jour – prednisolone (5-10mg/jour) à la combinaison SLZ (2-3g/jour)- prednisolone 5—10mg/j [211]. La posologie des était modulée afin de tendre vers la rémission clinique. A un et deux ans, le taux de rémission clinique est plus élevé dans le groupe traité par association : il n'y a cependant plus de différence après 5 ans. En revanche sur le plan structural, le bénéfice observé à 2 ans persiste à 5 ans. Ces études démontrent bien que, dans la PR débutante active, une association de DMARDcs et de Glucocorticoïde induit un bénéfice transitoire sur le plan clinique mais pérenne sur le plan structural.

L'ajustement des modalités d'administration des DMARDcs pourrait améliorer les résultats. Ainsi dans l'étude TICORA, des PR actives évoluant en moyenne depuis 19.5 mois ont été prise en charge selon 2 modalités [212]. La 1ere était intensive avec chaque mois consultations, mesure du DAS et ajustement thérapeutique afin de tendre vers la rémission. Pour ce faire, une escalade de DMARDcs à des posologies élevées a été proposée (SLZ+ MTX+ hydroxychloroquine) associé à des infiltrations intra-articulaires répétées de corticoïdes. Le second groupe de patients était pris en charge de façon traditionnelle, à savoir consultation tous les 3 mois, pas de mesure de DAS et traitement par monothérapie successive et peu d'infiltration. A 18 mois, le taux de réponse clinique était significativement plus élevé chez le groupe intensif que dans le groupe traditionnel.

Une autre étude menée par WILLIAMS HJ et son équipe a montré que la combinaison de MTX et d'auranofine n'était pas plus efficace que la monothérapie. [213] . Une association avec l'azathioprine n'était pas supérieure au MTX seul en ce qui concerne l'évolution radiologique. Cependant, moins de patients dans le groupe de combinaison ont nécessité une augmentation de dose que les patients recevant le MTX seul. [214] [215].

L'association du MTX et de la chloroquine s'est avérée nettement plus efficace que le MTX seul [216], bien que dans une étude pharmacocinétique, la chloroquine a réduit la biodisponibilité du MTX d'environ 50% ([217]). L'association du MTX avec la sulfasalazine n'était que légèrement supérieure aux MTX seul ([218] [219]).

Un traitement en triple association comprenant méthotrexate MTX plus SLZ et hydroxychloroquine (HCQ) a démontré une efficacité élevée dans une étude [220].

Dans une conception parallèle, la triple combinaison MTX + HCQ + SLZ était plus efficace que la combinaison MTX + SLZ et la combinaison MTX + HCQ après 2 ans (ACR20 78%, 60% et 49%, respectivement). Des tendances similaires ont été observées pour la réponse ACR50 [209]. L'ajout de 2,5 à 5,0 mg de cyclosporine / jour chez les patients sous MTX n'ayant qu'une réponse partielle à ce dernier a amélioré l'efficacité de manière significative sur 1 et 2 ans, tandis que les taux de créatinine n'ont augmenté que marginalement [196] [221]. En outre, dans deux études de conception parallèle, l'association MTX + Cyclosporine s'est avérée plus efficace que la monothérapie sous MTX au niveau de la progression radiographique [222] [223]. Lorsque le léflunomide était ajouté en adjonction avec le MTX chez des patients ayant une réponse incomplète au MTX en monothérapie, le traitement était significativement plus efficace que la MTX seul [224] [225].

3.1.2 Léflunomide

3.1.2.1 Léflunomide en monothérapie

Le léflunomide (LEF) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Ce principe actif a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable au MTX dans la prise en charge thérapeutique de la PR et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication. Léflunomide est indiqué pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, mais il est sous-utilisé. [111].

a- Mécanismes d'action

Le léflunomide est un dérivé isoxazolique qui est vite transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, l'A 77 1726. Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydroorotatedehydrogénase, une enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques (Figure 13). Le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide, notamment les lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. 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 [226].

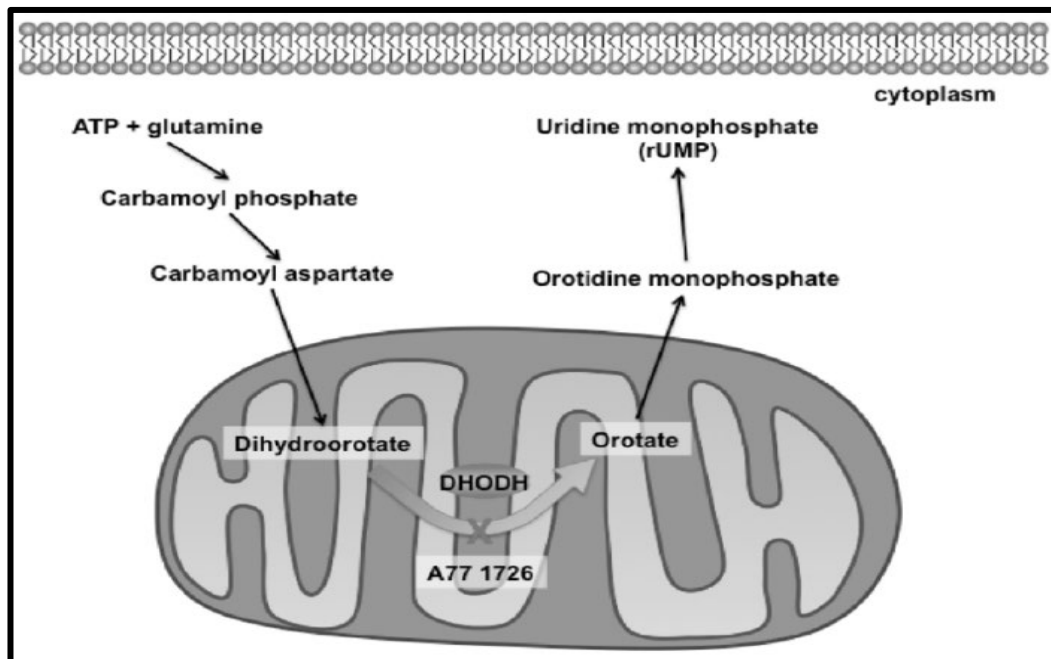


Figure 13: Mécanisme d'action du léflunomide [227]

i) Inhibition de la biosynthèse de l'uridine induite par le dihydroorotate déshydrogénase (DHODH)

Les bases de pyrimidine sont essentielles au métabolisme cellulaire et à la croissance cellulaire et sont d'importants précurseurs utilisés dans la biosynthèse de l'ADN (thymine et cytosine) et l'ARN (uracile et cytosine), d'où leur importance et c'est ce qui en fait des cibles idéales pour l'intervention pharmacologique [228]. La DHODH est l'enzyme clé de la biosynthèse de novo de la pyrimidine. Cette voie de novo est essentielle à la prolifération des cellules cancéreuses. Le léflunomide se lie de manière réversible au domaine α -hélicale du DHODH et bloque l'accès à ce site actif ce qui en résulte une inhibition de l'activité du DHODH. Une lignée cellulaire de neuroblastome traitée au léflunomide a montré une inhibition spectaculaire de la DHODH aux niveaux de l'ARNm et des protéines [229].

Autres mécanismes : parmi les autres mécanismes d'action secondaires possibles du léflunomide, on peut citer l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire κ B, puissant médiateur de plusieurs gènes pro-inflammatoires induit par le TNF [230]. Le Léflunomide inhibe également l'expression des molécules d'adhérence cellulaire, qui facilitent les interactions cellulaires impliqués dans la présentation d'antigènes, la sécrétion de cytokines et la production de métalloprotéines matricielles qui dégradant le cartilage articulaire et les os [231] [232]. In vitro, le léflunomide a réduit la production de radicaux libres d'oxygène par les monocytes humains. [233]. Il a également réduit les chimiotaxies neutrophiles in vitro, entraînant une réduction rapide du nombre de neutrophiles infiltrant la cavité articulaire rhumatoïde [234]. L'inhibition de l'activité de la cyclooxygénase-2 est également été observée avec LEF [235].

b- Efficacité

Plusieurs grandes études contrôlées, versus placebo ont démontré l'efficacité du léflunomide dans la polyarthrite rhumatoïde [227] [236]. L'efficacité de la molécule apparaît globalement comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine. L'efficacité se traduit par une diminution significative des paramètres d'activité de la maladie et des indices fonctionnels. L'efficacité du traitement sur la progression des lésions radiologiques a également été bien démontrée dans des études contrôlées contre placebo de six à douze mois [237] [188]. L'efficacité du LEF a été observée chez les polyarthrites d'apparition récente ou tardive. [236].

Méthotrexate	Sulfasalazine
Le léflunomide a montré dans plusieurs essais cliniques une efficacité comparable à celle du méthotrexate en ce qui concerne le contrôle des signes et des symptômes de la PR, et a également été associée au ralentissement de la progression des lésions articulaires [238].	Il n'existe aucune différence statistiquement significative sur la plupart des résultats cliniques en ce qui concerne la différence entre LEF et SLZ [227].

Tableau 6: Tableau comparatif entre l'efficacité du léflunomide avec le méthotrexate et le sulfasalazine.

Ainsi, sur la base des informations disponibles, le léflunomide n'est pas supérieur au méthotrexate ni à la sulfasalazine pour ce qui est de retarder l'érosion osseuse ou les lésions articulaires chez les patients atteints de PR.

c- Posologie

Le traitement par le léflunomide doit être débuté par une dose de charge de 100 mg administrée une fois par jour pendant 3 jours [239].

La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg/J. L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou chez les sujets de plus de 65 ans [199].

d- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux tels que la diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, ulcères buccaux [240], une fonction hépatique anormale [241], une alopécie, des infections [242], une perte de poids et de l'hypertension [239]. Des neuropathies périphériques, des pancytopenies, des vascularites ont été décrites mais restent rares. Des pneumopathies interstitielles et un lupus cutané induit ont également été observés [46]. Des précautions doivent être prises chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire et hépatique préexistante et être prudent avec les effets possibles sur

le poids, la pression artérielle et les sensations périphériques et tout ça doit être pris en compte avant sa prescription [114].

3.1.2.2 Léflunomide en association

i- Médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie

a- Méthotrexate

Le léflunomide inhibe la pyrimidine et le méthotrexate inhibe principalement la biosynthèse des purines. Un petit essai ouvert de 30 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, en dépit de 6 mois de traitement par le méthotrexate, ont été mis sous léflunomide supplémentaires pour évaluer les effets de cette association sur l'activité de la maladie. Cette association a été bien tolérée vu que 53% des sujets ont obtenu une amélioration de 20% selon les critères de l'ACR [243]. Dans une étude plus vaste, 263 patients ont été randomisés pour recevoir le LEF et le MTX ou le MTX et un placebo. Une plus grande proportion de patients du groupe recevant l'association de MTX et LEF ont obtenu une réponse ACR 20 par rapport à ceux recevant du méthotrexate et un placebo (46,2% contre 19,5%). LEF a ensuite été ajouté au groupe placebo et après 6 mois, les taux de réponse similaires étaient comparables au groupe de combinaison originale. [224] [244]. À 16 semaines, Cohen et ses collègues [245] ont ajouté du méthotrexate aux non-répondants recevant que léflunomide et, dans la présente étude, ont converti les non-répondeurs en répondeurs. Les répondeurs au léflunomide ont maintenu leur réponse à 40 semaines. Mis à part cette dernière étude, les profils d'événements indésirables étaient similaires dans les groupes de monothérapie et combinés et les taux d'anomalies étaient plus élevés dans les groupes recevant l'association MTX et LEF [246].

b- Sulfasalazine

Dans l'étude RELIEF (étude d'évaluation de la léflunomide sur la polyarthrite rhumatoïde) [247], des personnes ont initialement reçu du léflunomide pendant 6 mois ; ceux avec une réponse inadéquate selon le score DAS28 (activité de la maladie) ont été randomisés pour recevoir la sulfasalazine et le léflunomide, ou ils sont passés du léflunomide à la sulfasalazine avec un placebo.

L'association sulfasalazine-léflunomide a eu significativement plus de répondeurs ACR 50 que le placebo plus la sulfasalazine. Cela semblerait indiquer que l'addition de sulfasalazine au

léflunomide était meilleure que le passage du léflunomide à la sulfasalazine. Les arrêts de traitement pour cause de toxicité étaient plus fréquents dans le groupe avec association léflunomide et sulfasalazine.

c- Biothérapies

Le léflunomide a également été étudié en association avec des agents biologiques. Des études tous combinaient l'infliximab avec le léflunomide dans la polyarthrite rhumatoïde [248] [249]. Les études ont utilisé différentes mesures d'efficacité, notamment l'évolution du score DAS28 et le nombre d'articulations enflées et douloureuses. Dans une étude prospective portant sur 40 patients, Bingham et ses collègues [250]) ont montré que 49% des patients avaient obtenu une amélioration du rapport ACR 20 à 24 mois et 42% à 48 mois. L'association s'est révélée efficace, mais aucune étude n'avait de groupe placebo. Les profils d'événements indésirables correspondaient aux risques connus de chaque médicament. Une autre étude ouverte menée par Kiely et Johnson a révélé une diminution importante des paramètres d'activité de la maladie et un abaissement de la progression des lésions radiologiques chez les groupes recevant l'association de léflunomide avec des agents biologiques [251].

Une analyse observationnelle montre que chez 88 patients atteints de PR, la combinaison léflunomide et l'infliximab montre un profil raisonnable de sécurité et d'efficacité. Les événements indésirables constatés au cours de cette étude correspondaient aux risques connus de chaque médicament utilisé individuellement. Les paramètres d'efficacité ont montré une amélioration lorsque l'association était utilisée. Les données de laboratoire n'ont démontré aucune toxicité supplémentaire lorsque les patients prenaient l'association infliximab et léflunomide [248].

3.1.3 Sulfasalazine

3.1.3.1 Sulfasalazine en monothérapie

La sulfasalazine est une combinaison de sulfapyridine et d'acide 5-aminosalicylique [252]. Elle est utilisée dans le traitement de la PR soit en monothérapie ou en association avec les traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDcs) et les traitements de fond par biothérapie (DMARDb) [253]. Et compte tenu de son profil d'innocuité (en particulier l'absence de tératogénicité), sa facilité d'administration et son coût, elle est devenue un médicament de

deuxième intention pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [254], mais elle est plus fréquemment utilisée dans certaines régions du monde comme le Royaume-Uni [255].

a- Mécanisme d'action

Le mécanisme anti-inflammatoire de la sulfasalazine n'est toujours pas bien compris. Il a été récemment démontré que la sulfasalazine a une action inhibitrice sur le 5-aminoimidazole-4-carboxamidoribonucléotide transformylase, une enzyme impliquée dans la biosynthèse de novo purine [256].

Des études ont montré que la sulfasalazine, comme le méthotrexate, augmente la libération d'adénosine sur un site enflammé et que l'adénosine diminue l'inflammation via l'occupation des récepteurs A2 sur les cellules inflammatoires [257].

b- Mode d'emploi

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2ème semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour [111]. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique [252]. La sulfasalazine est contre indiqué chez les cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [171]. La surveillance est clinique et biologique (numération formule sanguine (NFS) et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de manière plus espacée par la suite. Le SSZ n'est pas contre indiqué pendant la grossesse mais peut induire à une oligospermie chez les hommes [114].

c- Effets indésirables

- Les effets secondaires sont mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement :

Effet indésirables gastro-intestinal [258]	Effet indésirables hépatiques [252]	Effet indésirables cutanés [253]	Effet indésirables neurologique [252]	Effet indésirables hématologique [259]	Autres effets indésirables (Rares) [260] [261]
Nausées, anorexie et dyspepsie (bénin)	Augmentation modérée des taux d'enzymes hépatiques. (Contré par une diminution de la dose ou par l'interruption temporaire du traitement)	Eruptions cutanées, des démangeaisons, une photosensibilité, de rares cas d'érythème multiforme ou un syndrome de Stevens-Johnson.	Anxiété, maux de tête, les troubles du sommeil et l'irritabilité.	la lymphopénie et la neutropénie (avec des cas d'agranulocytose rarissime mais graves au cours des six premières semaines de traitement) et de rares cas d'anémie mégaloblastique.	-pneumonie à éosinophiles - Le lupus érythémateux

Tableau 7: Effet indésirable du sulfasalazine.

d- Efficacité

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide [258]. Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois. Si l'effet clinique à 1 an paraît globalement comparable à ce qui est constaté avec le MTX et le léflunomide, il y a fréquemment un échappement thérapeutique avec la sulfasalazine. Par contre, l'effet sur la progression radiographique a été démontré notamment au cours d'une étude versus placebo et léflunomide [237] [262].

3.1.3.2 Sulfasalazine en association

a- Association avec la biothérapie

Un essai clinique mené sur un groupe de patient atteint de PR active recevant une association de SLZ et étanercept a montré des taux de réponse ACR (Figure 14) et les améliorations de tous les composants de base de l'ACR cliniquement important.

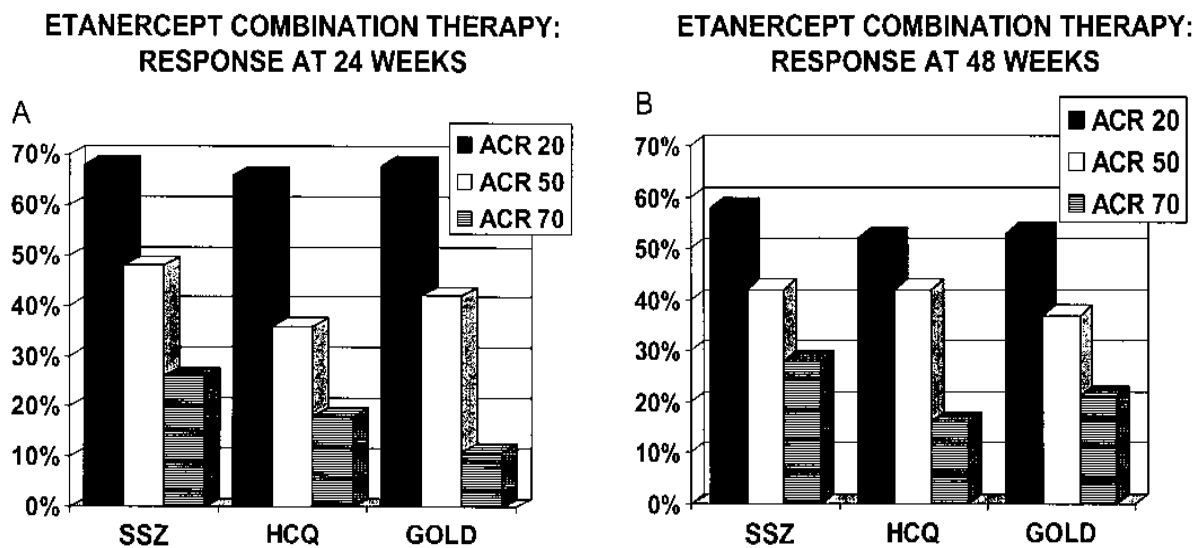


Figure 14: Réponse au traitement selon les critères d'amélioration ACR20%, ACR50% et ACR70% chez les patients recevant l'éтанercept en association avec la sulfasalazine (SSZ), l'hydroxychloroquine (HCQ) ou l'or à 24 semaines (A) et à 48 semaines (B). [263]

La sulfasalazine a été utilisée par les rhumatologues finlandais en association avec l'infliximab sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement et avec une bonne réponse au traitement dans ce contexte clinique. Et cette étude a montré une efficacité de cette association aussi performante qu'une association constituée de méthotrexate et d'infliximab [264].

b- Association avec les autres DMARDs

- Association du SLZ avec du pénicillamine ou un traitement à base d'or

La sulfasalazine en association avec la pénicillamine ou un traitement à base d'OR par voie parentérale a été étudiée au cours des essais cliniques. Commencer le deuxième DMARD après l'initiation du patient au premier peut, dans une certaine mesure, résoudre les problèmes de tolérances potentiels associés au démarrage de deux DMARD simultanément : lorsque la pénicillamine ou l'aurothiomalate de sodium ont été ajoutés au traitement de 38 patients recevant déjà de la sulfasalazine, une réponse positive a été observée chez 70% des patients sans augmentation de l'incidence des effets indésirables. Cependant, ces études n'indiquent pas si le deuxième DMARDs doit être ajouté ou remplacé par le premier [265] [253].

- Association du SLZ avec du Méthotrexate et hydroxychloroquine

Au cours d'un essai randomisé de deux ans, en double aveugle, contrôlé par placebo, la triple combinaison de MTX, SSZ et hydroxychloroquine est bien tolérée, et son efficacité est supérieure à celle de la double combinaison de MTX et SSZ et est légèrement supérieure à celle de la double combinaison de MTX et hydroxychloroquine [209] ;

- Association du SLZ avec du Méthotrexate et prednisolone.

Au cours d'un essai clinique mené aux Pays-Bas, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de moins de 2 ans ont été randomisés pour recevoir la sulfasalazine seule ou une association de sulfasalazine, prednisolone à court terme et à forte dose et du méthotrexate [197]. Les doses de prednisolone et de méthotrexate ont été diminuées et le traitement a été interrompu après environ 6 mois. Les deux groupes de patients ont ensuite continué à prendre la sulfasalazine seule. Après 18 mois, les patients qui prenaient la triple association de médicaments présentaient des niveaux de progression radiographique inférieurs à ceux des patients qui prenaient de la sulfasalazine seule, bien qu'une tendance à la progression ait été observée lorsque le méthotrexate et la prednisolone étaient diminués et arrêtés. Les patients qui prenaient l'association médicamenteuse présentaient moins d'effets secondaires de la thérapie, des coûts médicaux totaux inférieurs et une capacité plus fréquente à rester en emploi par rapport aux patients qui recevaient uniquement de la sulfasalazine [266].

3.1.4 Antipaludéens de synthèse

3.1.4.1 Antipaludéen de synthèse en monothérapie

Les antipaludéens (APS) sont utilisés dans le traitement de la PR depuis que leurs propriétés antirhumatismales ont été découvertes par Page en 1951 [267].

Les antipaludéens, tels que l'hydroxychloroquine et la chloroquine, sont utilisés dans la PR, en particulier en association (triple thérapie ; Méthotrexate +sulfasalazine+ hydroxychloroquine), mais également en monothérapie chez les patients atteints d'une PR à activité réduite. Fait intéressant, au-delà de leur efficacité modérée, les antipaludéens manifestent divers effets métaboliques positifs et sont également considérés comme non tératogène pendant la grossesse. Mais vu qu'ils ne peuvent pas retarder la progression des lésions articulaires autant que les autres agents, ils ne sont pas mentionnés plus clairement dans les recommandations de l'EULAR [268].

a- Posologie

Si on utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg), la posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour). Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés [111].

b- Mécanisme d'action

Le mode d'action des APS reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres. De plus ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont de plus un effet immunosuppresseur. En effet la chloroquine peut inhiber in vitro les réponses lymphocytaires aux mitogènes. L'action des APS rejoint donc celle des sels d'or car elle semble intéresser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés [267].

c- Effet indésirable

Les effets secondaires sont rares mais nécessitent une surveillance régulière :

Les complications oculaires [269]	EI digestifs [270]	EI cutanéomuqueux [114]	EI neurologiques [111]	EI hématologiques [171]	Autres EI [171]
Troubles de l'accommodation, vision floue, opacités cornéennes, rétinopathie	Anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales	Réactions allergiques (urticaire, œdème de Quincke), troubles de la pigmentation, alopécie.	Insomnies, céphalées, vertiges et bourdonnement d'oreilles.	Leucopénie, agranulocytose, risque d'anémie hémolytique	Myopathie cardiomyopathie

Tableau 8: Effet indésirable des Antipaludéen de synthèse.

d- Mode d'emploi et surveillance

Il faut obligatoirement prévoir un examen ophtalmologique avant de débiter le traitement par APS. Il est recommandé classiquement d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les 6 à 18 mois selon la présence ou non de facteurs de risque (champ visuel central automatisé et vision des couleurs éventuellement électrorétinogramme). Cette surveillance peut être espacée à condition que le sujet est jeune et la posologie inférieure ou égale à 6 mg/kg/jour d'hydroxychloroquine [111].

e- Efficacité

L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine au cours de la PR a été objectivée par plusieurs études contrôlées [271]. Une méta analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives [262].

3.1.4.2 Antipaludéens de synthèse en association

Les antipaludéens de synthèse ont été testés avec plusieurs traitements de fond en association. Ils ont été étudiés avec la dapsons [272], la D-pénicillamine [273], les sels d'or [274], la ciclosporine [275] et la sulfasalazine [276]. L'ensemble de ces études ne montre pas l'intérêt d'une association par rapport à une monothérapie. Seule l'association avec le méthotrexate montre un intérêt et notamment en cas d'insuffisance de contrôle par le méthotrexate en monothérapie [216]. Une étude montre que l'association MTX- hydroxychloroquine entraîne une diminution plus importante du DAS28-CRP après 6 mois que la monothérapie par MTX. Bien que cette étude n'ait montré qu'un gain modeste dans le contrôle de la maladie, cette combinaison pourrait être une option intéressante, en partie parce que l'hydroxychloroquine présente un faible risque d'effets secondaires et de faibles coûts. [277].

3.1.5 Sels d'or injectables

3.1.5.1 Sels d'or injectables en monothérapie

Les composés de l'or ont été utilisés dans plusieurs affections affectant l'homme depuis le XVIIIe siècle (tuberculose, lupus vulgaris, endocardite bactérienne, etc.) [278]. Cependant, au cours de la dernière décennie, l'utilisation de l'or injectable dans la polyarthrite rhumatoïde a nettement diminué et son utilité clinique a été mise en doute ce qui en résulte un usage réduit [279].

a- Efficacité

Un bénéfice statistiquement significatif a été observé pour l'or injectable par rapport au placebo dans une étude menée sur 415 patients. Bien que son utilisation puisse être limitée par l'incidence d'une toxicité grave, l'or injectable présente un avantage clinique et statistique significatif dans le traitement à court terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [278].

b- Mode d'emploi et surveillance

En pratique, aujourd'hui, l'Allochrysine® est utilisé chez l'adulte à raison d'une injection la 1ère semaine de 0,05 g, puis une injection hebdomadaire de 0,10 g, pour atteindre une dose totale de 2 à 3 cg/kg, soit pour un adulte de 60 kg environ 1,20 à 1,80 g. Certains préconisent de rester à la posologie de 0,05 g par injection et d'atteindre une dose totale plus faible de l'ordre de 1 g. Lorsque le résultat clinique est obtenu, une chrysothérapie d'entretien est réalisée par 0,05 ou 0,10 g d'Allochrysine® toutes les 3 à 4 semaines (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM)).

La surveillance du traitement par les sels d'or (clinique et biologique) consiste à : [280]

- Rechercher la protéinurie à la bandelette avant chaque injection.
- Contrôler l'hémogramme complet avec plaquettes au minimum une fois par mois au début.

c- Effets indésirables

10 à 20 % des cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles cutanés (rash divers), nerveux (insomnies, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles). [281].

3.1.5.2 Sels d'or injectables en association

Dans un essai prospectif ouvert, tous les patients naïfs de MTX atteints de PR active ont commencé le traitement par MTX seul ou en association avec de l'or parentéral. Le groupe 1, traité par MTX en monothérapie (n = 97), a été comparé au groupe 2, avec l'association MTX / or parentéral (n = 126) et cette étude a montré que la thérapie combinée du MTX avec de l'or parentéral est efficace pour réduire l'activité clinique et biochimique de la maladie chez les patients atteints de PR destructrice de longue date sans plus de risque de toxicité par rapport au MTX seul [282].

En revanche dans une autre étude prospective, contrôlée, à double insu, multicentrique de 48 semaines mener sur trois cent trente-cinq patients atteints de PR active et qui ont été répartis au hasard dans 1 des 3 groupes de traitement. 1er groupe recevant que le MTX, 2eme groupe recevant l'auranofine (AUR) et le 3eme recevant l'association des deux. Le résultat de la thérapie combinée n'a démontré aucun avantage en termes d'efficacité par rapport au traitement à un seul médicament pendant la période de l'étude [213].

3.1.6 Immunosuppresseurs

Selon l'Haute autorité de santé (HAS), les immunosuppresseurs conservent une place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes avec manifestations systémiques extra-rhumatismales.

Les immunosuppresseurs, tels que cyclophosphamide et cyclosporine, ont une efficacité clinique dans la PR, mais ne sont pas indiqués en première intention et restent rarement utilisés. Ils seront surtout prescrits pour remplacer le méthotrexate en cas de contre-indication [283].

3.1.6.1 Cyclophosphamide

A- Cyclophosphamide en monothérapie

Le cyclophosphamide (CTX) est un agent alkylant doté d'un effet cytotoxique marqué sur les monocytes macrophages et autres leucocytes. Ce principe actif est rarement utilisé et il n'existe pas de posologie consensuelle [110].

a- Posologie

Le cyclophosphamide par voie orale : La posologie quotidienne est de 100 à 200 mg/m²/jour (soit 2,5 à 5 mg/kg/jour) par cycles courts de 1 à 14 jours. L'administration est répétée toutes les 2 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 40 à 100 mg/m²/jour (soit 1 à 2,5 mg/kg/jour) peuvent être utilisées, sans interruption, en traitements prolongés. Les comprimés doivent être administrés le matin à jeun en associant une absorption suffisante de boisson au moment de la prise et immédiatement après.

Le cyclophosphamide par voie intraveineuse : La voie intraveineuse apporte plus de bénéfice en cas de vascularite grave. La posologie habituelle est de 500 à 750 mg/m² toutes les 2 à 4 semaines [114] [111].

b- Effet indésirable

Les effets indésirables du cyclophosphamide selon le RCP sont relativement fréquents et éventuellement graves. De plus, il est susceptible de favoriser un risque oncogène.

EI hématologique [284]	EI digestif [285]	EI cutanée [286]	EI hépatique [287]
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Nausées, vomissement	Alopécie, pigmentation des mains, ongle et pied	Ictère, augmentation des transaminases, hépatites

Tableau 9: Les effets indésirable du cyclophosphamide.

c- Efficacité

Le cyclophosphamide n'est plus recommandé dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïdes classiques, y compris dans les formes sévères, mais il garde une place indiscutable dans les polyarthrites rhumatoïdes compliquées de vascularite (ou vascularites rhumatoïdes). Cette spécialité est un médicament de recours. Son rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est important [110].

B- Cyclophosphamide en Association

a- Cyclophosphamide et MTX

Dans une étude menée par Jinnan Fan et son équipe, il y avait une combinaison de l'agent spécifique du cycle cellulaire MTX et l'agent non spécifique du cycle cellulaire cyclophosphamide (CTX) pour traiter la PR. Après plusieurs années d'essais cliniques et sur les animaux, l'association qui était sûre et présentant un intérêt économique a montré un effet thérapeutique marqué et significatif. Conformément aux recherches précédentes menées sur cette association, cette étude a montré une diminution du taux de TNF-a, IL-6 et IL-23 chez la souris [288].

Ainsi, cette étude a démontré l'effet thérapeutique du MTX plus CTX et pourrait offrir une nouvelle stratégie de détection et de traitement de la PR au niveau cellulaire [289].

b- Cyclophosphamide, Azathioprine, and Hydroxychloroquine

Lors d'un essai clinique mené par Daniel J et son équipe ; dix-sept patients atteints de PR séropositive ne répondant pas au traitement standard ont été traités pendant une moyenne de 27 mois avec du cyclophosphamide, de l'azathioprine et de l'hydroxychloroquine, dont chacun a démontré des effets antirhumatismaux lorsqu'il est utilisé seul. De plus, le cyclophosphamide s'est avéré retarder la progression radiologique de la maladie dans certains essais. Les autres médicaments ont été utilisés dans l'espoir d'obtenir des effets antirhumatismaux additifs, sinon synergiques. Le cyclophosphamide et l'azathioprine ont été administrés à des doses plus faibles que celles rapportées comme étant efficaces pour chacun lorsqu'ils sont utilisés séparément. La suppression de la maladie a été frappante chez sept patients, dont cinq ont obtenu une rémission complète. Ces patients n'avaient aucune raideur matinale et aucune articulation enflée ou sensible. La rémission a persisté dans deux cas malgré le retrait des trois médicaments. Sept autres ont montré des degrés variables mais précis de suppression de l'activité de la maladie, tandis que trois ont montré peu ou pas de changement par rapport à leur état de prétraitement. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Fosdick et al ([290] qui ont d'abord utilisé le cyclophosphamide pour traiter la PR [291].

c- Autres associations

Maeyaert et coll. ont comparé le MTX plus CTX à la pénicillamine / salazopyrine / Plaquenil et ont constaté que CTX en association avec le MTX ne semblait pas avoir d'effet supplémentaire. [292]

3.1.6.2 Ciclosporine

A- Ciclosporine en monothérapie

La ciclosporine (CSA) est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. [111]. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interféron). [293].

a- La posologie

La dose initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale. [294].

b- Efficacité

La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo [292] . Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR. [196].

c- Les effets indésirables

Ils sont fréquents notamment sur le plan rénal et justifient une surveillance stricte de la fonction rénale et de la pression artérielle. En dehors de la l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont : l'hyper trichose dose dépendante, une neurotoxicité [295] , une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. [296].

B- Cyclosporine en Association

a- Cyclosporine et MTX

Dans une étude menée par Stein et son équipe, les résultats confirment que l'association de la cyclosporine (CSA) et de MTX est plus efficace que le MTX seul dans le traitement de la PR et que l'efficacité est maintenue, sans toxicité grave à court terme, jusqu'à 48 semaines. [221]

Dans une autre étude menée par Hetland et son équipe, les résultats ont montré une amélioration de 20% selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR20) qui a été obtenue dans 85% du groupe de polythérapie (MTX+ cyclosporine+ betaméthasone) versus 68% du groupe en monothérapie (P = 0,02). La réponse ACR globale individuelle médiane (ACR-N) dans les 2 groupes était de 80,0% (intervalle interquartile 40,1–91,8%) et 54,5% (intervalle interquartile 2,4–87,8%), respectivement (p = 0,025). À 48 et 52 semaines, les critères de rémission ACR ont été remplis dans 35% du groupe de traitement combiné et 28% du groupe en monothérapie. La progression du score de Larsen à 52 semaines était de $-0,2 \pm 6,5$ et $0,4 \pm 6,9$ (moyenne \pm écart-type) dans les groupes de traitement d'association et de monothérapie, respectivement. Les taux de créatinine sérique ont augmenté de 7% et l'hypertrichose était plus fréquente dans le groupe de traitement d'association. Le traitement combiné avec le méthotrexate et les glucocorticoïdes intra-articulaires a montré un excellent contrôle de la maladie et a arrêté la progression des érosions chez les patients atteints de PR précoce active, qui avaient un mauvais pronostic. L'ajout de cyclosporine a amélioré les réponses ACR20 et ACR-N, tandis que les réponses ACR50 et ACR70, les taux de rémission et les changements radiographiques ne différaient pas entre les 2 groupes d'étude. [297]

b- Cyclosporine et léflunomide

Les résultats de l'étude menée par Karanikolas et son équipe ont montré des taux de réponse de l'American College of Rheumatology 50% (ACR50) pour les 3 groupes de combinaison 80%, CSA 40% et LEF 42% (p = 0,001). La thérapie combinée était également significativement meilleure que CSA et LEF avec un taux de réponse plus significatif de 70% (69% vs 34% vs 30%, respectivement ; p = 0,001). Des taux de réduction du score d'activité de la maladie comparable 28 ont été notés à la fin de l'essai pour les 3 groupes de traitement : La bithérapie – 2,74 vs CSA –2,53 vs LEF –2,28 (p non significatif). Les taux d'abandon étaient plus fréquents

dans le groupe LEF vs CSA. Aucun effet indésirable inattendu ou grave du médicament n'a été identifié dans le groupe combiné au cours de la période de 12 mois. Et pour conclure la combinaison de CSA et de LEF chez les patients atteints de PR réfractaire a fourni un bénéfice statistiquement significatif dans ACR50 et ACR70. Les événements indésirables n'ont pas été considérablement augmentés. [298].

3.2 Biothérapie

Les connaissances immuno-pathologiques ont fait des progrès considérables dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) durant ces vingt dernières années ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées. [299] Cette avancée a permis de déterminer des cibles d'intérêt pour des thérapeutiques ciblées appelées biothérapie. Ces nouvelles drogues sélectives représentent l'avancée thérapeutique la plus importante dans le traitement de la PR [300]. Grâce à leur efficacité, les biothérapies ont engendré la révision complète des objectifs de la prise en charge de la PR. L'accession et l'arrivée des biothérapies laisse espérer une rémission, du moins partielle, pour une majorité de patients. Le ciblage de ces thérapies spécifiques est dirigé vers les cytokines d'une part, et d'autre part vers les cellules responsables de l'inflammation et de la physiopathologie de la PR. [301].

Il est ainsi possible de classifier ces biothérapies comme présenté dans le tableau suivant :

Le TNF- α	L'IL1	L'IL6	Lymphocyte T	Lymphocyte B	JAK
Infliximab, Étanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab	Anakira	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab	Tofacitinib Baricitinib

Tableau 10: Présentation des biothérapies selon leurs cibles spécifiques.

3.2.1 Anti-TNF α

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) est défini comme un médiateur précoce de l'inflammation avec des effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles. Il favorise dans l'articulation, la constitution du pannus synovial et la sécrétion par ces cellules d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os [302]. Il agit également sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. Le TNF α est également responsable sur la synthèse d'autres

cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL1, l'IL6, le GMCSF, l'IL8. Il agit en synergie avec l'IL1 sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire [303]. Le TNF α induit la synthèse de chimiokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique ou les ions superoxydes. A travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et antitumorale, l'hématopoïèse et l'apoptose [111].

Mécanisme d'action des anti-TNF α :

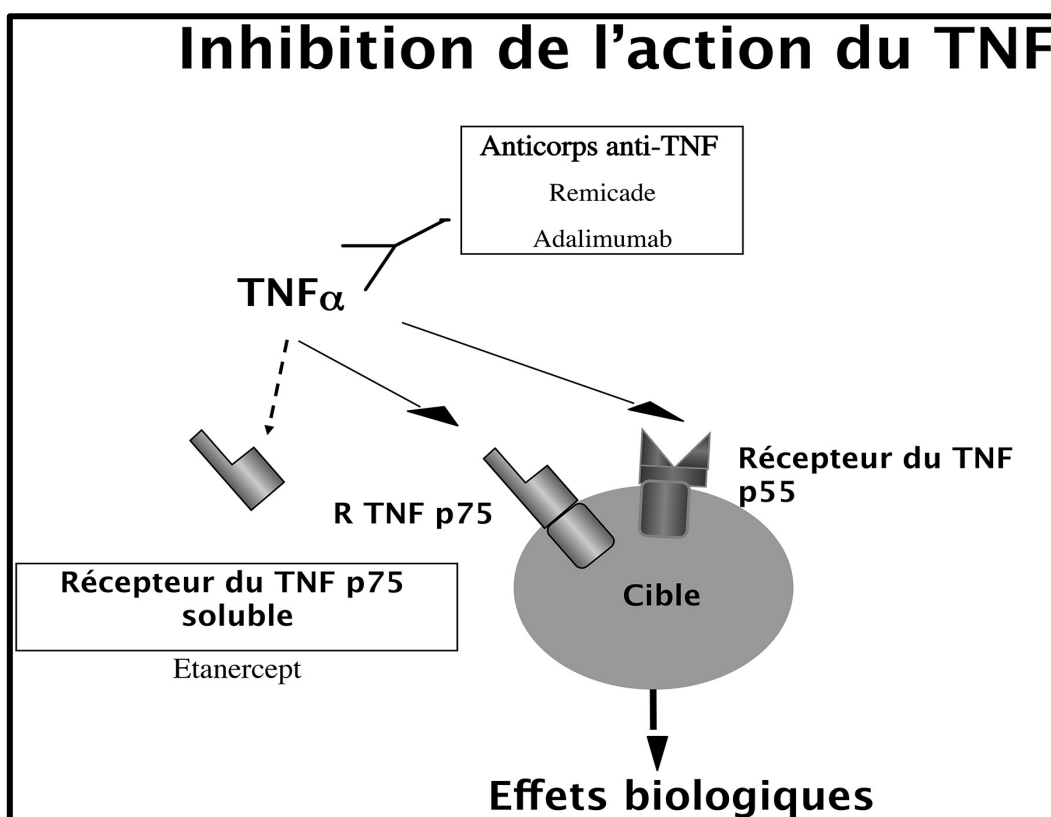


Figure 15: Mécanisme d'action des anti-TNF alpha.

[304]

Le mécanisme d'action des anti-TNF alpha se base sur l'inhibition thérapeutique du TNF : elle est obtenue avec des anticorps monoclonaux comme le remicade et l'adalimumab, qui se fixent au TNF ou avec un récepteur soluble (l'étanercept) qui se lie au TNF (Figure 15).

3.2.2 Infliximab

3.2.2.1 Infliximab en monothérapie

L'Infliximab (INF) est un anticorps chimérique anti-TNF α , IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF α trimérique. L'infliximab était le premier inhibiteur du TNF à être testé dans le traitement de la PR. [305].

a- Posologie

Le recueil de caractéristiques des produits (RCP) recommande pour le traitement de la PR d'utiliser l'INF à la posologie de 3mg/kg/8sem iv, en association au MTX. En cas d'inefficacité, la posologie peut être augmentée à 5mg/kg/6sem [268].

b- Mécanisme d'action

L'infliximab se lie avec une affinité et une spécificité élevée au facteur de nécrose tumorale humain alpha (TNF alpha), et inhibe par conséquent la liaison du TNF-alpha à ses récepteurs [306].

c- Efficacité

Le traitement par infliximab a été prouvé efficace et à procurer des avantages à long terme aux patients atteints de PR récemment diagnostiqués et à ceux qui souffrent de la maladie depuis longtemps [307]. L'infliximab est recommandé pour diminuer les signes et les symptômes de la maladie, réduire les lésions articulaires, prévenir la progression radiographique et améliorer l'activité physique chez les patients atteints de PR. Le traitement à l'infliximab peut inverser la PR d'une forme hautement destructive à une forme minimale, voire non destructive. L'inversion des mécanismes responsables de l'inflammation et de la destruction articulaire est apparente peu de temps après le début du traitement [305]. On peut clairement observer au cours des premiers mois de traitement le début de l'activité de l'infliximab chez les patients atteints de PR [305]. Son efficacité peut être observée chez les patients présentant des symptômes de la PR depuis plus de 10 ans et chez les patients présentant des symptômes de la PR depuis moins d'un an [308].

d- Effet indésirable

Les problèmes les plus fréquents comprennent une incidence plus élevée d'infections, y compris l'exacerbation d'une tuberculose latente ; nous pouvons également faire face à des anomalies hématologiques, gastroentérologiques et immunologiques dont certaines, heureusement rares, peuvent avoir un caractère très grave. Le risque cardiovasculaire est plutôt réduit pendant le traitement à long terme [309] [45].

3.2.2.2 Infliximab en association

Une étude menée par Lipsky [310] et son équipe a montré que les signes et les symptômes de la PR ont connu une nette diminution chez plus de patients dans les groupes traités par l'association de l'infliximab et méthotrexate que dans le groupe traité par méthotrexate en monothérapie, et ceci était déduit en se basant sur les pourcentages de réponses selon les critères proposés par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) ACR 20, ACR 50 et ACR 70. Bien que la dose la plus faible d'infliximab (3 mg par kilogramme toutes les huit semaines) ait tendance à être moins efficace que les autres doses, cette différence n'est significative que pour les réponses ACR 50 ($P = 0,008$ pour la comparaison avec le groupe recevant 10 mg d'infliximab par kilogramme toutes les huit semaines et $P = 0,02$ pour la comparaison avec le groupe recevant 10 mg d'infliximab par kilogramme toutes les quatre semaines).

Les résultats étaient similaires lorsque les composants individuels des critères de l'ACR ont été analysés, notamment le nombre d'articulations enflées, le nombre d'articulations douloureuses, l'évaluation de la douleur par patient, les évaluations globales du patient et du médecin (données non présentées) et les concentrations sériques de CRP : toutes les doses d'infliximab plus méthotrexate étaient supérieures à celles de méthotrexate et de placebo. Toutes les doses d'infliximab plus méthotrexate ont également réduit les valeurs sériques du facteur rhumatoïde de manière significative (d'environ 40%) au délai de 54 semaines, alors que le méthotrexate seul n'avait aucun effet significatif.

La combinaison d'infliximab et de méthotrexate a également eu un effet significativement plus important sur la fonction spécifique de l'arthrite, tel qu'évalué par le « Questionnaire d'évaluation de la santé », par rapport au traitement en monothérapie à base de méthotrexate. De plus, en général, cette association avait également un effet significativement plus grand sur les scores de la composante physique du SF-36 que le méthotrexate seul. Mais il faut noter que

ni le méthotrexate seul ni l'infliximab associé au méthotrexate n'aient eu un effet significatif sur les scores de la composante mentale du SF-36, tous les dosages d'infliximab associé au méthotrexate ont entraîné une amélioration significative des scores de la sous-échelle de vitalité et de la sous-échelle de le SF-36, contrairement au traitement au méthotrexate seul. L'effet de l'infliximab associé au méthotrexate sur les lésions articulaires était similaire dans un sous-groupe de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis moins de trois ans, ainsi que dans des sous-groupes de patients présentant un léger degré de lésion articulaire au niveau de la ligne de base tel qu'évalué par le système de notation de Sharp modifié (score inférieur à 30), ceux avec un degré de dommage modéré (30 à 90), et ceux avec un degré élevé de dommage aux articulations (> 90) . Afin d'évaluer l'effet du traitement chez les patients individuels, le pourcentage de patients présentant des signes radiographiques de progression majeure sans équivoque a été analysé comme décrit précédemment. Enfin, un pourcentage significativement plus élevé de patients dans les groupes traités par bithérapie infliximab/méthotrexate que dans le groupe recevant le méthotrexate seul ont présenté une amélioration des scores radiographiques après 54 semaines de traitement (39 à 55% contre 14%). Des lésions articulaires progressives ont été signalées chez une minorité de patients malgré un traitement par infliximab et méthotrexate. Cependant, ces dommages n'étaient pas corrélés aux caractéristiques de base, notamment la durée de la maladie, la durée du traitement par méthotrexate, le nombre d'articulations cliniquement impliquées ou la concentration sérique de la protéine C-réactive.

En résumé, l'association de l'infliximab et méthotrexate s'avère très positif vu qu'elle améliore les symptômes et les signes d'inflammation, la fonction physique et la qualité de vie et prévient des signes radiologiques de lésions articulaires progressives dans la majorité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui n'ont pas de réponse au méthotrexate seul. Dans l'essai ASPIRE, l'efficacité de l'infliximab (perfusions de 3 ou 6 mg / kg aux semaines 0, 2 et 6 et toutes les 8 semaines par la suite) plus MTX (20 mg / semaine à la semaine 4) a été évaluée dans 1004 MTX- patients naïfs atteints de PR active précoce (≥ 3 mois, ≤ 3 ans), modérée à sévère sur une période de 54 semaines [311]. L'infliximab plus MTX a procuré des avantages cliniques, radiologiques et fonctionnels significativement plus importants que le MTX seul chez les patients atteints de PR précoce. À la semaine 54, il n'y avait aucune différence significative d'efficacité clinique entre les groupes infliximab - mais par rapport au MTX seul, les taux de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR) -N, ACR20, ACR50 et ACR70 étaient significativement plus élevés avec l'infliximab. Du début à la 54eme

semaine, la modification de la progression radiologique était significativement moindre chez les patients recevant de l'infliximab 3 mg / kg plus MTX et de l'infliximab 6 mg / kg plus MTX que chez ceux recevant du MTX seul (scores de van der Heijde – Sharp, $0,4 \pm 5,8$, $0,5 \pm 5,6$ et $3,7 \pm 9,6$, respectivement ; Figure 16). De plus, les améliorations de la fonction physique (Health Assessment Questionnaire) étaient significativement plus importantes dans les deux groupes de traitement par infliximab par rapport au groupe MTX seul [311].

Un autre rapport de l'essai ASPIRE a étudié la valeur pronostique des marqueurs d'activité de la maladie (laboratoire, clinique et radiographique) en relation avec la progression des lésions articulaires [11]. Chez les patients recevant du MTX seul, un nombre d'articulations enflées plus élevé, des taux de VS et de CRP plus élevés et des taux de facteur rhumatoïde plus élevés au début de l'étude étaient significativement corrélés avec des lésions articulaires plus importantes à la semaine 54.

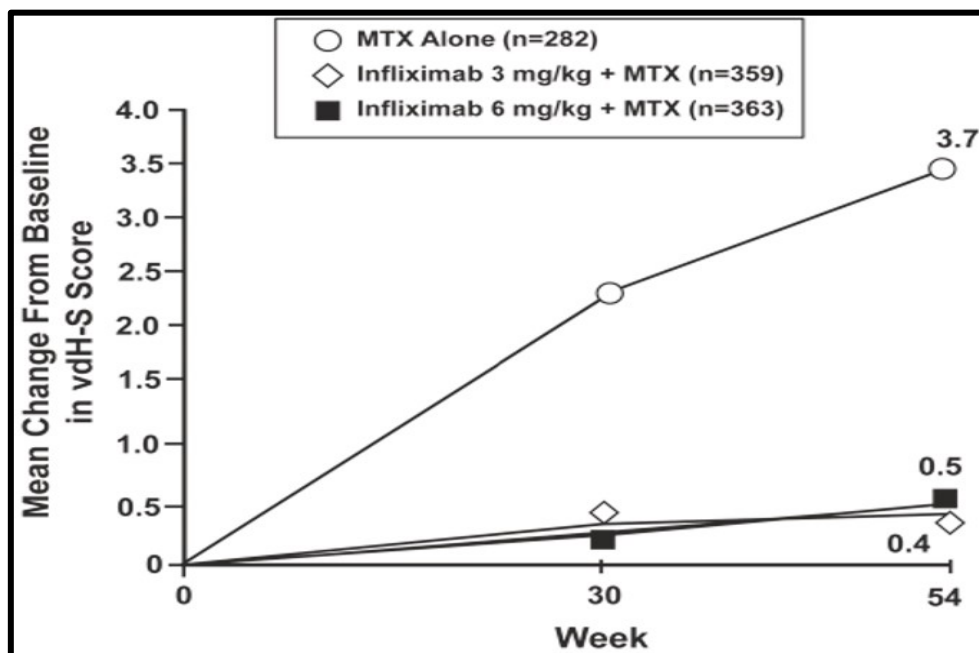


Figure 16: PR précoce : progression radiologique. L'infliximab plus MTX réduit la progression des lésions articulaire dans la PR par rapport au MTX seul. [311]

Cette corrélation a été abrogée chez les patients traités par infliximab plus MTX en raison de effets sur les lésions articulaires indépendamment de l'activité de la maladie sous-jacente ou de l'état d'auto-anticorps. Une analyse supplémentaire ajustée en fonction des caractéristiques démographiques de base et d'autres caractéristiques cliniques a toujours révélé qu'une VS

accrue et une augmentation du nombre d'articulations enflées étaient significativement associées à des lésions articulaires plus importantes à la semaine 54 dans le groupe MTX seul. Aucun de ces marqueurs, cependant, n'était prédictif de lésions articulaires plus importantes dans le groupe infliximab-plus-MTX. Le score d'activité de la maladie dans 28 articulations (DAS28) était principalement élevé au départ chez tous les patients ; des diminutions ont été observées après 12 semaines. À 14 semaines, les patients du groupe MTX seul qui avaient des scores DAS28 plus élevés ont montré une plus grande progression des lésions articulaires à la semaine 54 que ceux du groupe avec des scores inférieurs. Là encore, aucune corrélation de ce type n'a été notée dans le groupe infliximab plus-MTX.

La progression radiographique, telle que déterminée par les scores de van der Heijde – Sharp, était également la plus élevée dans la partie du groupe MTX seul qui avait le plus haut niveau de CRP de base et vitesse de sédimentation (VS): à 54 semaines, le score a changé de 1,81 point ($\pm 7,27$) dans patients avec des taux de CRP et une VS normaux, et de 4,71 points ($\pm 10,69$) chez les patients avec des taux de CRP élevés ($\geq 0,8$ mg / dl) et une VS élevée (> 15 à 20 mm / heure) [11].

Dans le groupe infliximab-plus-MTX, cependant, le niveau de base de la CRP et VS étaient peu associés à la progression radiographique ; infliximab plus MTX a inhibé la progression radiographique indépendamment de l'activité de la maladie initiale ou des lésions articulaires. En fait, tous les agents anti-TNF, lorsqu'ils sont associés au MTX, sont très efficaces pour prévenir les dommages radiologiques. Il est important de noter que seuls les patients atteignant une rémission stricte selon les critères de l'indice d'activité de la maladie simplifié à la semaine 14 n'ont pas progressé radiologiquement indépendamment du traitement ; tandis que ceux sous MTX, lorsqu'ils atteignaient des catégories d'activité de la maladie faibles ou supérieures à la semaine 14, progressaient avec un état d'activité de la maladie croissant. En revanche, infliximab plus MTX a stoppé la progression radiologique même si les patients avaient atteint une activité de la maladie faible ou modérée à la semaine 14 [312] confirmant les notions antérieures selon lesquelles ce traitement dissocie le lien traditionnel entre inflammation et destruction [313]. Selon cette hypothèse de dissociation, le traitement réduit l'impact de l'inflammation sur la destruction dans la mesure où une certaine progression des dommages n'est observée que chez les patients présentant des niveaux très élevés d'inflammation non réprimée. Que la rémission stricte ait été obtenue à 3 mois ou 1 an, il y avait une augmentation presque linéaire de la progression des lésions articulaires avec MTX, atteignant environ 6 points de score radiographique avec une activité de la maladie élevée. La progression radiographique

a été non seulement totalement ou majoritairement abrogée avec l'infliximab plus MTX en rémission, mais aussi en cas d'activité de la maladie faible voire modérée [312]. Néanmoins, même avec une thérapie combinée, il y avait un lien entre l'activité de la maladie et la progression des lésions articulaires, bien que la pente ait été considérablement détournée. Par conséquent, bien qu'il existe toujours un lien entre l'inflammation et la destruction, le traitement par inhibiteur du TNF plus MTX réduit l'impact de l'inflammation sur la destruction dans la mesure où des dommages progressifs ne sont observés que dans les cas présentant des niveaux élevés d'inflammation non réprimée - mais même alors un degré moindre que lors d'un traitement par MTX seul [314].

a- Infliximab et Cyclosporin A

Dans une étude menée par Temekonidis et son équipe, dix-huit patients atteints de PR réfractaire recevant une faible dose de Cyclosporin A (CsA) (2 mg / kg / jour) et de prednisone (5 mg / jour) ont été traités par voie intraveineuse infliximab. Les patients ont reçu de l'infliximab (3 mg / kg poids) à 0, deux, six et toutes les huit semaines pour une période totale de 12 mois. L'amélioration clinique était évaluée selon les critères de réponse de l'ACR20 (American College of Rheumatology). 80% des patients recevant le traitement d'association avec la CsA et l'infliximab ont atteint le taux ACR 20 pour la réponse au traitement, alors que 39% ont satisfait aux critères de réponse de 50%. De plus, une réduction de 76% du nombre d'articulations enflées et douloureuses a été constatée. Enfin, une réduction de la protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation des érythrocytes a été maintenue tout au long de l'étude. En général, le traitement a été bien toléré, avec un minimum de médicaments indésirables réactions. Deux patients ont abandonné ; un à cause d'une réaction d'hypersensibilité immédiate et l'autre parce que du développement de la tuberculose pulmonaire.

Pour conclure, cette étude a montré que les perfusions multiples d'infliximab et faibles les doses de CsA améliorent les patients atteints de PR réfractaire. Il semble que la CsA peut être un médicament alternatif utilisé en association avec l'infliximab chez les patients à PR réfractaire qui ne tolère pas le MTX [315].

b- Infliximab et LEF

Dans les premières études publiées, avec quelques patients, le groupe de patient recevant l'association INF + LEF a connu une fréquence élevée de réactions cutanées, des éruptions cutanées et des vascularites ont été observées, mais avec une efficacité significatif. ([251] [250]) Néanmoins, des effets secondaires n'ont pas été signalés dans d'autres études. Dans les études ouvertes ou rétrospectives, une bonne efficacité ([248] , [316], [317], [318]) et aucune augmentation des effets secondaires n'ont été observées avec une telle association. Plus récemment, dans une étude observationnelle longitudinale d'une cohorte de population de patients atteints de PR, il a été démontré que l'association infliximab + léflunomide présentait le même profil d'efficacité et de tolérance que l'association MTX + infliximab. [317] [306].

Dans une étude ouverte, le score DAS28 moyen a chuté de manière très significative à tous les moments à partir de la semaine 4, mais pas en dessous de 3,2, le seuil accepté pour une faible activité de la maladie [319]. Cela peut refléter la nature résistante de longue date de la PR dans ce groupe d'étude. Cependant, les données ACR sont remarquables, avec un maximum de 100% des patients qui sont restés sous traitement obtenant une réponse ACR20, et 46% des patients obtenant une réponse ACR70 pendant les périodes de l'étude.

La tendance à l'aggravation des réponses DAS et ACR vers la fin de l'étude est probablement liée à deux facteurs. Premièrement, de nombreux patients ont choisi volontairement de rester sur des doses plus faibles de prednisolone malgré une légère rechute de l'activité de la maladie. Deuxièmement, il y avait une anxiété considérable parmi les patients concernant le traitement par infliximab à la fin de l'essai. En particulier, les scores globaux des patients et le nombre d'articulations sensibles étaient plus élevés lors de l'évaluation finale de la semaine 32, moment auquel la prochaine perfusion d'infliximab était prévue, mais non disponible en raison du manque de financement.

En résumé, cette étude en ouvert de l'association infliximab plus léflunomide dans la PR active résistante aux DMARDcs a révélé une fréquence élevée d'événements indésirables, suffisamment sévères pour entraîner un retrait prématuré de l'étude chez 55% des patients. Malgré cela, les données d'efficacité indiquent qu'une amélioration substantielle de l'activité de la PR peut être obtenue avec cette association.[251].

3.2.3 Étanercept

3.2.3.1 Étanercept en monothérapie

À la différence du précédent anti-TNF- α qui est un anticorps, l'étanercept (ETA) se caractérise par la conjugaison entre un récepteur soluble à TNF- α (domaine de liaison du récepteur membranaire) et d'un fragment court d'immunoglobuline G. [320] [321]

a- Mécanisme d'action

L'étanercept est une molécule recombinante fusionnant 2 récepteurs p75 du TNF humain, avec un fragment Fc d'une IgG1 humaine. Elle imite l'action des récepteurs solubles du TNF et inhibe l'activité du TNF alpha et de la lymphotoxine, bloquant la cascade inflammatoire. La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 25 mg x 2/sem en sous-cutané ou de 50 mg x 1/sem en sous-cutané. [252] [322].

b- Efficacité

Plusieurs études contrôlées ont démontré l'efficacité clinique de l'étanercept dans la PR, globalement comparable à ce qui a été observé avec les autres anti-TNF. [184] [323] [324]. Ainsi, dans une étude de doses versus placebo, sur 180 patients, Moreland et coll. [323] ont obtenu au bout de 3 mois de traitement, à la posologie maximale de 16 mg/kg, 75 % de patients répondeurs ACR 20 et 57 % de patients répondeurs ACR 50 versus respectivement 14 et 7 % dans le groupe placebo. Le résultat clinique est précoce et observé dès la fin de la deuxième semaine, il augmente jusqu'au troisième mois et se maintient par la suite, puisque dans un suivi en ouvert de cette même étude, a été observée avec un recul de 2 ans, une maintenance thérapeutique de 79 %. Dans une étude contrôlée versus MTX (ERA) chez des PR récentes sur 1 an, l'étanercept s'est révélé plus rapidement efficace sur les critères de réponse classique de la PR que le MTX [184]. Dans la même étude, les auteurs ont montré une efficacité radiographique avec au bout d'un an, une diminution du nombre d'érosions chez les patients traités par étanercept par rapport à ceux traités par MTX [325]. Les résultats de cette étude ont été publiés avec un recul de 5 ans, témoignant du taux de maintien thérapeutique de l'étanercept. Chez les patients insuffisamment améliorés par le MTX pendant au moins 6 mois, une étude randomisée a été conduite versus placebo et a montré au bout de 6 mois, que 71 % des patients

recevant l'association étanercept-MTX, étaient répondeurs ACR 20 contre 27 % chez ceux recevant l'association MTX-placebo [324]. L'étude TEMPO est une étude d'un an, poursuivis jusqu'à 3 ans, portant chez 682 patients atteints de PR active et ayant comparé l'effet de l'étanercept associé au MTX versus l'étanercept seul ou le MTX seul [326]. Si l'étanercept, utilisé en monothérapie, a été plus rapidement efficace que le MTX seul, après 6 mois et 1 an de traitement, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en monothérapie. En revanche lorsque l'étanercept était associé au MTX, il y avait tout au long du suivi de 2 ans une différence d'efficacité significativement supérieure par rapport aux patients traités dans les deux groupes en monothérapie que ce soit en termes de pourcentage de patients répondeurs ACR20, ACR50 ou ACR70 ou sur le critère d'activité DAS. Dans cette étude, le pourcentage de patients en rémission à un an était de 35 % dans le groupe association plus du double de ce qui a été retrouvé dans les 2 groupes en monothérapie. Enfin l'effet sur la progression radiographique était spectaculaire sous étanercept puisqu'il n'y avait pas de progression significative lorsque l'étanercept était utilisé en monothérapie ou en association MTX et dans ce dernier groupe, il y avait même une tendance à une progression « négative » faisant actuellement parler d'une possibilité de réparation radiographique sous anti-TNF. La dernière étude contrôlée réalisée avec l'étanercept et intitulée « ADORE » a évalué, chez des malades répondeurs partiels au MTX, le passage à une simple monothérapie par étanercept versus la combinaison de l'étanercept au MTX. Les premiers résultats ne montrent pas de différence significative sur le plan clinique entre les deux bras. [111].

c- Effet indésirable

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre. [327].

3.2.3.2 Étanercept en association

a- Association étanercept et anakinra

L'étude menée par Mark C et son équipe a montré comme résultat que l'association étanercept plus anakinra n'a apporté aucun bénéfice thérapeutique par rapport à l'étanercept seul, quel que soit le schéma posologique, mais a été associée à un risque accru de sécurité. Trente et un pour cent des patients traités par étanercept à dose complète plus anakinra ont obtenu une réponse ACR de 50%, contre 41% des patients traités par étanercept uniquement. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,914$). L'incidence des infections graves (0% pour l'étanercept seul, 3,7-7,4% pour la polythérapie), les réactions au site d'injection et la neutropénie a été augmentée avec la polythérapie. La thérapie combinée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique ou l'immunogénicité de l'un ou l'autre agent.

Pour conclure, l'association de l'étanercept et de l'anakinra n'apporte aucun bénéfice supplémentaire et un risque accru par rapport à l'étanercept seul et n'est pas recommandée pour le traitement des patients atteints de PR. [328]

b- Association étanercept et MTX

Dans l'étude menée par Banhurst et son équipe, les patients qui avait une activité de PR persistante malgré un traitement agressif par méthotrexate ont connu une réponse positive lors de l'administration de l'association étanercept-MTX. A 6 mois, 71% des patients du groupe étanercept-MTX avaient une réponse ACR 20 (versus 27% dans le groupe placebo-MTX). Dans le groupe étanercept-MTX, 39% ont eu une réponse ACR50 (contre 3% dans le groupe placebo-MTX), et dans le groupe étanercept 15% (contre 0% dans le groupe placebo-MTX) ont eu une réponse ACR70 rigoureuse. [329].

Une autre étude menée par Van der Heidje et son équipe a montré que la thérapie combinée a entraîné une amélioration significativement plus grande du DAS et chez plus de patients atteints de la maladie en rémission que la monothérapie. Cette constatation a été confirmée par une analyse longitudinale ; les patients recevant un traitement d'association étaient deux fois plus susceptibles d'avoir une rémission que ceux recevant l'une ou l'autre monothérapie. Les prédicteurs indépendants de la rémission comprenaient le sexe masculin, une moindre activité de la maladie, un niveau inférieur de destruction articulaire et / ou une meilleure fonction physique. L'association ETA-MTX et le traitement par l'étanercept ont tous les deux entraîné une progression radiographique significativement moins importante que le méthotrexate. L'étanercept et le traitement en association ont été bien tolérés, sans nouvelle découverte d'effet indésirable. [330].

Et comme conclusion de cette étude l'éтанercept associé au méthotrexate a montré une efficacité qui a persisté pendant 3 ans et est resté plus efficace que l'une ou l'autre monothérapie. La thérapie combinée pendant 3 ans a conduit à la rémission de la maladie et à l'inhibition de la progression radiographique, 2 objectifs clés pour le traitement des patients atteints de PR.

c- Association éтанercept plus sulfasalazine

Les patients recevant l'éтанercept plus sulfasalazine ont eu une réponse initiale plus rapide, soutenue à 2 ans, que ceux recevant de la sulfasalazine : DAS moyen 2,5 versus 4,5, respectivement ($p < 0,05$); La réponse ACR 20 a été obtenue par 77% contre 34% des patients, respectivement ($p < 0,01$). Cette étude a démontré que l'éтанercept plus sulfasalazine est une association efficace pour la prise en charge à long terme des patients atteints de PR comparément au SLZ seul. L'ajout d'éтанercept ou la substitution par l'éтанercept doivent être envisagés comme options de traitement pour les patients ne répondant pas de manière adéquate à la sulfasalazine. [331].

3.2.4 L'adalimumab

3.2.4.1 L'adalimumab en monothérapie

L'adalimumab (ADA) est une immunoglobuline monoclonale 100% humanisée. La prescription d'Humira® est associée à celle du MTX dans les cas de PR dont l'activité est soit modérée à sévère et qui précédemment était traitée par les DMARDcs sans réponse thérapeutique adéquate ; soit sévère et évolutive et dont le patient est naïf de tout traitement. [332] [333].

a- Mécanisme d'action

L'adalimumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humanisé qui inhibe la liaison du TNF- α ainsi que la lyse des cellules qui expriment le TNF- α sur leur surface [322].

b- Posologie

La posologie recommandée par le RCP pour la PR est de 40mg/15j en sous-cutanée, en association au MTX. Il est précisé que si l'ADA est utilisé en monothérapie et en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/sem. En sous-cutané [110].

c- Efficacité

L'adalimumab s'est révélé être un traitement efficace par rapport au placebo pour les patients atteints de PR qui ne sont pas bien contrôlés par les DMARDcs, améliorant les symptômes, améliorant la fonction physique et ralentissant les changements radiographiques des articulations. La combinaison d'un inhibiteur du TNF α avec le méthotrexate s'est révélée plus efficace que le méthotrexate seul en monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde précoce. [334].

d- Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques. [335]. Les antagonistes du TNF, tels qu'adalimumab, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections [336] menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers [337] (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation de l'adalimumab. Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenies, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. [338].

3.2.4.2 Adalimumab en association

a- Association de l'ADA et MTX

L'étude PREMIER [339] a démontré que la thérapie combinée était supérieure à la fois au MTX et à l'adalimumab en monothérapie dans tous les résultats mesurés. À la 1^{ère} année, les patients recevant un traitement d'association ont présenté une réponse ACR50 (62%) meilleure que les patients ayant reçu du MTX ou de l'adalimumab en monothérapie (46% et 41%, respectivement ; tous deux $p < 0,001$). Une supériorité similaire de la poly thérapie a été observée dans les taux de réponse ACR20, ACR70 et ACR90 à 1 et 2 ans. Il y avait significativement moins de

progression radiographique ($P \leq 0,002$) chez les patients du bras de traitement combiné à l'année 1 et à l'année 2 (1,3 et 1,9 unités Sharp, respectivement) que chez les patients du bras MTX (5,7 et 10,4 unités Sharp) ou groupe adalimumab (3,0 et 5,5 unités Sharp). Après 2 ans de traitement, 49% des patients recevant un traitement d'association ont présenté une rémission de la maladie (28-joint Disease Activity Score $< 2,6$) et 49% ont présenté une réponse clinique majeure (réponse ACR70 pendant au moins 6 mois consécutifs), taux environ deux fois plus élevés trouvé chez les patients recevant l'une ou l'autre monothérapie. Les profils d'événements indésirables étaient comparables dans les 3 groupes. Cette étude a démontré que le traitement d'association avec adalimumab plus MTX était significativement supérieur au MTX seul ou à l'adalimumab seul pour améliorer les signes et symptômes de la maladie, inhiber la progression radiographique et effectuer une rémission clinique.

L'étude ERA a montré que les patients traités par l'éta nercept + le méthotrexate avaient une amélioration d'au moins 0,5 unité du score HAQ après 2 ans (55% vs 37%; $p < 0,001$) [[325]]. Une sous-analyse de l'étude PREMIER a révélé que le score Physical Component Summary sur l'échelle de qualité de vie SF-36 s'était amélioré après 1 an de traitement par adalimumab plus méthotrexate et était similaire à celui de la population américaine, alors que le score des patients traités par méthotrexate à elle seule, est restée nettement inférieure à celle de la population américaine [[340]]. Dans l'étude BeST, le traitement initial d'association a entraîné une plus grande amélioration de la capacité fonctionnelle (HAQ) à 3 et 6 mois, par rapport à la monothérapie initiale [341]. Cette amélioration s'est maintenue malgré l'arrêt de l'infliximab chez de nombreux patients.[342].

3.2.5 Golimumab

3.2.5.1 Golimumab en monothérapie

Le golimumab (GLM) est un anticorps monoclonal de type Immunoglobuline G totalement humanisé. Son indication dans la PR est identique à Humira® et son administration sera faite, entre autres, en association au méthotrexate. [343].

a- Mécanisme

Golimumab a une affinité et une spécificité élevées pour le TNF α humain et neutralise efficacement la bio activité du TNF α [344].

b- Posologie

En ce qui concerne sa posologie, Dans un 1er temps, le golimumab devrait être disponible sous forme sous-cutanée à raison d'une injection à 50 mg toutes les 4 semaines. Avec possibilité d'augmenter cette posologie à 100mg/mois. [111].

c- Efficacité

Des études [344] [345] ont fourni des données pour l'ACR50. Les patients traités par Golimumab étaient 2,6 fois plus susceptibles que ceux traités par placebo d'atteindre l'ACR50. Les patients traités par Golimumab étaient également significativement plus susceptibles d'avoir une rémission DAS, une amélioration plus importante du HAQ et des taux de sevrage global plus faibles. Bien que les 4 études aient fourni des données sur l'innocuité, aucune différence statistiquement significative n'a été notée dans le nombre d'événements indésirables, le nombre d'EI ou les retraits dus à des événements indésirables. Les patients traités par Golimumab étaient 1,5 fois plus susceptibles d'atteindre l'ACR20, 2,8 fois plus susceptibles d'atteindre l'ACR70, 1,5 fois plus susceptibles d'obtenir une bonne réponse EULAR, 1,6 fois plus susceptibles d'atteindre une faible activité de la maladie et 5,1 fois plus susceptibles d'atteindre une rémission DAS, par rapport au placebo. Les patients traités par golimumab présentaient un changement significativement plus important des scores DAS28, une diminution plus importante des scores HAQ et étaient 1,8 fois plus susceptibles d'obtenir un changement $HAQ \geq 0,22$. [346].

d- Tolérance

Dans les essais cliniques, le profil de sécurité du GLM est comparable à celui des autres inhibiteurs du TNF- α [347] En tant que classe, les inhibiteurs du TNF- α sont associés à un risque accru de développer des infections opportunistes et un lymphome, bien que l'incidence accrue de lymphome observée chez les patients atteints de La PR traitée avec ces médicaments peut ne pas être plus élevée que celle qui se produit dans la population globale des patients atteints de PR. [348] Une réactivation de la tuberculose latente (TB) peut survenir chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF- α ; par conséquent, le dépistage systématique de la tuberculose et le traitement de la tuberculose latente, le cas échéant, sont recommandés avant d'initier un traitement avec tout agent de cette classe thérapeutique. [349, 350].

3.2.5.2 Golimumab en association

a- Association Golimumab et MTX

L'étude GO-BEFORE [351] a été conduite chez des patients naïfs de MTX, qui ont été randomisés dans le bras MTX + placebo, dans le bras golimumab 100 mg + placebo, dans le bras golimumab 50 mg + MTX et dans le bras golimumab 100 mg + MTX. Les taux de réponse ACR20 sont comparables à 1 an avec respectivement des chiffres de 63,1 %, 65,4 %, 68,6 % et 70,4 %. Les résultats ont été présentés à 2 ans avec des taux de réponse ACR20 de 68,1 %, 56 %, 69,8 %, 73 %. La combinaison golimumab et MTX nous donne à 2 ans 54,1 % de patients en rémission. Cette étude a démontré l'efficacité supérieure de l'association du GLM+MTX au MTX en seul ou GOLI seul. Dans une autre étude : l'administration intraveineuse de golimumab plus MTX semble avoir un effet bénéfique sur la réduction à long terme des signes / symptômes de PR chez les patients résistants au MTX, sans problème de sécurité inattendu. [352].

3.2.6 Certolizumab-Pegol (CP)

3.2.6.1 Certolizumab-Pegol en monothérapie

Le certolizumab-pegol (CP) est une conjugaison entre un fragment d'immunoglobuline humanisé recombinant ciblant le TNF- α et une molécule de polyéthylène glycol (PEG). [252].

a- Posologie

Sa posologie débute par une dose initiale à 400mg soit 2 injections le même jour. Ces injections seront répétées à la semaine 2 et à la semaine 4. Les doses d'entretien de 200mg se feront tous les 15 jours soit l'équivalent de la demi-vie du produit. Cet anticorps est prescrit en combinaison avec le MTX dans les cas de PR dont l'activité est modérée à sévère, et la réponse aux traitements conventionnels est inadaptée. Il peut également être prescrit en monothérapie chez les patients intolérants au MTX. [353].

b- Mécanisme d'action

CP se lie avec une haute affinité et neutralise le TNF-alpha. ([354]) Le CP pénètre de préférence et de manière persistante dans les tissus enflammés par rapport aux tissus non enflammés dans

une plus grande mesure que l'adalimumab ou l'infliximab, comme le montre l'imagerie par bio fluorescence chez les souris. [355].

c- Efficacité

L'étude menée par [356] a montré que le CP à la dose standard (200 mg) s'est avéré cliniquement efficace à 12, 24 et 52 semaines. Le CP améliore l'ACR50, la qualité de vie du malade, la rémission de la PR et réduit probablement les lésions articulaires observées à la radiographie. Le CP augmente les événements indésirables graves, moins de personnes arrêtent de prendre leur traitement, mais celles qui arrêtent le font en raison d'événements indésirables graves. Des différences cliniques importantes entre le placebo et le CP ont été observées pour les mesures de l'activité de la maladie, en faveur du CP. Les différences étaient à la fois statistiquement significatives et cliniquement importantes pour les résultats déclarés par les participants ACR50, HAQ et SF-36 (scores sommaires des composantes physiques (PCS) et mentales (MCS)), et pour les mesures des dommages structurels. Les changements du HAQ à 24 semaines avec 200 mg de CP étaient de -0,35 (les changements moyens du HAQ supérieurs à -0,22 sont cliniquement significatifs). De plus, les résultats avec le SF-36 (composantes physiques et mentales) peuvent être considérés comme pertinents car chez les personnes atteintes de PR, les améliorations du SF-36 PCS et HAQ-DI sont associées à une amélioration de la productivité du travail et à une réduction de l'invalidité à long terme, l'utilisation des soins de santé, les coûts et la mortalité [357]. Tous les groupes de patients recevant CP ont montré des améliorations des résultats radiologiques par rapport au placebo, mesurées comme les variations moyennes par rapport à la valeur de départ. Il y avait un avantage radiologique clair, même s'il ne faut pas oublier que les changements radiographiques se produisent chez une proportion relativement faible de personnes atteintes de PR pendant la durée des études de recherche, et que les changements ne représentaient pas un avantage cliniquement significatif pour les participants. Dans une autre étude [358] à la semaine 24, les taux de réponse ACR20 étaient de 45,5% pour le CP 400 mg /mois contre 9,3% pour le placebo ($p < 0,001$). Les différences entre le CP et le placebo dans la réponse ACR20 étaient statistiquement significatives dès la 1^{ère} semaine jusqu'à la 24^{ème} semaine ($p < 0,001$). Des améliorations significatives de l'ACR50, des composants de l'ACR, du DAS28 (ESR) 3 et de tous les résultats rapportés par les patients ont également été observées précocement avec le CP et se sont maintenues tout au long de l'étude. La plupart des événements indésirables étaient légers ou modérés et aucun décès ni cas de tuberculose n'a été signalé. Comme conclusion de cette étude,

le traitement par CP 400 mg en monothérapie toutes les 4 semaines a réduit efficacement les signes et les symptômes de la PR active chez les patients ayant précédemment échoué ≥ 1 DMARD par rapport au placebo, et a démontré un profil de sécurité acceptable [358].

d- Tolérance

- Infection :

Le risque d'infection est augmenté avec la CP comme avec les autres TNF α , l'infection étant l'événement indésirable le plus fréquent observé dans les essais cliniques. (pneumocystoses, œsophagite fongique, géotrichose , tuberculoses , hépatite B) [359].

- Malignité :

La recherche axée sur la tolérance des biothérapies (RATIO), indique que le taux de lymphome est augmenté avec d'autres agents TNF α . [360].

- Auto-immunité :

Le CP est associé à la production d'auto-anticorps, comme le sont d'autres agents TNF α . Dans les phases contrôlées des essais CP, le développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et d'anticorps anti-ADN double brin (anti-ADNdb) a eu lieu chez 17 et 2,2% des patients traités par CP, contre 12 et 1,0% des témoins respectivement. [361]. Des cas de syndrome de type lupique ont été rapportés, y compris un cas d'éruption cutanée de type lupus érythémateux chez un patient traité par CP dans RAPID [362].

- Cardiovasculaire :

Les agents TNF α , y compris le CP, sont contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque modérée et sévère. Des cas d'insuffisance cardiaque et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque légère ont été rapportés avec la CP [362], comme avec d'autres agents TNF α .

- Hématologique :

Une pancytopénie, une anémie aplasique, la leucopénie, la pancytopénie et la thrombocytopénie ont été rarement rapportées avec la CP. [361].

- Neurologique :

Troubles épileptiques, des névrites et une neuropathie périphérique. [361].

3.2.6.2 Association Certolizumab-pegol et MTX

Une étude menée par Keystone à montrer qu'à la semaine 24, les taux de réponse ACR20 avec les groupes CP 200 mg et 400 mg + MTX étaient de 58,8% et 60,8%, respectivement, contre 13,6% pour le groupe placebo+ MTX. Les différences dans les taux de réponse ACR20 par rapport au groupe recevant le placebo + MTX étaient significatives à la 1ere semaine et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 ($p < 0,001$). À la semaine 52, la progression radiographique moyenne était réduite chez les patients traités par CP 200 mg (0,4 unité Sharp) ou 400 mg (0,2 unité Sharp) +MTX par rapport à celle des patients traités par placebo + MTX (2,8 unités Sharp). Des améliorations de tous les principaux ensembles de mesures de l'activité de la maladie de l'ACR, y compris la fonction physique, ont été observées à la 1ere semaine avec les deux schémas posologiques de CP. La plupart des événements indésirables étaient légers ou modérés.

Et comme conclusion de cette étude, le traitement par CP 200 ou 400 mg plus MTX a entraîné une réduction rapide et durable des signes et symptômes de la PR, inhibé la progression des lésions articulaires structurelles et amélioré la fonction physique par rapport au traitement par placebo plus MTX chez les patients atteints de PR avec une réponse incomplète au MTX [363].

3.2.7 Surveillance clinique et biologique des traitements anti-TNF α .

La surveillance clinique des patients sous traitements par anti-TNF doit être régulière, toutes les 4 à 8 semaines. Elle doit inclure une surveillance de l'efficacité clinique et radiographique, un dépistage clinique des effets secondaires et pour certains, une surveillance de l'hémogramme plaquettes et des transaminases (de rares intolérances hématologiques ou hépatiques ont été récemment signalées). Les anticorps antinucléaires peuvent être induits par les agents anti-TNF α . En cas de positivité, la recherche d'une spécificité est nécessaire, notamment les anticorps anti-ADN natif. La positivité d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps anti-phospholipides ne contre-indique pas l'initiation d'un traitement anti-TNF α . En revanche un traitement anti-TNF α doit être interrompu en présence de signes cliniques de maladie auto-immune et notamment de maladie lupique [364].

3.3 Autres traitements biologiques.

De nombreux autres traitements biologiques sont actuellement développés pour essayer d'améliorer encore l'efficacité de la prise en charge de la PR.

3.3.1 Rituximab

3.3.1.1 Monothérapie

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique associant les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. [365].

a- Posologie

Le schéma d'administration recommandé par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et celui utilisé dans la PR est de 2 perfusions de rituximab 1000 mg IV à 15 jours d'intervalle, qui assurent un effet prolongé. L'association au MTX est conseillée. Les perfusions sont précédées de l'administration de 100 mg IV de Méthylprednisolone pour diminuer la survenue de réactions aiguës à la perfusion. [366].

b- Mécanisme d'action

Le rituximab se lie à l'antigène CD20, phosphoprotéine transmembranaire, localisée sur les lymphocytes pré-B et B matures (figure 17) [367]. L'antigène CD20 est présent sur les cellules B normales et malignes, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B ou les plasmocytes. Après la liaison du fragment Fab à l'antigène CD20 des lymphocytes B, le fragment Fc du rituximab peut générer des fonctions d'effecteur immunitaire qui entraînent la lyse des lymphocytes B par des mécanismes de cytotoxicité dépendante du complément, de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou d'apoptose. [368] [369]. Le rituximab induit une déplétion profonde et durable (6 à 12 mois) des lymphocytes B sanguins suivie d'une réapparition tardive de lymphocytes B ayant un phénotype naïf similaire à ceux retrouvés dans le sang du cordon de nouveau-nés [370]. Le rituximab semble capable d'induire une modification du répertoire des cellules B avec la disparition des populations auto-réactives et la reconstitution d'un répertoire B normal, ce qui expliquerait la possibilité de rémissions prolongées voire de guérisons définitives chez certains malades après traitement [370]. Il semble également que le rituximab ait une spécificité d'action sur les cellules B auto-réactives comme le suggère l'absence de modification majeure des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et les antigènes de la toxine tétanique. [371].

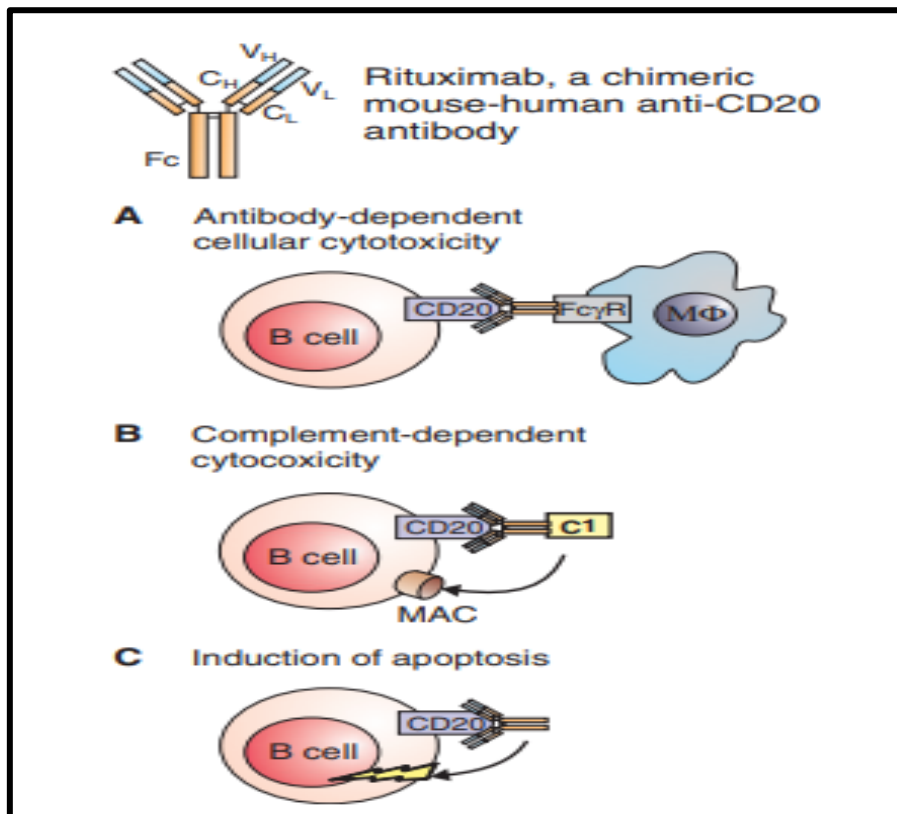


Figure 17: Mécanisme d'action du rituximab. [372]

c- Efficacité

Une étude menée par Smolen et son équipe a montré que la différence entre les réponses au rituximab en monothérapie et au groupe témoin (placebo) (ACR20, ACR50 et ACR70: 38%, 13% et 5%, respectivement) n'a pas atteint une signification statistique pour les réponses ACR50 et ACR7014 (catégorie Ib), le rituximab est autorisé uniquement en combinaison avec MTX ([373]).

L'étude menée par CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) confirme que le rituximab associé au MTX entraîne la meilleure réponse clinique par rapport au critère principal et que son association au MTX entraîne la meilleure réponse clinique par rapport à une association de RTX + cyclophosphamide, au MTX seul et au rituximab seul. [374]. Cette étude a également évalué l'utilisation du RTX en monothérapie. Les résultats d'efficacité obtenus sont moindres par rapport à l'association au RTX + MTX. L'association du RTX au cyclophosphamide, quoiqu'efficace, est moins bien tolérée. Cette étude a pour objectif principal le critère ACR 50, plus difficile à atteindre que l'ACR 20. Cette approche

plus exigeante trouve tout son mérite pour des malades en échec de MTX. Le rituximab peut être utilisé en monothérapie, mais les données cliniques actuelles montrent que l'association du rituximab et du méthotrexate donne un meilleur effet antirhumatismal. De plus, des lignes directrices internationales et une déclaration de consensus sur l'utilisation du rituximab dans la PR recommandent la prise du RTX en association avec le méthotrexate. [375].

d- Tolérance

Le rituximab étant une molécule d'utilisation récente, de nouveaux effets secondaires sont régulièrement rapportés. Il s'agit cependant d'un traitement qui est généralement bien toléré à court et moyen terme. La liste des effets secondaires graves observés depuis la commercialisation du rituximab est disponible dans les RCP et régulièrement mise à jour. Les effets indésirables selon le RCP sont : Réactions aiguës liées à la perfusion, événement cardiovasculaire, infections, modification de la NFS [372].

3.3.1.2 Association du rituximab avec les DMARDcs

Le rituximab, actuellement en association avec le MTX, est une nouvelle option thérapeutique pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en particulier les patients n'ayant pas répondu aux anti-TNF auparavant. Il constitue une avancée majeure dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [373]. Une étude [376] montre que les réponses ACR des patients traités par rituximab en association avec le méthotrexate étaient numériquement supérieures à celles recevant le rituximab en monothérapie.

Un ECR (essai contrôlé randomisé) précoce a suggéré que la monothérapie par rituximab était inférieure au rituximab en association avec le MTX ou le cyclophosphamide, et n'était pas significativement plus efficace que le MTX seul chez les patients atteints de RA établie.[375]. Les essais contrôlés randomisés (ECR) ultérieurs ont montré que le rituximab en association avec le MTX était supérieur au MTX seul soit chez les patient avec PR établie (SERENE) [377] ou les patients atteints de PR précoce [378]. Chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux agents anti-TNF, le rituximab en association avec le MTX s'est avéré plus efficace que le MTX seul dans la PR établie (REFLEX) [379]. Une analyse groupée des dix registres européens (collaboration CERERRA) impliquant 1195 patients atteints de PR ont signalé que le rituximab en association avec le MTX ou le léflunomide (LEF) présentait des taux significativement plus élevés de bonne réponse EULAR à 6 mois par rapport au rituximab en

monothérapie [380]. Cette étude a également suggéré que le rituximab pourrait être associé au LEF chez les patients intolérants ou contre-indiqués au MTX pour améliorer l'efficacité clinique [381].

3.3.1.3 Rituximab en association avec d'autres biothérapies.

Le rôle du rituximab en association avec des anti-TNF a été évalué dans une étude contrôlée randomisée (TAME) de 24 semaines. [382]. Dans cette étude, 51 patients atteints de PR active ont été randomisés dans un rapport pour recevoir soit du rituximab (deux doses de 500 mg), soit une perfusion de placebo en plus du MTX de fond et d'un agent anti-TNF (étanercept ou adalimumab). Le critère de jugement principal à la semaine 24 était la sécurité. Bien qu'aucun nouveau signal de tolérance n'ait été observé avec le rituximab associé à un inhibiteur du TNF, un avantage d'efficacité clinique clair de cette stratégie d'association n'a pas non plus pu être démontré.

3.3.2 Tocilizumab

3.3.2.1 Tocilizumab en monothérapie

Le tocilizumab (TCZ) (RoActemra® ou Actemra®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit comme un antagoniste des récepteurs de l'interleukine (IL) -6. Le tocilizumab est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse inadéquate ou qui sont intolérants à traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARDS) ou antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il peut également être administré en monothérapie chez les patients intolérants au méthotrexate. [383]

a- Mécanisme d'action

Une étude originale a montré que l'IL-6 était une cytokine requise pour la différenciation des cellules B ; par conséquent, TCZ peut évidemment changer la proportion de cellules B dans le sang périphérique dans le traitement de la PR. Cependant, IL-6 joue également un rôle important dans la différenciation des cellules T (Th1, Th2 et Th17) et la formation des cellules Treg. Une étude récente a montré que TCZ peut traiter la PR en assurant l'équilibre Th1 / Treg, mais le mécanisme par lequel TCZ est impliqué dans le traitement de la PR n'est pas entièrement compris [384].

b- Efficacité

Plusieurs études [385] [386] [387] chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce ou de longue date ont démontré l'efficacité du tocilizumab intraveineux à 8 mg / kg toutes les 4 semaines, ces études ont montré une amélioration d'activité de la maladie et les lésions structurales des articulations. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (durée moyenne de la maladie <3 ans) dont le traitement antérieur avec des DMARDs conventionnels avait échoué, la monothérapie avec le tocilizumab à 8 mg / kg pendant 1 an était significativement plus efficace que le traitement avec les DMARDs pour obtenir une réponse ACR20, empêchant la progression radiographique de la maladie. Les patients atteints d'une maladie réfractaire au traitement de longue date ont obtenu des réponses cliniques significativement meilleures avec le tocilizumab 8 mg / kg en monothérapie qu'avec le placebo ou le méthotrexate [388][389].

c- Tolérance

Selon la société marocaine de rhumatologie(SMR) [110], un suivi pré-thérapeutique et une surveillance durant le traitement est recommandé en se basant sur l'analyse de l'hémogramme, des enzymes hépatiques et du bilan lipidique. Il conviendra également d'identifier tout signe d'infection, de rechercher une sérologie aux hépatites, à la tuberculose ou au VIH, et de réaliser un bilan cardiaque. Le tocilizumab peut causer divers effets indésirables qui ont pu être identifiés lors des dernières études cliniques [390] :

- Potentialisation du risque infectieux : pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne.
- Des événements indésirables associés à la perfusion.
- Trouble lipidique avec notamment une élévation du taux de cholestérol.
- Augmentation des transaminases hépatiques ALAT.
- Des céphalées.
- Hypertension.

3.3.2.2 Association tocilizumab et le méthotrexate

La bithérapie à base de tocilizumab + MTX était significativement plus efficace que le méthotrexate [391][387][392][393] ou les DMARDcs en monothérapie (c'est-à-dire méthotrexate, chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, or parentéral) pour réduire l'activité de la maladie clinique et radiographique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date (durée moyenne de la maladie allant de »8 à» 12 ans, le cas échéant) dont le traitement antérieur par méthotrexate, [391] [387] au moins un DMARDcs [394] [393] ou au moins un agent anti-TNF avait échoué [392].

Le tocilizumab associé au méthotrexate ou aux DMARDcs a produit des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 significativement plus élevés et des taux de rémission clinique significativement plus élevés, selon les scores DAS 28, que le méthotrexate ou les DMARD seuls à la fin de l'étude dans OPTION, RADIATE et TOWARD [387]- [392]. Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la fin de l'étude étaient également significativement plus élevés avec tocilizumab plus méthotrexate qu'avec le traitement par méthotrexate seul dans CHARISMA (tableau III) [391]. De même, dans LITHE, le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 (critère principal; 56% vs 27%; $p < 0,0001$) [395], et les taux de rémission ACR20, ACR50, ACR70 à la semaine 52 étaient significativement plus élevées avec le tocilizumab 8 mg / kg plus le méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul [393].

De plus, la progression radiographique de la maladie était significativement moindre chez les patients recevant un traitement par tocilizumab plus méthotrexate que le méthotrexate seul à la semaine 52 (critère principal). Des augmentations significativement plus faibles entre le départ et la semaine 52 des scores totaux de Sharp modifié par Genant (0,3 vs 1,1), d'érosion (0,2 vs 0,7 ; $p < 0,0001$) et de rétrécissement de l'espace articulaire (0,1 vs 0,4 ; $p < 0,01$) étaient observés avec tocilizumab 8 mg / kg plus méthotrexate par rapport aux patients recevant du méthotrexate seul. [393] Les taux moyens de CRP s'étaient normalisés à la fin de l'étude chez les patients traités par tocilizumab plus méthotrexate ou DMARDcs dans CHARISMA, [391] RADIATE, [392] OPTION [387] et TOWARD [394] avec des réductions observées à partir de la semaine 2. Les changements par rapport à la valeur initiale des taux moyens d'hémoglobine étaient significativement plus importants avec tocilizumab 8 mg / kg plus méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul dans OPTION (12,4 vs -0,3 g / L; $p < 0,0001$) et dans RADIATE (1,2 vs -0,1 g / dL $p < 0,001$), et avec tocilizumab 8 mg / kg plus DMARDcs qu'avec DMARDcs seul dans TOWARD (moyenne 0,98 g / dL vs -0,13 g / dL; $p < 0,0001$).

3.3.3 Abatacept

3.3.3.1 Abatacept en monothérapie

L'abatacept (ABT) ou Orenzia[®] est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique lié au lymphocyte T (CTLA-4) et une partie du fragment constant (Fc) modifiée d'anticorps (IgG1). Les lymphocytes T, comme décrit précédemment, sont grandement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Ils sont responsables de la cascade inflammatoire et dans la maturation des ostéoclastes. Orenzia[®] permet de moduler l'activité de ces LT en agissant sur la co-stimulation (deuxième signal permettant au LT de devenir actif) et freine ainsi la prolifération de ces cellules et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [396] [397] (figure 18).

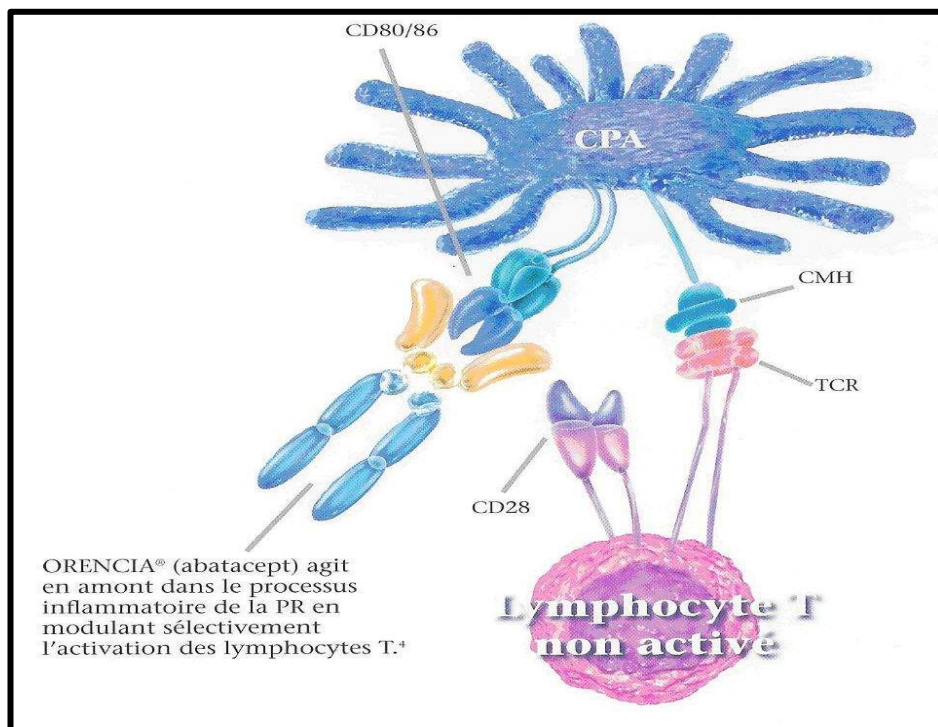


Figure 18: Mécanisme d'action de l'Abatacept. [397]

a- Posologie

Le schéma d'administration dans les études ci-dessous est d'une injection d'ABT 10mg/kg IV à J1, J15, J30, puis une fois par mois. [110].

b- Efficacité

L'étude pivot ATTAIN ([398]) a permis de démontrer l'efficacité clinique de l'abatacept à la posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse à j1, j15, j30, puis toutes les quatre semaines associé au MTX, chez des patients atteints de PR ayant une réponse insuffisante à un anti-TNF, et la réponse thérapeutique clinique se maintient à deux ans de traitement. Une autre étude a prouvé que l'abatacept était capable de ralentir la détérioration structurale chez des patients ayant une réponse insuffisante au MTX, avec un maintien à trois ans de ce résultat. [252].

c- Tolérance

Les événements les plus fréquemment signalés ($\geq 5\%$) ont été des céphalées et des nausées. Les autres événements indésirables rapportés ($> 2\%$) ont été principalement : des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, des sensations vertigineuses, de la diarrhée, des rashes, de la toux et de l'HTA [399] [400].

3.3.3.2 Abatacept en association

a- Association de l'Abatacept et les anti-TNF α

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a mis en garde contre l'utilisation de l'abatacept en association avec un traitement anti-TNF. Aucun bénéfice significatif en termes d'efficacité n'a été trouvé avec un traitement concomitant et les préoccupations concernant une augmentation des infections et des infections graves justifiaient une mise en garde selon laquelle l'abatacept ne devrait pas être administré aux patients sous traitement anti-TNF concomitant. Il n'y a aucun bénéfice d'efficacité lié à l'association de l'abatacept avec un anti-TNF biologique, ce qui entraîne des risques plus élevés. [401].

b- Association de l'Abatacept et le méthotrexate

Dans une étude de phase IIIb en double aveugle, les patients atteints de PR depuis 2 ans ou moins ont été randomisés pour recevoir de l'abatacept (10 mg / kg) plus méthotrexate, ou un placebo plus méthotrexate. Les patients étaient naïfs de méthotrexate et séropositifs pour le facteur rhumatoïde (RF), la protéine citrulliné anticyclique (CCP) de type 2 ou les deux et présentaient des signes radiographiques d'érosions articulaires. Au départ, les patients avaient un DAS28 moyen de 6,3, un TS moyen de 7,1 et une durée moyenne de la maladie de 6,5 mois ; 96,5% et 89,0% des patients étaient respectivement séropositifs aux RF ou aux anti-CCP2. À

la 1^{ère} année, une proportion significativement plus élevée de patients traités par abatacept plus méthotrexate ont obtenu une rémission (41,4% vs 23,3% ; $p < 0,001$) et la progression radiographique était significativement moindre rapport au méthotrexate seul. Sur 1 an, la fréquence des événements indésirables (84,8% vs 83,4%), des événements indésirables graves (7,8% vs 7,9%), des infections graves (2,0% vs 2,0%), des maladies auto-immunes (2,3% vs 2,0%) et des tumeurs malignes (0,4% vs 0%) était comparable pour l'abatacept plus méthotrexate versus le méthotrexate seul. Cette étude a démontré que dans une population naïve de méthotrexate présentant une PR précoce et des facteurs de mauvais pronostic, l'association d'abatacept et de méthotrexate a fourni une efficacité clinique et radiographique significativement meilleure par rapport au méthotrexate seul et avait un profil de tolérance favorable comparable. [401].

Dans une autre étude de Bathon et.al, l'association de l'abatacept et du méthotrexate était plus efficace que le méthotrexate seul. Le taux de rémission du DAS28-CRP à 1 an était significativement plus élevé dans le groupe abatacept plus méthotrexate que dans le groupe méthotrexate seul .[402]. Les taux de rémission à un an chez les patients initialement randomisés pour recevoir de l'abatacept plus méthotrexate se sont maintenus jusqu'à la 2^{ème} année. À 2 ans, un taux de rémission de 44,5% a été observé chez les patients qui sont passés du placebo plus méthotrexate à l'abatacept plus méthotrexate après l'année 1 [402]. La variation moyenne ajustée entre le départ et 1 an du DAS28-CRP était significativement plus importante avec abatacept plus méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul (-3,22 vs -2,49). Les taux d'ACR50, ACR70, ACR90 et de réponse clinique majeure (MCR) à 1 an étaient significativement plus élevés avec l'abatacept associé au méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul. [403] Les taux de réponse ACR observés à 1 an ont été maintenus jusqu'à l'année 2 [402]. L'abatacept associé au méthotrexate était également associé à une progression radiographique moindre que le méthotrexate seul. Les changements par rapport à l'inclusion à 1 an des scores totaux et d'érosion de Sharp modifiés par Genant étaient significativement plus favorables avec l'abatacept plus le méthotrexate qu'avec le méthotrexate seul [403]. Cette différence entre les groupes est restée significative à 2 ans, après que les patients initialement randomisés pour recevoir du méthotrexate seul aient reçu de l'abatacept plus du méthotrexate pendant 1 an. Une progression radiographique significativement moindre a été observée au cours de l'année 2 par rapport à l'année 1 chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'abatacept plus méthotrexate, et chez les patients initialement randomisés vers méthotrexate seul [402]. L'association de l'abatacept et du méthotrexate a également été associée à des améliorations de

la fonction physique. À 1 an, le taux de réponse HAQ-DI était significativement ($p = 0,024$) plus élevé dans le groupe abatacept plus méthotrexate que dans le groupe méthotrexate (71,9 vs 62,1%) [403]. À 2 ans, le taux de réponse HAQ-DI chez les patients initialement randomisés sous méthotrexate seul (78,4%) était similaire à celui des patients initialement randomisés sous abatacept plus méthotrexate (81,5%) [402] [404].

c- Association de l'Abatacept et l'Étanercept

Etude Weinblatt 2007 a été conçu pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'abatacept en association avec l'étanercept. Les résultats d'efficacité n'étaient pas statistiquement significatifs. Aucun résultat de tolérance n'était statistiquement significatif, à l'exception du total des événements indésirables graves. Il y avait une forte tendance vers un risque relatif plus élevé de ces effets néfastes dans le groupe abatacept + ETA, les auteurs des études recommandent de ne pas administrer l'abatacept en association avec d'autres traitements biologiques. [400, 405]. Dans une autre étude; L'association d'abatacept (à une dose de 2 mg / kg pendant la phase en double aveugle et de 10 mg / kg) et d'étanercept a été associée à une augmentation des effets indésirables grave, y compris des infections graves, avec un effet clinique limité. Compte tenu des résultats d'efficacité limités et des problèmes de sécurité, l'abatacept en association avec l'étanercept ne doit pas être utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [406].

3.3.4 Inhibiteur du récepteur de l'Interleukine-1 : Anakinra

3.3.4.1 Anakira en monothérapie

Parmi les agents anti-interleukine-1 (IL-1) Seul l'anakinra (Kineret®) a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la PR, en association avec le MTX [407].

a- Mécanisme

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'Interleukine 1 (IL-1) humaine. Il s'agit donc d'une protéine recombinante de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). En inhibant de façon compétitive l'IL-1-Ra, l'anakinra s'oppose aux effets de l'IL-1 (IL-1 alpha et IL-1 bêta), cytokine pro inflammatoires majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. L'IL-1 est présente dans le plasma et dans le liquide synovial des malades atteints de PR et une corrélation a été rapportée entre ses concentrations plasmatiques et l'activité de la maladie [408] [409].

b- Posologie

La posologie recommandée dans le RCP pour la PR est de 100mg/j en sous-cutané [110].

c- Efficacité

Les études ont permis d'observer une amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques [410]. Cependant, ce produit est estimé moins efficace que les anti-TNF α et n'est pas recommandé en cas d'échec de ceux-ci [411]. Soixante-dix pour cent des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes [412]. Son association à l'éta nercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF.

d- Tolérance

70% des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection [409]. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes. Son association à l'éta nercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux anti-TNF α [413]. Du fait de son efficacité modérée, et de son coût proche des anti-TNF, ce médicament est actuellement peu utilisé et souvent réservé aux contre-indications aux anti-TNF [407].

3.3.4.2 Anakira en association

a- Anakira en association avec le MTX

Lors d'une étude menée par Cohen et son équipe, des patients atteints de PR active modérée à sévère qui recevaient du MTX pendant 6 mois consécutifs, avec des doses stables pendant > ou

= 3 mois (ceux dont la durée de la maladie était > 6 mois mais <12 ans) ont été randomisés en 6 groupes : placebo ou 0,04, 0,1, 0,4, 1,0 ou 2,0 mg / kg d'anakinra administrés en une seule injection sous-cutanée quotidienne. Le critère principal d'efficacité était la proportion de sujets répondant aux critères d'amélioration de 20% de l'American College of Rheumatology (ayant atteint une réponse ACR20) à la semaine 12. Les réponses ACR20 à la semaine 12 dans les 5 groupes de traitement actif plus MTX ont démontré une relation dose-réponse statistiquement significative ($P = 0,001$) par rapport à la réponse ACR20 dans le groupe placebo plus MTX. Le taux de réponse ACR20 dans les groupes recevant l'anakinra 1,0 mg / kg (46% ; $P = 0,001$) et 2,0 mg / kg (38% ; $P = 0,007$) était significativement supérieur à celui du groupe placebo (19%). Les réponses ACR20 à 24 semaines étaient cohérentes avec celles à 12 semaines. Des améliorations similaires chez les sujets traités par l'anakinra ont été notées dans les composants ACR individuels, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, le début de la réponse ACR20, la durabilité de la réponse ACR20 et l'ampleur de la réponse ACR. Anakinra était sûr et bien toléré. La réaction au site d'injection a été l'événement indésirable le plus fréquemment noté, ce qui a conduit au retrait prématuré de l'étude chez 7% (groupe 1,0 mg / kg) à 10% (groupe 2,0 mg / kg) des patients recevant des doses plus élevées. Cette étude a démontré que chez les patients atteints de PR persistante active, l'association d'anakinra et de MTX était sûre et bien tolérée et a procuré un bénéfice clinique significativement plus important que le MTX seul [414].

Une autre étude réalisée en 2004, des patients atteints de PR active ($n = 506$) malgré le traitement actuel par MTX ont été recrutés et ont reçu des injections sous-cutanées d'anakinra 100 mg / jour ou un placebo. Ils ont été évalués tous les mois pendant 6 mois pour l'amélioration des signes et symptômes de PR et pour les événements indésirables. La principale mesure d'efficacité était le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR20 à la semaine 24. Cette Etude a donné comme résultats des proportions significativement plus élevées de patients traités par anakinra par rapport au placebo à ACR20 respective (38% v 22% ; $p < 0,001$), ACR50 (17% v 8% ; $p < 0,01$) et ACR70 (6% v 2% ; $p < 0,05$). La réponse à l'anakinra fut rapide ; la proportion de patients ayant une réponse ACR20 lors de la première évaluation de l'étude (4 semaines) était deux fois plus élevée avec l'anakinra qu'avec le placebo ($p < 0,005$). Des réponses cliniquement significatives et statistiquement significatives ont également été observées dans les composants individuels de la réponse ACR (par exemple, questionnaire d'évaluation de la santé, douleur, taux de protéine C réactive et vitesse de sédimentation des érythrocytes). Anakinra a été bien toléré, avec un profil de sécurité similaire à celui du placebo

à une exception près : les réactions légères à modérées au site d'injection étaient plus fréquentes avec anakinra qu'avec le placebo (65% contre 24%). Cette étude confirme que l'anakinra, en association avec le MTX, est un traitement efficace et sûr pour les patients atteints de PR qui ont des réponses inadéquates au MTX seul [415].

3.3.5 Anti-Janus Kinase (Anti JAK)

Un inhibiteur de kinase est un traitement qui inhibe une ou plusieurs kinases intervenant dans une voie d'activation cellulaire utilisée préférentiellement par les cellules impliquées dans la maladie à traiter (maladies auto-immunes ou inflammatoires) (figure 7). En ce qui concerne les affections dysimmunitaires, ce sont actuellement les anti-JAK kinases (Tofacitinib et Baricitinib) qui font l'objet de travaux cliniques, essentiellement dans la polyarthrite rhumatoïde [416]. Les études qui ont été réalisées pour le développement des anti-JAK dans la PR sont extrêmement complètes, puisqu'ils ont étudié leur efficacité en première ligne, en association au méthotrexate lorsque celui-ci était insuffisant seul, en association au méthotrexate à la place des anti-TNF α lorsque ceux-ci étaient insuffisants, et même la possibilité de leur décroissance en cas de réponse satisfaisante. Leur toxicité (risque infectieux, risque de néoplasie) paraît similaire à celle des traitements biologiques, mais une meilleure connaissance de ces risques après une exposition prolongée est nécessaire. Parmi leurs avantages indiscutables, on retient la prise orale, leur demi-vie courte, la simplicité de prise (envisageable une fois par jour), leur efficacité, le coût de production a priori plus faible que celui des biothérapies et leur caractère non immunogène [416]. De plus, compte tenu des résultats obtenus, le positionnement de ces traitements peut se discuter à toutes les phases du traitement de la PR, mais il est évident que le prix des molécules va sérieusement impacter les choix. Pour l'EULAR, sa place actuelle est réservée à l'échec d'un traitement de fond classique (DMARDcs) ou d'un biologique. Du fait de la plus grande simplicité de fabrication de ces petites molécules par comparaison aux anticorps monoclonaux, on peut espérer un coût moins élevé que ces derniers dès le lancement. Mais le coût de leur développement va forcément justifier un prix très supérieur à celui du méthotrexate qui reste le traitement d'ancrage de la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, un développement dans d'autres pathologies est à prévoir [117].

a- Mécanisme d'action

Les voies JAK-STAT sont les principales voies de signalisation intracellulaire faisant l'objet de travaux cliniques, essentiellement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le système JAK-STAT permet la transduction du signal de différentes cytokines [417] (Fig. 19). L'activation des protéines transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STAT) impliquées dans ces voies de signalisation intracellulaires est sous la dépendance de l'activité tyrosine kinases des protéines Janus kinases (JAK). Les protéines STAT se rassemblent alors en dimères et migrent dans le noyau où elles stimulent la transcription de gènes cibles spécifiques. Les médicaments inhibiteurs de protéines kinases portent généralement le suffixe « tinib ». Plusieurs mises au point leur ont été consacrées [418].

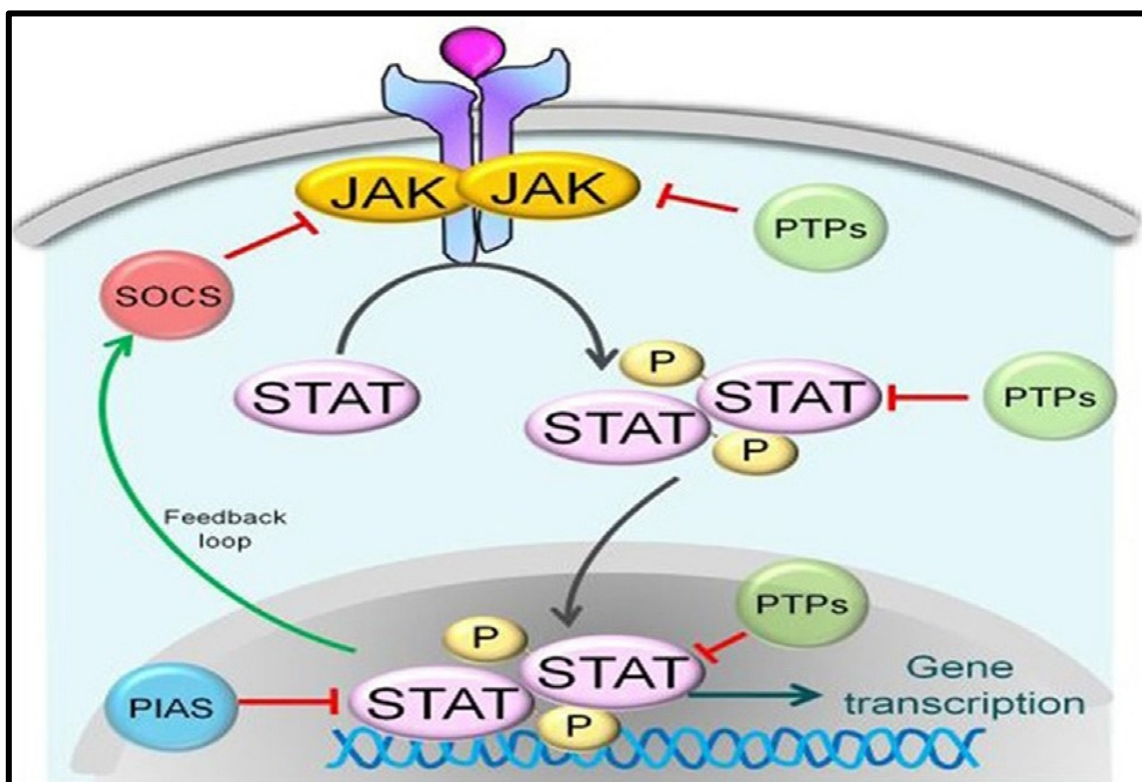


Figure 19: Inhibition des voies Janus kinases (JAK) [419].

Les médicaments inhibiteurs d'une ou plusieurs enzymes de la famille des tyrosines kinases sont utilisés en oncohématologie mais aussi dans d'autres pathologies, dont les maladies auto-immunes, puisque l'activation des récepteurs des cytokines de type I et II exprimés par les cellules T (TCR), les cellules B (BCR) et les cellules Natural Killer (NK) dépendent de la phosphorylation des protéines STAT. Il faut choisir le « tinib » qui va inhiber de la fac, on la plus pertinente possible les isoformes de la voie JAK-STAT utilisées préférentiellement par les cellules de l'immunité dans les maladies auto-immunes.

Les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'activation et la polarisation des macrophages sont susceptibles d'être régulées par des agents thérapeutiques inhibant spécifiquement les voies JAK-STAT. Le système JAK-STAT va agir comme un facteur de transcription permettant la mise en action des gènes impliqués dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, IL-12) [416].

3.3.5.1 Tofacitinib

A- Monothérapie

a- Posologie

La dose recommandée pour la PR est de 5 mg administrée deux fois par jour [420].

b- Mécanisme

Le tofacitinib anciennement désigné CP-690550 ou tasocitinib, a été l'un des premiers inhibiteurs de JAK utilisés. Il inhibe les enzymes tyrosine kinases JAK3, JAK1 et dans une moindre mesure, JAK2. Ainsi, en bloquant préférentiellement ces isoformes de JAK, il va aussi avoir une action indirecte sur des cytokines JAK indépendantes comme le TNF α [419].

c- Efficacité

Des études ont montré que le tofacitinib en monothérapie a entraîné une réponse ACR 20 chez 64 à 96 % des patients à des posologies allant de 1 à 30 mg deux fois par jour. [421].

Des études ont montré sa supériorité en association au méthotrexate par rapport au méthotrexate seul [422] . Sa supériorité clinique au placebo a également été démontrée en association aux DMARDs conventionnels chez les patients insuffisamment répondeurs aux DMARDs conventionnels ou biologique.

d- Tolérance

Les principaux effets indésirables du tofacitinib dans ces essais étaient des diarrhées, des céphalées, une incidence accrue des infections (respiratoires hautes et urinaires) avec très peu d'infections opportunistes [423]. Toutefois, une étude récente évoque un surrisque d'infection fongique en cas d'utilisation prolongée du tofacitinib. [424].

B- Tofacitinib en association avec les DMARDs

Dans un essai contrôlé randomisé de phase III de 12 mois (ORAL Sync) [422] , les patients (n = 795) atteints de PR active et ayant déjà répondu à un traitement par ≥ 1 DMARD conventionnel ou biologique ont été randomisés au tofacitinib 5 mg deux fois par jour, tofacitinib 10 mg, placebo et toute en association avec un traitement de fond stable DMARD. L'étude ORAL incluait une évaluation globale de l'arthrite par le patient, une évaluation par le patient de la douleur arthritique (douleur), la fonction physique (indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé [HAQ DI]), la qualité de vie liée à la santé (enquête sur la santé Short Form 36 [SF-36], la fatigue (évaluation fonctionnelle de la thérapie des maladies chroniques - fatigue [FACIT-F]) et le sommeil (étude des résultats médicaux sur le sommeil [MOS Sleep]). Au 3eme mois, des améliorations statistiquement significatives par rapport à la valeur initiale par rapport au placebo ont été rapportées au niveau de la douleur, HAQ DI, SF-36, FACIT-F et MOS Sleep avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour, et tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Les améliorations ont été soutenues jusqu'au mois 12. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active traités par tofacitinib en association avec un traitement de fond conventionnel DMARD ont rapporté des améliorations soutenues et cliniquement significatives par rapport au placebo [422].

C- Association avec MTX

Lors d'un essai clinique, 140 patients ont été randomisés pour recevoir du tofacitinib 1, 3, 5 et 10 mg deux fois par jour ou un placebo dans cette étude de phase II en double aveugle de 12 semaines. Tous les patients sont restés sous MTX de fond. L'efficacité et l'innocuité ont été

évaluées aux semaines 1, 2, 4, 8 et 12. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse aux critères d'amélioration de 20% (ACR20) de l'American College of Rheumatology à la semaine 12. Cette étude a donné comme résultat des taux de réponse ACR20 à la semaine 12 qui étaient significatifs ($P < 0,0001$) pour tous les groupes de traitement par tofacitinib: 1 mg deux fois par jour, 64,3%; 3 mg deux fois par jour, 77,8%; 5 mg deux fois par jour, 96,3%; et 10 mg deux fois par jour, 80,8% par rapport au placebo, 14,3%. Une relation dose-réponse significative pour l'ACR20 a été observée ($p < 0,0001$). Une faible activité de la maladie a été obtenue par 72,7% des patients présentant une activité de la maladie de base élevée pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour à la semaine 12 ($p < 0,0001$). Des améliorations significatives de l'ACR50, de l'ACR70, de l'indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de la santé et du score d'activité de la maladie 28-3 (protéine C-réactive) ont également été signalées. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient la rhinopharyngite ($n = 13$) et l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase ($n = 12$) et d'aspartate aminotransférase ($n = 9$). Ces EI étaient d'intensité légère ou modérée. Des EI graves ont été rapportés par 5 patients. Aucun décès n'est survenu. Pour conclure, le tofacitinib en association avec le MTX pendant 12 semaines s'est avéré efficace et avait un profil de sécurité gérable chez les patients japonais atteints de PR active avec une réponse inadéquate au MTX [425].

Une autre étude menée par Bumester et son équipe en double aveugle en groupes parallèles dans 13 pays, dont l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Amérique latine. 399 patients âgés de 18 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère et de réponse inadéquate aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFi) ont été randomisés dans un rapport 2: 2: 1: 1 avec un système Internet ou téléphonique automatisé pour recevoir deux fois un traitement d'un jour avec: tofacitinib 5 mg ($n = 133$); tofacitinib 10 mg ($n = 134$); ou un placebo ($n = 132$), tous avec méthotrexate. Au 3^{ème} mois, les patients recevant un placebo ont avancé soit au tofacitinib 5 mg deux fois par jour ($n = 66$) soit à 10 mg deux fois par jour ($n = 66$). Les critères d'évaluation principaux comprenaient le taux de réponse de l'ACR20, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) et les taux de score d'activité de la maladie (DAS) 28-4 (ESR) inférieurs à $2 \cdot 6$ (dénommé DAS28 $< 2 \cdot 6$), tous au mois 3. L'ensemble complet d'analyse pour l'analyse primaire comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant subi au moins une évaluation post-initiale. Au 3^{ème} mois, les taux de réponse ACR20 étaient de 41,7% pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 48,1% pour le tofacitinib 10 mg deux fois par

jour contre 24,4% (32 sur 131) pour le placebo. Les améliorations du HAQ-DI par rapport à la valeur initiale étaient de $-0,43$ pour 5 mg deux fois par jour et de $-0,46$ pour 10 mg deux fois par jour de tofacitinib versus $-0,18$ pour le placebo ; Les taux de DAS28 <2.6 étaient de 6,7% pour 5 mg deux fois par jour de tofacitinib et 8,8% pour 10 mg deux fois par jour de tofacitinib versus 1,7% pour le placebo. Les événements indésirables les plus courants au cours des mois 0 à 3 étaient la diarrhée (13 sur 267 ; 4,9%), la rhinopharyngite (11 sur 267 ; 4,1%), les céphalées (11 sur 267 ; 4,1%) et les voies urinaires. Infection (huit sur 267 ; 3,0%) dans les groupes tofacitinib et nausées (9 sur 132 ; 6,8%) dans le groupe placebo. Comme conclusion de cette étude, le tofacitinib associé au méthotrexate a présenté des améliorations rapides et cliniquement significatives des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de la fonction physique sur 6 mois avec une tolérance gérable. Le tofacitinib pourrait constituer une option de traitement efficace chez les patients présentant une réponse inadéquate au TNFi. [426]

3.3.5.2 Baricitinib

A- Baricitinib en monothérapie

a- Posologie

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose [427].

b- Mécanisme

Le baricitinib (LY3009104 ou INCB028050) administré par voie orale, inhibe sélectivement les isoformes JAK1 et JAK2, ainsi que l'IL-6, l'IL-12, l'IL-23 et interféron- γ , ce qui en fait un traitement potentiel de la PR. Il a montré une efficacité et une bonne tolérance chez les patients atteints de PR qui avaient une réponse insuffisante aux DMARD conventionnelles et aux DMARD biologiques (bDMARD) [428].

c- Efficacité

Les études RA-BEACON et RA-BUILD ont montré l'efficacité du baricitinib à la dose de 4 mg une fois par jour contre placebo avec poursuite du traitement conventionnel initial, chez des patients non répondeurs ou intolérants à au moins un biomédicament anti-TNF ou autre DMARD biologiques ou naïfs de toute biothérapie [429, 430]. Les résultats montrent également une meilleure prévention de l'évolution radiographique après 24 semaines versus placebo et le maintien du bénéfice obtenu jusqu'à la semaine 52 [431]. L'étude RA-BEGIN a montré la supériorité du baricitinib en monothérapie versus méthotrexate chez des patients souffrant de PR d'intensité modérée à sévère et naïfs de tout traitement de fond [428].

d- Tolérance

Concernant les effets secondaires du baricitinib, il a été constaté dans plusieurs études, des diminutions du taux de neutrophiles sans surrisque infectieux apparent, des augmentations transitoires du taux de lymphocytes mais pas plus de lymphopénie que dans les groupes placebo et de modestes augmentations du taux de plaquettes à l'initiation du traitement sans surrisque thrombotique observé. Il a également été constaté une augmentation modérée des ALAT, une faible augmentation de la créatininémie, une augmentation asymptomatique des créatine phosphokinase (CPK) favorisée par une activité physique précédente, une augmentation des LDL et HDL cholestérol sans modification du ratio (LDL : HDL) au cours du temps. Toutes ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité faible et transitoire [419].

e- Précaution

L'utilisation du baricitinib n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, ou en cas de grossesse. Un dépistage de la tuberculose et un éventuel traitement doivent être effectué avant l'introduction, ainsi qu'une recherche des hépatites virales [432].

B- Baricitinib en association

Dans l'étude JADA (étude de phase 2), 301 patients atteints de PR active recevant du MTX et ayant pas répondu à ce dernier, ont été inclus. Un nombre significativement plus élevé de patients dans les groupes combinés baricitinib 4 et 8 mg par rapport au placebo ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 12 (76% vs 41%) [431]. Des différences significatives ont

également été observées entre le groupe placebo et le groupe 4 mg sur une gamme de paramètres secondaires, y compris des mesures composites de faible activité de la maladie et de rémission [431]. Enfin, l'étude JADN (étude de phase 2) a été menée chez 145 patients japonais atteints de PR active et de MTX-non-répondant (MTX-IR) recevant du MTX. L'analyse d'efficacité principale consistant à comparer la réponse ACR20 entre le groupe baricitinib combiné 4 mg et 8 mg et le groupe placebo à la semaine 12 était statistiquement significative, avec un taux de réponse plus élevé dans le groupe combiné 4 et 8 mg (77%) que dans le groupe placebo (31%) [433]. En général, à la semaine 12, les groupes 2, 4 et 8 mg ont démontré une amélioration similaire par rapport à la ligne de base à travers diverses mesures d'efficacité, tandis que plusieurs composants de l'ensemble de base ACR ont montré que seuls les groupes 4 et 8 mg ont montré un début relativement précoce par rapport aux Groupes de 1 et 2 mg, dès la semaine 2 [433].

Etude RABEGIN (étude JADZ) : 584 patients atteints de PR évolutive qui avaient peu de réponse ou pas vis-à-vis le traitement par DMARDcs ont été recrutés. Par rapport au MTX, le baricitinib en monothérapie ou en association avec le méthotrexate a démontré des améliorations de tous les composants de l'ACR dès la 1^{ère} semaine. Les deux schémas de baricitinib étaient supérieurs au MTX en monothérapie pour induire une rémission clinique, en utilisant des mesures telles que la SDAI, aux semaines 24 et 52. De plus, le baricitinib plus MTX a également démontré une inhibition significative des lésions articulaires structurelles radiographiques progressives par rapport au MTX seul aux semaines 24 et 52 [434].

Etude RA-BEAM (étude JADV) : 1305 patients atteints de PR active et de MTX-IR recevant du MTX de fond stable ont été recrutés. Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo avec MTX, baricitinib 4 mg avec MTX ou adalimumab avec MTX. Plus de patients ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 12 avec le baricitinib qu'avec le placebo et des améliorations significatives du DAS28, de la rémission SDAI, de l'indice de handicap du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ-DI) ont également été observées pour le baricitinib par rapport au placebo à la semaine 12. L'efficacité a été observée rapidement 1 à 2 semaines. Le taux de lésions articulaires radiographiques progressives a également été significativement amélioré dans un groupe baricitinib à la semaine 24, par rapport au placebo. Il est à noter que le baricitinib était supérieur à un inhibiteur du TNF adalimumab pour plusieurs mesures dont ACR20 et DAS28 à la semaine 12, indiquant que le baricitinib est le premier traitement de fond synthétique dirigé sur une cible particulière (DMARDts) disponible par voie orale qui est supérieur aux DMARDb pour leur efficacité dans la PR [435].

4 Place de la Chirurgie dans le traitement de la PR

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. [114] C'est lors de consultations médico-chirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutées avec le malade les indications chirurgicales. La chirurgie vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Les interventions chirurgicales peuvent être regroupées afin de diminuer la durée des séjours en milieu hospitalier et en centre de rééducation. La chirurgie de la PR obéit à certaines règles : il vaut mieux donner la priorité aux membres inférieurs, commencer les gestes chirurgicaux pour les membres inférieurs de l'extrémité vers la racine et, pour les membres supérieurs au contraire, de la racine vers l'extrémité. Il faut commencer par une intervention dite « gagnante », c'est-à-dire donnant un résultat favorable chez un patient qui risque d'être opéré à plusieurs reprises. Les synovectomies, les arthroplasties prothétiques voire les arthrodèses sont les interventions les plus utilisées. [436].

5 Rééducation et éducation thérapeutique

La réadaptation fonctionnelle fait partie du traitement de la PR et elle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie. [437] Il est exceptionnel qu'elle soit contre-indiquée mais elle doit être modulée en fonction de l'évolution. Elle permet de limiter ou de prévenir les déformations, d'entretenir ou d'améliorer la trophicité musculaire, la mobilité articulaire et de lutter contre l'enraidissement. Elle agit sur l'équilibre psychologique du malade et facilite son insertion sociale. Elle est réalisée par des équipes de kinésithérapeutes et d'ergothérapeutes spécialisés. Elle comporte divers aspects : éducation du malade, appareillage, rééducation proprement dite.

5.1 Éducation du malade

L'éducation et l'information du malade doivent être personnalisées. Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits. Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique. Il a été montré dans une étude randomisée comparant deux programmes thérapeutiques que les patients conservant une activité pratiquement normale avaient de meilleures fonctions articulaires et une meilleure force

de préhension, un enraidissement plus limité et moins d'articulations inflammatoires. L'éducation gestuelle est importante : le malade doit connaître les gestes à éviter ou les modifications qu'il doit apporter dans ses prises afin de protéger les articulations. Dans cet esprit, la mise en situation de certains malades dans un appartement thérapeutique peut être intéressante. Dans les formes évoluées de PR, lorsqu'il y a d'importantes atteintes articulaires, des aides techniques peuvent être proposées mais leur utilisation doit être très parcimonieuse. [438].

5.2 Appareillages

Les appareillages de repos jouent un rôle intéressant pour l'antalgie et la prévention de certaines attitudes vicieuses et des déformations. Confectionnés dès le début de la maladie, ils sont toujours utiles sauf si les déformations sont majeures et irréductibles. Il s'agit d'appareillages amovibles confectionnés sur mesure par les kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes pour les mains, les genoux et les chevilles et réalisés selon des normes techniques rigoureuses. On peut également confectionner des orthèses de correction et des appareillages de travail dans certains cas (attelles de Sterling-Bunel (fig. 20) pour réduire les déformations des doigts en boutonnière, attelles de rééducation de type Capener (fig. 21), C-barre pour le pouce (fig. 22)). Des orthèses plantaires sont réalisées mais malheureusement elles n'évitent pas les déformations de l'avant ou de l'arrière-pied. Il peut être nécessaire de confectionner des semelles moulées qui bénéficient actuellement des progrès techniques des nouveaux matériaux. En cas de lésions importantes et non opérables des pieds, un chaussage spécialisé peut être proposé. Des consultations de chaussage spécialisé pour la PR sont organisées. Elles réunissent un rhumatologue et un podo-orthésiste. Il est possible de concilier efficacité et esthétique. Les aides de marche sont à limiter au minimum car elles peuvent décompenser la fonction des membres supérieurs. [439].

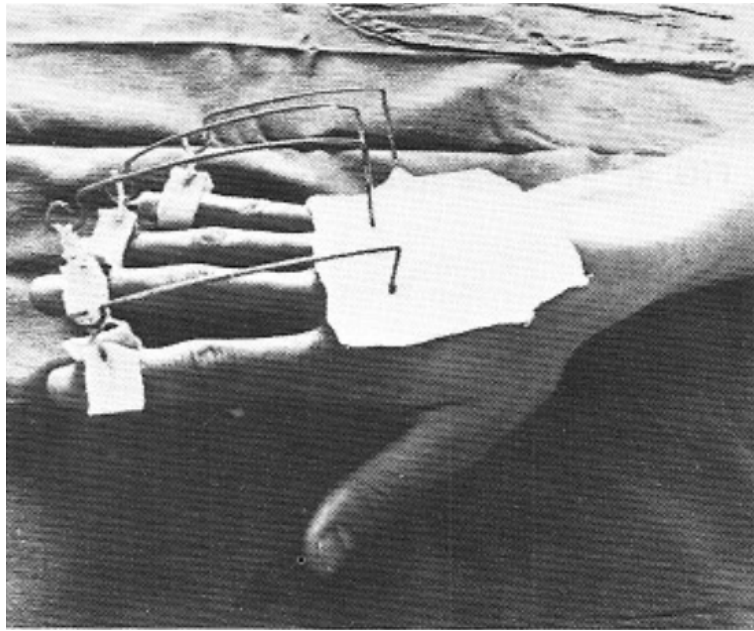


Figure 20: Attelle dynamique de correction utilisant un système de codes à piano monté sur gantelet en plate (<< Knuckle bender >> de Sterling bunnel).

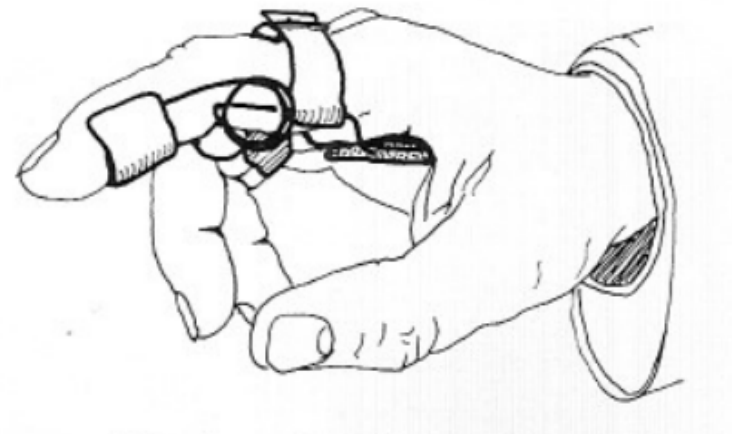


Figure 21: Attelle de type Capener [440].

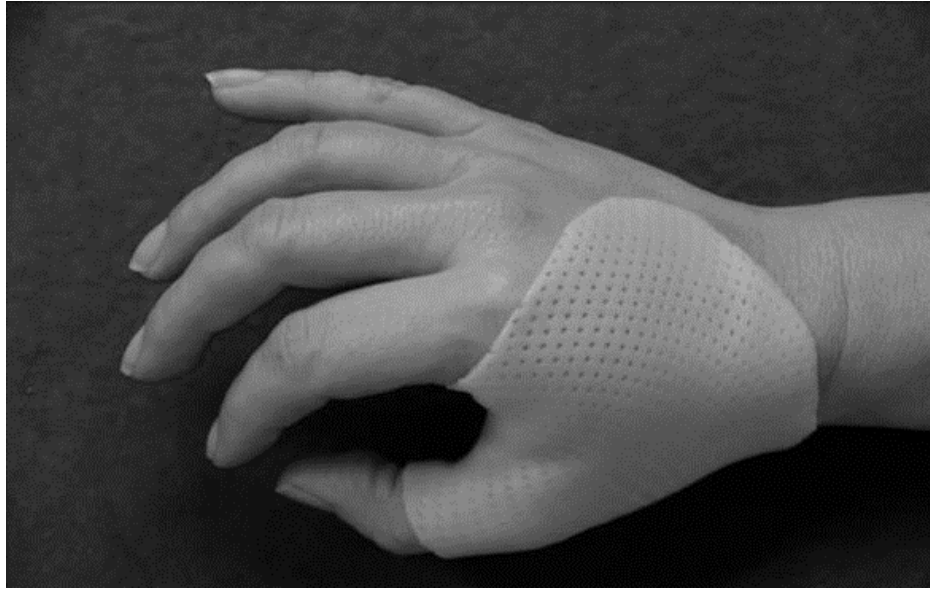


Figure 22: Orthèse de travail C barre.

5.3 Rééducation

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Cette rééducation doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos. La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages peu appuyés à visée antalgique ou décontractante. L'ergothérapie peut utiliser les activités artisanales ou des techniques qui sont plus directes permettant de rééduquer par exemple la préhension telles que plateau canadien, cônes et le travail des différentes prises. Il est clair qu'avec l'avènement de nouveaux médicaments très efficaces, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais elle reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie [111].

Conclusion

La PR est un problème de santé publique mondial majeur. De multiples facteurs de maladies génétiques, environnementaux et auto-immunes sont associés à un risque accru de provoquer la PR. Les progrès scientifiques dans la compréhension de la pathogenèse, de la prise en charge et des mesures des résultats de la PR tendent en parallèle vers une meilleure prise en charge de la pathologie et ont considérablement amélioré le développement de nouveaux médicaments pour empêcher la progression de lésions articulaires irréversibles chez les patients atteints de PR. Un diagnostic précoce permet aux cliniciens d'atténuer l'évolution progressive de la PR et de mettre en place le traitement de façon très précoce freinant significativement l'évolution de la pathologie et permettant une amélioration de la qualité de vie des patients polyarthritiques avec un objectif de rémission.

Le traitement de fond de la PR représente la pierre angulaire de la prise en charge de cette pathologie rhumatismale, représenté par les DMARDcs et la biothérapie. La classe des DMARDs synthétiques conventionnels comprend une large gamme de médicaments de diverses structures chimiques et différentes action thérapeutique. Les DMARD les plus couramment utilisés sont le méthotrexate (MTX), le léflunomide (LEF), la sulfasalazine (SSZ) et l'hydroxychloroquine (HCQ), tandis que l'azathioprine, la cyclosporine A, le sel d'or et le cyclophosphamide peuvent également être utilisés dans des situations particulières uniquement. La molécule la plus prescrite dans les DMARDcs est le MTX, qui a rapidement démontré une grande efficacité pour le traitement des PR faiblement à moyennement actives. Après cette première révolution, les chercheurs se sont intéressés à une meilleure compréhension des mécanismes immunopathogènes impliqués dans la genèse de la PR (cytokines pro-inflammatoires, costimulation entre les cellules présentatrices d'antigène et les cellules T, implication des cellules B) ce qui a contribué au développement de nouveaux agents thérapeutiques, appelés bDMARDs. Ceux-ci sont classés en inhibiteurs de cytokines (agents anti-TNF- α , anti-IL-6 et anti-IL-1) et non-cytokines (récepteur anti-CD20 sur les cellules B et anti-costimulation entre les cellules présentatrices d'antigène et les cellules T). Tous les agents biologiques ont démontré leur efficacité dans l'amélioration clinique et fonctionnelle, dans la réduction des dommages radiographiques et une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de PR. Dans cette classe on trouve l'infliximab, un inhibiteur du TNF alpha, qui est prescrit en 1^{ere} intention.

Malgré cet arsenal thérapeutique imposant certains patients ne répondent pas correctement à la monothérapie, en particulier les patients présentant une forte activité de la maladie, la présence d'autoanticorps ou une lésion préexistante d'où l'intérêt des associations et combinaison entre différents DMARDcs et DMARDb. Cette association a pour objectif une rémission clinique et la prévention de la dégradation radiographique. De nombreuses données scientifiques issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'associer un DMARDcs avec un DMARDb. En cas de traitement par infliximab, il existe actuellement de nombreuses preuves pour l'associer à un DMARDcs quelle que soit la situation clinique, pour en augmenter l'efficacité et prolonger la réponse. A titre d'exemple, on trouve l'association MTX et l'infliximab qui est indiqué pour éviter une immunisation et la production d'auto-anticorps contre l'infliximab.

Les thérapies combinées sont également essentielles pour la conduite des stratégies de traitement de la PR, car dans chaque recommandation ou ligne directrice pour la prise en charge de la PR, Les associations thérapeutiques de csDMARD et de bDMARD sont recommandées pour les patients atteints de PR avec une activité modérée ou élevée de la maladie après l'échec du traitement par csDMARD. Les bDMARD sont plus efficaces s'ils sont utilisés en concomitance avec le méthotrexate (MTX) qu'avec le MTX en monothérapie ou bDMARD en monothérapie. Des études ont démontré l'efficacité des DMARD synthétiques conventionnels (csDMARD) et des bDMARD et leur combinaison dans le traitement de la PR. Les patients atteints de PR précoce débutant un traitement combiné de csDMARD avec bDMARD ont montré une amélioration clinique plus précoce et moins de lésions articulaires. La thérapie combinée avec les bDMARDs est plus efficace que la monothérapie utilisant un csDMARD ou bDMARD. Les preuves suggèrent que le MTX est le meilleur médicament à cette fin (à condition que le MTX ne soit pas contre-indiqué). Des études ont montré que le MTX intensifie les effets favorables des bDMARD ou réduit leurs effets indésirables, augmentant ainsi l'efficacité des deux médicaments. À cet égard, le MTX doit être utilisé comme médicament d'ancrage. Cependant, le MTX peut être contre-indiqué en raison de comorbidités, mais la monothérapie par bDMARD pourrait jouer un rôle dans de tels cas. En outre, le coût du traitement de la polyarthrite rhumatoïde pour les patients individuels et les gouvernements est un problème limitant. Par conséquent, le but du traitement de la PR à l'avenir sera de trouver le schéma thérapeutique le plus efficace au coût le plus bas.

Résumé

Titre : La synergie entre le traitement de fond conventionnel et la biothérapie dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Auteur : LHEND Ayoub

Directeur de la thèse : Pr. BOUCHRIK Mourad

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, traitement, biothérapie.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale qui pourrait être invalidante si elle n'est pas traitée. Le but du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie, minimiser les dommages structurels, favoriser une durée de vie plus longue tout en visant une rémission clinique complète. Les données scientifiques actuelles permettent d'insister sur la nécessité d'une prise en charge très précoce, en dépit des difficultés de diagnostic et sur la nécessité d'un traitement efficace et adapté individuellement à chaque risque évolutif. D'un objectif autrefois visant à améliorer les symptômes, il est actuellement possible de viser des objectifs beaucoup plus ambitieux de rémission complète et de prévention des lésions articulaires ou au moins l'obtention d'une activité minimale associée à un ralentissement de la progression radiographique. La combinaison des traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDcs) avec un médicament biologique, ou avec un autre DMARDcs semble être plus efficace qu'une monothérapie. L'utilisation simultanée de DMARDcs et la biothérapie chez les patients atteints de PR améliore les symptômes de la maladie et diminue la gravité et l'activité de la maladie. Les améliorations du contrôle de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) par les médicaments antirhumatismaux synthétiques et biologiques en association ont conduit à un changement substantiel des résultats cliniques des patients au cours des 30 dernières années. Cette stratégie peut conduire à une rémission prolongée chez certains patients, soulevant des questions sur les stratégies de prise en charge optimales dans ce sous-groupe de patients ayant résisté à la monothérapie. Aujourd'hui, la Polythérapie apparaît comme un concept intéressant pour parvenir à un traitement plus adaptée et plus dynamique de la PR, en particulier chez les patients qui ont résisté et qui n'ont pas eu de rémission clinique sous biothérapie ou DMARDcs en monothérapie. Dans ce travail de synthèse, l'efficacité de l'association des DMARDcs et biothérapie est discuté. Ce travail donne un aperçu des études existantes sur ce sujet.

ملخص

العنوان: التآزر بين الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض والعلاج الحيوي في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.

المؤلف: الهند أيوب

مدير الأطروحة: البروفيسور بوشريك مراد

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي، العلاج، العلاج الحيوي.

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض روماتيزمي يمكن أن يشل إذا ترك دون علاج. الهدف من علاج التهاب المفاصل الروماتويدي هو التحكم في نشاط المرض، وتقليل الأضرار الهيكلية، وتعزيز عمر أطول مع السعي إلى شفاء سريري كامل. تتيح البيانات العلمية الحالية التأكيد على الحاجة إلى العلاج المبكر للغاية، على الرغم من صعوبات التشخيص، والحاجة إلى علاج فعال يتكيف بشكل فردي مع كل خطر متطور. كان الهدف في السابق تحسين الأعراض، أصبح الآن من الممكن السعي لتحقيق أهداف أكثر طموحًا من شفاء كامل ومنع تلف المفاصل أو على الأقل الحصول على الحد الأدنى من النشاط المرتبط بإبطاء تقدم التصوير الشعاعي. يبدو أن الجمع بين الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض مع دواء بيولوجي، أو مع الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض أخرى أكثر فعالية من العلاج الأحادي. الاستخدام المتزامن للأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض والعلاج الحيوي في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي يحسن أعراض المرض ويقلل من شدة ونشاط المرض. أدت التحسينات في السيطرة على الالتهاب في التهاب المفاصل الروماتويدي عن طريق الأدوية الاصطناعية والبيولوجية المضادة للروماتيزم مجتمعة إلى تغيير كبير في النتائج السريرية للمرضى على مدى الثلاثين عامًا الماضية. قد تؤدي هذه الاستراتيجية إلى شفاء سريري مطول لدى بعض المرضى، مما يثير أسئلة حول استراتيجيات الإدارة المثلى في هذه المجموعة الفرعية من المرضى الذين قاوموا العلاج الأحادي. اليوم، يبدو أن العلاج المركب هو مفهوم مثير للاهتمام لتحقيق علاج أكثر ملاءمة وديناميكية لالتهاب المفاصل الروماتويدي، لا سيما في المرضى الذين قاوموا ولم يخضعوا لشفاء سريري كامل تحت العلاج الحيوي أو الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض في العلاج الأحادي.

في هذه الأطروحة، تمت مناقشة فعالية الجمع بين الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض والعلاج الحيوي. يقدم هذا العمل لمحة عامة عن الدراسات الموجودة حول هذا الموضوع.

Abstract

Title: The synergy between conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biotherapy in the management of rheumatoid arthritis.

Author: LHEND Ayoub

Thesis director: Pr. BOUCHRIK Mourad

Keywords: Rheumatoid arthritis, treatment, biotherapy.

Rheumatoid arthritis (RA) is a rheumatic disease that could be crippling if left untreated. The goal of RA treatment is to control disease activity, minimize structural damage, promote longer lifespan while aiming for complete clinical remission. Current scientific data makes it possible to emphasize the need for very early treatment, despite the difficulties of diagnosis, and the need for effective treatment individually adapted to each evolving risk. From a goal once aimed at improving symptoms, it is now possible to aim for much more ambitious goals of complete remission and prevention of joint damage or at least obtaining minimal activity associated with slowing radiographic progression. The combination of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARD) with a biological medicine, or with another csDMARD appears to be more effective than monotherapy. Simultaneous use of csDMARD and biotherapy in patients with RA improves disease symptoms and decreases disease severity and activity. Improvements in the control of inflammation in rheumatoid arthritis (RA) by synthetic and biological anti-rheumatic drugs in combination have led to a substantial change in patient clinical outcomes over the past 30 years. This strategy may lead to prolonged remission in some patients, raising questions about the optimal management strategies in this subgroup of patients who have resisted monotherapy. Today, Combination Therapy appears to be an interesting concept for achieving a more suitable and dynamic treatment of RA, particularly in patients who have resisted and who have not had clinical remission under biotherapy or csDMARD as monotherapy. In this review, the efficacy of the combination of csDMARD and biotherapy is discussed. This work provides an overview of existing studies on this subject.

BIBLIOGRAPHIE

1. James, S.L., et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
2. Rudan, I., et al., Prevalence of rheumatoid arthritis in low–and middle–income countries: A systematic review and analysis. *Journal of global health*, 2015. **5**(1).
3. Sangha, O., Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology*, 2000. **39**(suppl_2): p. 3-12.
4. Cross, M., et al., The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014. **73**(7): p. 1316-1322.
5. Hajjaj-Hassouni, N., Rheumatoid Arthritis in Morocco: Past and Present. *Integrative Journal of Medical Sciences*, 2017. **4**(1).
6. Smolen, J.S., et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020.
7. Rao, P. and E.E. Knaus, Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2008. **11**(2): p. 81s-110s.
8. Benjamin, O. and S.L. Lappin, Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD), in *StatPearls* [Internet]. 2019, StatPearls Publishing.
9. Mariette, X., Biothérapies émergentes dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2004. **71**(10-11): p. 848-853.
10. Kobelt, G., et al., The cost-effectiveness of infliximab (Remicade®) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology*, 2003. **42**(2): p. 326-335.
11. Smolen, J.S., et al., Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(3): p. 702-710.
12. Daien, C., et al., Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 2019. **86**(1): p. 8-24.

13. Deane, K.D. and V.M. Holers, The natural history of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*, 2019. **41**(7): p. 1256-1269.
14. Rydholm, M., et al., The relation between upper extremity joint involvement and grip force in early rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Rheumatology International*, 2019. **39**(12): p. 2031-2041.
15. Graudal, N., et al., Different Original and Biosimilar TNF Inhibitors Similarly Reduce Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis-A Network Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(18): p. 4350.
16. Bujor, A.M., et al., Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PloS one*, 2019. **14**(9): p. e0221823.
17. Bielefeld, T. and D.A. Neumann, The unstable metacarpophalangeal joint in rheumatoid arthritis: anatomy, pathomechanics, and physical rehabilitation considerations. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2005. **35**(8): p. 502-520.
18. Entezami, P., et al., Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand clinics*, 2011. **27**(1): p. 1-10.
19. Wasserman, A., Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*, 2011. **84**(11): p. 1245-1252.
20. Deane, K.D., et al., Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2017. **31**(1): p. 3-18.
21. Alam, J., I. Jantan, and S.N.A. Bukhari, Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017. **92**: p. 615-633.
22. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006. Elsevier.
23. Mody, G.M. and M.H. Cardiel, Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2008. **22**(4): p. 621-641.
24. Doran, M.F., et al., Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(3): p. 625-631.

25. Gabriel, S., et al. The rising incidence of rheumatoid arthritis. in ARTHRITIS AND RHEUMATISM. 2008. WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA.
26. Symmons, D., et al., The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*, 2002. **41**(7): p. 793-800.
27. GEOFFROY, H., et al., RHEUMATOID POLYARTHRITIS IN MOROCCO. CHRONIC EVOLUTIVE POLYARTHRITIS IN MOROCCO (106 CASES). *Maroc medical*, 1964. **43**: p. 343-372.
28. Hajjaj-Hassouni, N., LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE AU MAROC: D'HIER A AUJOURD'HUI. *International Journal of Medicine and Surgery*, 2017. **4**(1): p. 43.
29. Gabriel, S.E., C. Crowson, and W.M. O'Fallon, Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *Journal of rheumatology*, 1999. **26**(12): p. 2529-2533.
30. Young, A., et al., Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology*, 2007. **46**(2): p. 350-357.
31. Ward, M.M., Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. **44**(6): p. 1467-1469.
32. Gonzalez, A., et al., The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007. **56**(11): p. 3583-3587.
33. Ziade, N., E. Jouglu, and J. Coste, Population-level influence of rheumatoid arthritis on mortality and recent trends: a multiple cause-of-death analysis in France, 1970-2002. *The Journal of rheumatology*, 2008. **35**(10): p. 1950-1957.
34. Maradit-Kremers, H., et al., Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2005. **52**(2): p. 402-411.
35. Del Rincón, I., et al., High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. **44**(12): p. 2737-2745.

36. Maradit-Kremers, H., et al., Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(3): p. 722-732.
37. Simon, T.A., et al., Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 2015. **17**(1): p. 212.
38. Smitten, A.L., et al., A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 2008. **10**(2): p. R45.
39. Chakravarty, E.F., K. Michaud, and F. Wolfe, Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *The Journal of Rheumatology*, 2005. **32**(11): p. 2130-2135.
40. Dawson, J., et al., Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*, 2001. **56**(8): p. 622-627.
41. Wolfe, F., L. Caplan, and K. Michaud, Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2007. **36**(3): p. 172-178.
42. Shettar, S., et al., Diffuse alveolitis on a small dose of penicillamine. *Rheumatology*, 1984. **23**(3): p. 220-224.
43. Ulubaş, B., et al., Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2004. **23**(3): p. 249-251.
44. Fragoulis, G.E., R. Conway, and E. Nikiphorou, Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology*, 2019. **58**(11): p. 1900-1906.
45. Lahiri, M. and W.G. Dixon, Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2015. **29**(2): p. 290-305.
46. Alcorn, N., S. Saunders, and R. Madhok, Benefit-risk assessment of leflunomide. *Drug safety*, 2009. **32**(12): p. 1123-1134.
47. Doran, M.F., et al., Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(9): p. 2287-2293.
48. Lacaille, D., et al., Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2008. **59**(8): p. 1074-1081.

49. Schneeweiss, S., et al., Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. **56**(6): p. 1754-1764.
50. MacDonald, T., et al., Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *Bmj*, 1997. **315**(7119): p. 1333-1337.
51. Wolfe, M.M., D.R. Lichtenstein, and G. Singh, Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(24): p. 1888-1899.
52. Ofman, J.J., et al., Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antisecretory agents: a managed care claims analysis. *The American journal of medicine*, 2004. **116**(12): p. 835-842.
53. Wolfe, F. and K. Michaud, Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2006. **33**(8): p. 1516-1522.
54. Staa, T.V., et al., Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. **54**(10): p. 3104-3112.
55. Hui, A.Y., et al., A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2012. **4**(1): p. 15-37.
56. Scott, D.L., F. Wolfe, and T.W. Huizinga, Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, 2010. **376**(9746): p. 1094-1108.
57. Chen, L., et al., Tissue factor expression in rheumatoid synovium: a potential role in pannus invasion of rheumatoid arthritis. *Acta histochemica*, 2013. **115**(7): p. 692-697.
58. Littlejohn, E.A. and S.U. Monrad, Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary care*, 2018. **45**(2): p. 237-255.
59. Aletaha, D. and J.S. Smolen, Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*, 2018. **320**(13): p. 1360-1372.
60. Ghozlani, I., et al., Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, 2012(19).
61. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition. *The Journal of clinical investigation*, 1990. **85**(4): p. 1051-1057.

62. Auger, I., et al., Influence of HLA–DR genes on the production of rheumatoid arthritis–specific autoantibodies to citrullinated fibrinogen. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(11): p. 3424-3432.
63. De Almeida, D.E., et al., Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *The Journal of Immunology*, 2010. **185**(3): p. 1927-1934.
64. Lohr, J., et al., Balance of Th1 and Th17 effector and peripheral regulatory T cells. *Microbes and infection*, 2009. **11**(5): p. 589-593.
65. Wilson, N.J., et al., Development, cytokine profile and function of human interleukin 17–producing helper T cells. *Nature immunology*, 2007. **8**(9): p. 950-957.
66. Hwang, S.-Y. and H.-Y. Kim, Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Molecules & Cells (Springer Science & Business Media BV)*, 2005. **19**(2).
67. Chabaud, M., et al., Human interleukin-17: AT cell–derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1999. **42**(5): p. 963-970.
68. Finnegan, A., S. Ashaye, and K.M. Hamel, B effector cells in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. *Autoimmunity*, 2012. **45**(5): p. 353-363.
69. Bartok, B. and G.S. Firestein, Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological reviews*, 2010. **233**(1): p. 233-255.
70. Firestein, G.S., Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Kelley’s Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, PA, Saunders Elsevier, 2009: p. 1035-1086.
71. Cojocaru, M., et al., Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*, 2010. **5**(4): p. 286.
72. Turesson, C., et al., Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2002. **29**(1): p. 62-67.
73. Zlatanović, G., et al., Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2010. **10**(4): p. 323.
74. Shaw, C., et al., Rheumatoid arthritis and ocular involvement. *Journal of the Indian medical Association*, 2003. **101**(9): p. 537-538.
75. Schneider, F., et al., Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2012. **136**(10): p. 1242-1252.
76. Rueth, N., et al., Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis: a thoracic surgeon's challenge. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. **88**(3): p. e20-e21.

77. Gabriel, S.E., Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*, 2008. **121**(10): p. S9-S14.
78. Solomon, D.H., et al., Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003. **107**(9): p. 1303-1307.
79. Heidari, B. and M.R.H. Roushan, Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian journal of internal medicine*, 2012. **3**(3): p. 445.
80. Vosse, D. and K. De Vlam, Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009. **27**(4): p. S62.
81. Borah, D. and F. Iqbal, Anemia in recent onset rheumatoid arthritis. *JK Science*, 2007. **9**(3): p. 120-2.
82. Chatterjee, S. and W.J. Kupsky, Severe proximal myopathy and mononeuritis multiplex in rheumatoid arthritis: manifestations of rheumatoid vasculitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2005. **11**(1): p. 50-55.
83. Balint, G.P. and P.V. Balint, Felty's syndrome. *Best practice & research clinical rheumatology*, 2004. **18**(5): p. 631-645.
84. Aletaha, D., et al., 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*, 2010. **62**(9): p. 2569-2581.
85. Gibofsky, A., Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *The American journal of managed care*, 2012. **18**(13 Suppl): p. S295.
86. Linn-Rasker, S., et al., Arthritis of the large joints—in particular, the knee—at first presentation is predictive for a high level of radiological destruction of the small joints in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(5): p. 646-650.
87. Koskinen, E., P. Hannonen, and T. Sokka, Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967–84. *The Journal of rheumatology*, 2009. **36**(9): p. 1873-1875.
88. van den Bosch, W., et al., The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(10): p. 1886-1889.
89. Whiting, P.F., et al., Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 2010. **152**(7): p. 456-464.

90. Tenstad, H., et al., Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in relation to serological aspects of the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2020. **49**(1): p. 18-20.
91. Nishimura, K., et al., Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(11): p. 797-808.
92. Urban, A. and P. Danis, Which serum test is better for confirming suspected rheumatoid arthritis (RA) in an adult: rheumatoid factor (RF) or anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)? *Evidence-Based Practice*, 2014. **17**(2): p. 1-2.
93. Ateş, A., Y. Karaaslan, and S. Aksaray, Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clinical rheumatology*, 2007. **26**(4): p. 499-504.
94. Berglin, E., et al., Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(4): p. 453-458.
95. Farragher, T.M., et al., Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care & Research*, 2010. **62**(5): p. 664-675.
96. Barra, L., et al., Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2014. **41**(12): p. 2361-2369.
97. Nordberg, L.B., et al., Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. **76**(2): p. 341-345.
98. Smolen, J.S., et al., Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(1): p. 3-15.
99. Dixey, J., C. Solymossy, and A. Young, Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from

- the Early RA Study (ERAS). *The Journal of Rheumatology Supplement*, 2004. **69**: p. 48-54.
100. Emery, P., et al., Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. **61**(4): p. 290-297.
 101. Wakefield, R.J., et al., The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. **43**(12): p. 2762-2770.
 102. Stewart, N.R., J.P. Crabbe, and F.M. McQueen, Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: demonstration of progression between 1 and 6 years. *Skeletal radiology*, 2004. **33**(12): p. 704-711.
 103. Klarlund, M., et al., Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2000. **59**(7): p. 521-528.
 104. Cohen, S.B., et al., Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis care & research*, 2011. **63**(5): p. 660-665.
 105. Matsui, T., et al., Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(9): p. 1221-1226.
 106. Leeb, B.F., et al., Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Care & Research*, 2005. **53**(1): p. 56-60.
 107. Aletaha, D. and J. Smolen, The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **23**(5): p. S100.
 108. Smolen, J., et al., A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, 2003. **42**(2): p. 244-257.
 109. Anderson, J., et al., Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research*, 2012. **64**(5): p. 640-647.

110. Niamane, R., et al., Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde: mise à jour du référentiel de 2011. *Rev Mar Rhum*, 2014. **30**: p. 3-13.
111. Combe, B. and R. Flipo, Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. DIU Web Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques, 2008.
112. PAVY, S., et al., Utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde: établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. *Revue du rhumatisme (Ed. française)*, 2005. **72**: p. S37-S46.
113. Caporali, R., et al., Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmunity reviews*, 2009. **8**(3): p. 274-280.
114. Sany, J., Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. 2003: John Libbey Eurotext.
115. Beauvais, C., L'éducation thérapeutique pour la polyarthrite rhumatoïde: pourquoi, quand et comment? *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2018. **85**(1): p. 61-65.
116. Zangi, H.A., et al., EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(6): p. 954-962.
117. Smolen, J.S., et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. **76**(6): p. 960-977.
118. Daien, C.I., et al., Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*, 2017. **3**(1): p. e000404.
119. Gulacsi, L., et al., Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert review of clinical immunology*, 2015. **11**(sup1): p. 43-52.
120. Colebatch, A.N., et al., EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013. **72**(6): p. 804-814.
121. Forien, M. and S. Ottaviani, Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2017. **84**(5): p. 531-536.
122. Nam, J.L., et al., Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(12): p. 2060-2067.

123. Van Nies, J., et al., Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(5): p. 806-812.
124. Mack, M.E., E. Hsia, and D. Aletaha, Comparative assessment of the different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism remission definitions for rheumatoid arthritis for their use as clinical trial end points. *Arthritis & Rheumatology*, 2017. **69**(3): p. 518-528.
125. Schipper, L.G., et al., A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012. **71**(6): p. 845-850.
126. Gaujoux-Viala, C., et al., Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. **76**(12): p. 2054-2060.
127. Chatzidionysiou, K., et al., Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. **76**(6): p. 1102-1107.
128. Roubille, C., et al., The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(3): p. 480-489.
129. Singh, J.A., et al., Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(11).
130. Kiely, P., et al., Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *Rheumatology*, 2011. **50**(5): p. 926-931.
131. Fautrel, B., et al., Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis research & therapy*, 2012. **14**(6): p. R249.

132. Gabay, C., et al., Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(7): p. 1336-1342.
133. Schoels, M., et al., Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012. **71**(8): p. 1303-1308.
134. Manders, S.H., et al., Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis research & therapy*, 2015. **17**(1): p. 134.
135. Gottenberg, J.-E., et al., Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *Jama*, 2016. **316**(11): p. 1172-1180.
136. Bouman, C.A., et al., Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study—a randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. **76**(10): p. 1716-1722.
137. Schett, G., et al., Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(8): p. 1428-1437.
138. Fautrel, B. and A.A. Den Broeder, De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2015. **29**(4-5): p. 550-565.
139. Puyraimond-Zemmour, D., et al., SAT0691 Adherence to disease-modifying drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases: several questionnaires, diverse patient characteristics and some efficacious interventions—a systematic literature review. 2018, BMJ Publishing Group Ltd.
140. Peters, M.J., et al., Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. **61**(11): p. 1571-1579.
141. Gaujoux-Viala, C., et al., Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review

- informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(6): p. 1004-1009.
142. Gaujoux-Viala, C., et al., Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2014. **81**(4): p. 303-312.
 143. Reddy, D., et al., Rheumatoid Arthritis: Current Pharmacological Treatment And Anesthetic Considerations. *Middle East journal of anesthesiology*, 2007. **19**(2): p. 311.
 144. Michiels, Y. and F. Pillon, Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013. **52**(531): p. 6-13.
 145. Ventafridda, V., et al., WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *International journal of tissue reactions*, 1985. **7**(1): p. 93-96.
 146. Frank, R.G., et al., Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1988. **15**(11): p. 1632-8.
 147. Richards, B.L., S.L. Whittle, and R. Buchbinder, Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(1).
 148. Uziel, Y., et al., Evaluation of eutectic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for steroid joint injection in children with juvenile rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(3): p. 594-596.
 149. Deal, C.L., et al., Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clinical therapeutics*, 1991. **13**(3): p. 383-395.
 150. Carli, P., et al., Current treatment of rheumatoid arthritis. *La Revue de medecine interne*, 2009. **30**(12): p. 1067-1079.
 151. Kwok, C., et al., American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**: p. 328-346.
 152. Bombardier, C., et al., Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2000. **343**(21): p. 1520-1528.
 153. Blandizzi, C., et al., Role of coxibs in the strategies for gastrointestinal protection in patients requiring chronic non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Pharmacological research*, 2009. **59**(2): p. 90-100.

154. Chen, Y., et al., Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation, in NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. 2008, NIHR Journals Library.
155. Guidelines, A.C.o.R.A.H.C.o.C., Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1996. **39**(5): p. 723-731.
156. Gøtzsche, P.C. and H.K. Johansen, Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2005(1).
157. Capell, H., et al., Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004. **63**(7): p. 797-803.
158. Kirwan, J.R., et al., Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2007(1).
159. Hoes, J., et al., EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(12): p. 1560-1567.
160. Curtis, J.R., et al., Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care & Research*, 2006. **55**(3): p. 420-426.
161. Merlino, L.A., et al., Preferences for fractures and other glucocorticoid-associated adverse effects among rheumatoid arthritis patients. *Medical Decision Making*, 2001. **21**(2): p. 122-132.
162. Straub, R.H. and M. Cutolo, Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007. **56**(2): p. 399-408.
163. Da Silva, J.A., et al., Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(3): p. 285-293.
164. Geusens, P., et al., Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004. **63**(3): p. 324-325.
165. Spiegel, B.M., et al., Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+ PPI: a meta-analysis. *The American journal of medicine*, 2006. **119**(5): p. 448. e27-448. e36.

166. Cutolo, M., et al., Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003. **992**(1): p. 107-117.
167. Mader, R., I. Lavi, and R. Luboshitzky, Evaluation of the pituitary–adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(3): p. 924-928.
168. SCHATZ, M., et al., CORTICOSTEROID THERAPY FOR THE PREGNANT ASTHMATIC PATIENT. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1976. **31**(2): p. 128.
169. Öst, L., et al., Prednisolone excretion in human milk. *The Journal of pediatrics*, 1985. **106**(6): p. 1008-1011.
170. Simon, D., et al., Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *The Journal of Rheumatology*, 2002. **29**(6): p. 1296-1300.
171. Mounach, A., et al., Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, 2012(20).
172. Ranganath, V.K. and D.E. Furst, Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2007. **33**(1): p. 197-217.
173. Keystone, E.C., et al., Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian Methotrexate and Étanercept Outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2016. **55**(2): p. 327-334.
174. Borchers, A.T., et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004. Elsevier.
175. Friedman, B. and B. Cronstein, Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2019. **86**(3): p. 301-307.
176. Berthelot, J.-M. and B. Combe, Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du rhumatisme (Ed. française)*, 2002. **69**: p. 72s-83s.
177. Kameda, H., et al., Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*, 2019. **29**(1): p. 31-40.
178. Bressolle, F., et al., Folic acid alters methotrexate availability in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2000. **27**(9): p. 2110.

179. Pavy, S., et al., Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*, 2006. **73**(4): p. 388-395.
180. Furst, D., et al., Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 1989. **16**(3): p. 313.
181. Singh, J.A., et al., 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 2016. **68**(1): p. 1-26.
182. FAIRBANKS, L.D., et al., Methotrexate inhibits the first committed step of purine biosynthesis in mitogen-stimulated human T-lymphocytes: a metabolic basis for efficacy in rheumatoid arthritis? *Biochemical Journal*, 1999. **342**(1): p. 143-152.
183. Cronstein, B.N. and M. Sitkovsky, Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017. **13**(1): p. 41-51.
184. Bathon, J.M., et al., A comparison of étanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2000. **343**(22): p. 1586-1593.
185. Breedveld, F., et al. Early treatment of rheumatoid arthritis (RA) with adalimumab (HUMIRA (R)) plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone: The PREMIER study. in *Arthritis and Rheumatism*. 2004. WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA.
186. Valerio, V., et al., Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2020: p. 1-13.
187. Cohen, S. and M. Cannella, Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial biologic DMARD therapy. 2017, UptoDate.
188. Cohen, S., et al., Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. **44**(9): p. 1984-1992.
189. Pincus, T., et al., Methotrexate as the " anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003. **21**(5; SUPP 31): p. S179-S185.
190. Kinder, A., et al., The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*, 2005. **44**(1): p. 61-66.

191. Caporali, R., et al., DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 2008. **8**(2): p. 139-143.
192. Wang, W., H. Zhou, and L. Liu, Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *European journal of medicinal chemistry*, 2018. **158**: p. 502-516.
193. Shea, B., et al., Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2014. **41**(6): p. 1049-1060.
194. Shea, B., et al., Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(5).
195. Felson, D.T., J.J. Anderson, and R.F. Meenan, The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1994. **37**(10): p. 1487-1491.
196. Tugwell, P., et al., Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 1995. **333**(3): p. 137-142.
197. Boers, M., et al., Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 1997. **350**(9074): p. 309-318.
198. Goekoop-Ruiterman, Y.d., et al., Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(11): p. 3381-3390.
199. Perdriger, A. and B. Combe, Léflunomide: mise au point sur son utilisation actuelle. *La lettre du Rhumatologue*, 2005(312): p. 30-34.
200. Bartelds, G.M., et al., Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*, 2011. **305**(14): p. 1460-1468.
201. Pascual-Salcedo, D., et al., Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2011. **50**(8): p. 1445-1452.
202. Bartelds, G.M., et al., Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(5): p. 817-821.

203. Maini, R.N., et al., Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1998. **41**(9): p. 1552-1563.
204. Bendtzen, K., et al., Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. **54**(12): p. 3782-3789.
205. Krieckaert, C.L.M., et al., The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis research & therapy*, 2010. **12**(5): p. 1-6.
206. Jani, M., et al., The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*, 2014. **53**(2): p. 213-222.
207. O'Dell, J.R., Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(25): p. 2591-2602.
208. Sany, J., R. Dropsy, and J.-P. DAURES, Enquête épidémiologique nationale transversale sur la polyarthrite rhumatoïde en milieu libéral: Résultats descriptifs (à propos 1629 cas). *Revue du rhumatisme (Ed. française)*, 1998. **65**(7-9): p. 508-516.
209. O'Dell, J.R., et al., Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(5): p. 1164-1170.
210. Landewé, R.B., et al., COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(2): p. 347-356.
211. Korpela, M., et al., Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2004. **50**(7): p. 2072-2081.
212. Grigor, C., et al., Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 2004. **364**(9430): p. 263-269.
213. Williams, H.J., et al., Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis &*

- Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1992. **35**(3): p. 259-269.
214. Willkens, R.F., et al., Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1992. **35**(8): p. 849-856.
 215. Willkens, R. and D. Stablein, Combination treatment of rheumatoid arthritis using azathioprine and methotrexate: a 48 week controlled clinical trial. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 1996. **44**: p. 64-68.
 216. Ferraz, M.B., et al., Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis: A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1994. **23**(5): p. 231-236.
 217. Seideman, P., et al., Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1994. **37**(6): p. 830-833.
 218. Dougados, M., et al., Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the rheumatic diseases*, 1999. **58**(4): p. 220-225.
 219. Haagsma, C., et al., Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *British journal of rheumatology*, 1997. **36**(10): p. 1082-1088.
 220. O'Dell, J.R., et al., Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 1996. **44**: p. 72-74.
 221. Stein, C.M., et al., Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. An open-label extension study. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. **40**(10): p. 1843-1851.
 222. Gerards, A., et al., Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003. **62**(4): p. 291-296.
 223. Marchesoni, A., et al., Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology*, 2003. **42**(12): p. 1545-1549.

224. Kremer, J.M., et al., Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*, 2002. **137**(9): p. 726-733.
225. Rau, R. and G. Herborn, Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S83-S94.
226. Herrmann, M.L., R. Schleyerbach, and B.J. Kirschbaum, Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology*, 2000. **47**(2-3): p. 273-289.
227. Li, E.K., L.-S. Tam, and B. Tomlinson, Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*, 2004. **26**(4): p. 447-459.
228. Zhang, C. and M. Chu, Leflunomide: a promising drug with good antitumor potential. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018. **496**(2): p. 726-730.
229. Zhu, S., et al., Leflunomide reduces proliferation and induces apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and in vivo. *PloS one*, 2013. **8**(8): p. e71555.
230. Manna, S.K. and B.B. Aggarwal, Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor- κ B activation and gene expression. *The Journal of Immunology*, 1999. **162**(4): p. 2095-2102.
231. Déage, V., D. Burger, and J.-M. Dayer, Exposure of T lymphocytes to leflunomide but not to dexamethasone favors the production by monocytic cells of interleukin-1 receptor antagonist and the tissue-inhibitor of metalloproteinases-1 over that of interleukin-1beta and metalloproteinases. *European cytokine network*, 1999. **9**(4): p. 663-8.
232. Kraan, M.C., et al., Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2000. **43**(8): p. 1820-1830.
233. Schorlemmer, H., R. Kurrle, and R. Schleyerbach, Leflunomide's active metabolite A77-1726 and its derivatives, the malononitrilamides, inhibit the generation of oxygen radicals in mononuclear phagocytes. *International journal of immunotherapy*, 1998. **14**(4): p. 213-222.
234. Kraan, M.C., et al., Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis &*

- Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2000. **43**(7): p. 1488-1495.
235. Hamilton, L.C., I. Vojnovic, and T.D. Warner, A771726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclo-oxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. *British journal of pharmacology*, 1999. **127**(7): p. 1589-1596.
236. Smolen, J.S., et al., The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 2004. **71**: p. 13-20.
237. Sharp, J.T., et al., Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2000. **43**(3): p. 495-505.
238. Alfaro-Lara, R., et al., Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia clinica*, 2019. **15**(3): p. 133-139.
239. Maddison, P., et al., Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology*, 2005. **44**(3): p. 280-286.
240. van Riel, P.L., et al., Leflunomide: a manageable safety profile. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 2004. **71**: p. 21-24.
241. van Roon, E.N., et al., Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Drug safety*, 2004. **27**(5): p. 345-352.
242. Jenks, K.A., et al., Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2007. **34**(11): p. 2201-2203.
243. Weinblatt, M.E., et al., Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1999. **42**(7): p. 1322-1328.
244. Kremer, J., et al., Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology*, 2004. **31**(8): p. 1521-1531.

245. Cohen, S. Leflunomide (LEF) as initial therapy with methotrexate (MTX) added for rheumatoid. in *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*. 2002. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
246. Donahue, K.E., et al., Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 2008. **148**(2): p. 124-134.
247. Dougados, M., et al., Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2572-2579.
248. Hansen, K., et al., The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2004. **51**(2): p. 228-232.
249. Flendrie, M., et al., The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. *Rheumatology*, 2005. **44**(4): p. 472-478.
250. Bingham, S.J., et al., Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. **50**(12): p. 4072-4073.
251. Kiely, P. and D. Johnson, Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology*, 2002. **41**(6): p. 631-637.
252. Negrei, C., et al., Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Experimental and therapeutic medicine*, 2016. **11**(4): p. 1177-1183.
253. Rains, C.P., S. Noble, and D. Faulds, Sulfasalazine. *Drugs*, 1995. **50**(1): p. 137-156.
254. Narayan, N., S. Rigby, and F. Carlucci, Sulfasalazine induced immune thrombocytopenia in a patient with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2017. **36**(2): p. 477-479.
255. Suarez-Almazor, M.E., et al., Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998(2).
256. Gadangi, P., et al., The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *The Journal of Immunology*, 1996. **156**(5): p. 1937-1941.
257. Plosker, G.L. and K.F. Croom, Sulfasalazine. *Drugs*, 2005. **65**(13): p. 1825-1849.

258. Scott, D., et al., Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(10): p. 913-923.
259. Amos, R., et al., Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **293**(6544): p. 420-423.
260. Gabazza, E.C., et al., Pulmonary infiltrates and skin pigmentation associated with sulfasalazine. *American Journal of Gastroenterology*, 1992. **87**(11).
261. Walker, E. and J. Carty, Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with erosive arthritis. *Rheumatology*, 1994. **33**(2): p. 175-176.
262. Mackenzie, A., M. AH, and S. AL, Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. 1980.
263. O'Dell, J.R., et al., Étanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2006. **33**(2): p. 213-218.
264. Nordström, D., et al., Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatology international*, 2006. **26**(8): p. 741.
265. Pullar, T., Disease modifying drugs for rheumatoid arthritis: yesterday's treatment today or today's treatment tomorrow? *British journal of clinical pharmacology*, 1990. **30**(4): p. 501.
266. Pincus, T., J.R. O'Dell, and J.M. Kremer, Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Annals of Internal Medicine*, 1999. **131**(10): p. 768-774.
267. Schrezenmeier, E. and T. Dörner, Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020: p. 1-12.
268. Smolen, J.S., et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014. **73**(3): p. 492-509.
269. Rigaudière, F., et al., Les antipaludéens de synthèse (APS) pris au long cours: rôle du médecin prescripteur dans la surveillance ophtalmologique du patient. *La Lettre du rhumatologue*, 2004(302): p. 19-23.
270. Adams, E.M., D.E. Yocum, and C.L. Bell, Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*, 1983. **75**(2): p. 321-326.

271. Van Der Heijde, D., et al., Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 1989. **333**(8646): p. 1036-1038.
272. Haar, D., et al., A double-blind comparative study of hydroxychloroquine and dapsone, alone and in combination, in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1993. **22**(3): p. 113-118.
273. Gibson, T., et al., Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis—a comparative study. *Rheumatology*, 1987. **26**(4): p. 279-284.
274. Scott, D., et al., Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatology*, 1989. **28**(2): p. 128-133.
275. Landewé, R., et al., Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(8): p. 1493-1498.
276. Faarvang, K., et al., Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 1993. **52**(10): p. 711-715.
277. Schapink, L., et al., The effects of methotrexate and hydroxychloroquine combination therapy vs methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*, 2019. **58**(1): p. 131-134.
278. Clark, P., et al., Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1997(4).
279. Epstein, W.V., et al., Effect of parenterally administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 1991. **114**(6): p. 437-444.
280. Haddouche, A., et al., Quelles sont les thérapeutiques médicales de première ligne dans la polyarthrite rhumatoïde?
281. Scott, D., et al., Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *The Lancet*, 1987. **329**(8542): p. 1108-1111.
282. Rau, R., et al., Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(8): p. 1485-1492.

283. HAS, H.A.d.S., Polyarthrite rhumatoïde, synthèse des recommandations.».
Recommandations professionnelles, 2007.
284. Singh, G., et al., Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 1991. **18**(2): p. 188-194.
285. Suarez-Almazor, M.E., et al., Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000(4).
286. Fraiser, L.H., S. Kanekal, and J.P. Kehrer, Cyclophosphamide toxicity. *Drugs*, 1991. **42**(5): p. 781-795.
287. Goldberg, J. and M. Lidsky, Cyclophosphamide-associated hepatotoxicity. *Southern medical journal*, 1985. **78**(2): p. 222-223.
288. Gao, H.-Y., et al., Changes in focal adhesion kinase expression in rats with collagen-induced arthritis and efficacy of intervention with disease modifying anti-rheumatic drugs alone or in combination. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. **8**(12): p. 15573.
289. Fan, J., et al., Methotrexate, combined with cyclophosphamide attenuates murine collagen induced arthritis by modulating the expression level of Breg and DCs. *Molecular Immunology*, 2017. **90**: p. 106-117.
290. Fosdick, W.M., J.L. Parsons, and D.F. Hill, Long-term cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1968. **11**(2): p. 151-161.
291. McCarty, D.J. and G.F. Carrera, Intractable rheumatoid arthritis: treatment with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. *Jama*, 1982. **248**(14): p. 1718-1723.
292. Maeyaert, B., R. Westhovens, and J. Dequeker, Cyclophosphamide pulse in combination therapy for refractory rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 1996. **23**(1): p. 197.
293. Matsuda, S. and S. Koyasu, Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*, 2000. **47**(2-3): p. 119-125.
294. Wells, G.A., et al., Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998(2).
295. Serkova, N.J., U. Christians, and L.Z. Benet, Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Molecular interventions*, 2004. **4**(2): p. 97.
296. Bennett, W.M. and D.J. Norman, Action and toxicity of cyclosporine. *Annual review of medicine*, 1986. **37**(1): p. 215-224.

297. Hetland, M.L., et al., Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. **54**(5): p. 1401-1409.
298. Karanikolas, G., et al., Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2006. **33**(3): p. 486-489.
299. Combe, B., et al., 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. **76**(6): p. 948-959.
300. Lafitte, A., Nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde et essor de biothérapies innovantes. 2007, thèse d'exercice], Rouen, 2007: 388 p.
301. Cantagrel, A., Prise en charge actuelle de la PR: les biothérapies. *La revue du praticien*, 2012. **62**: p. 1105.
302. Sibilila, J. and D. Wachsman, Tumor necrosis factor alpha: une cible thérapeutique. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur*, 2002. **14**: p. 16.
303. MOREL, J., Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *La Lettre du rhumatologue*, 2006(318): p. 7-11.
304. Miossec, P., Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2018. **202**(8-9): p. 1917-1926.
305. Wiens, A., et al., A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2009. **28**(12): p. 1365.
306. Perdriger, A., Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: targets & therapy*, 2009. **3**: p. 183.
307. Lipsky, P., D. van der Heijde, and E.W. St Clair, For the ATTRACT Study Group Infliximab and methotrexate in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2000. **343**: p. 1594-1602.
308. Iannone, F., et al., Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *The Journal of rheumatology*, 2012. **39**(6): p. 1179-1184.
309. Kavanaugh, A. and J. Cush, FDA Meeting: Update On The Safety Of New Drugs For Rheumatoid Arthritis. Part II: CHF, Infection, And Other Safety Issues. *Hotline* August 2003.

310. Lipsky, P.E., et al., Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2000. **343**(22): p. 1594-1602.
311. St. Clair, E.W., et al., Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. **50**(11): p. 3432-3443.
312. Smolen, J.S., et al., Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(3): p. 716-722.
313. Smolen, J., et al., Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis & rheumatism*, 2005. **52**(4): p. 1020-1030.
314. Smolen, J.S. and P. Emery, Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis research & therapy*, 2011. **13**(1): p. 1-18.
315. Temekonidis, T., et al., Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. **61**(9): p. 822-825.
316. Perdriger, A., et al., Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *The Journal of rheumatology*, 2006. **33**(5): p. 865-869.
317. Finckh, A., S. Dehler, and C. Gabay, The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(1): p. 33-39.
318. Kalden, J., et al., Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008. **26**(5): p. 834.
319. van Gestel, A.M., C.J. Haagsma, and P.L. van Riel, Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1998. **41**(10): p. 1845-1850.
320. Zhao, S., E. Mysler, and R.J. Moots, Étanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*, 2018. **10**(6): p. 433-445.
321. Li, S., et al., Use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists infliximab, étanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and

- hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clinical rheumatology*, 2009. **28**(7): p. 787-791.
322. Olsen, N.J. and C.M. Stein, New drugs for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(21): p. 2167-2179.
323. Moreland, L.W., et al., Étanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 1999. **130**(6): p. 478-486.
324. Weinblatt, M.E., et al., A trial of étanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(4): p. 253-259.
325. Genovese, M.C., et al., Étanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2002. **46**(6): p. 1443-1450.
326. Klareskog, L., et al., Therapeutic effect of the combination of étanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 2004. **363**(9410): p. 675-681.
327. Alldred, A., Étanercept in rheumatoid arthritis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2001. **2**(7): p. 1137-1148.
328. Genovese, M.C., et al., Combination therapy with étanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. **50**(5): p. 1412-1419.
329. Bankhurst, A., Étanercept and methotrexate combination therapy. *Clinical and experimental rheumatology*, 1999. **17**: p. S-69.
330. Van der Heijde, D., et al., Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination étanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007. **56**(12): p. 3928-3939.
331. Combe, B., et al., Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination étanercept and sulfasalazine versus étanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(7): p. 1146-1152.
332. Furst, D.E., et al., Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the

- treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *The Journal of Rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2563-2571.
333. Levang, J. and F. Aubin. Gestion des traitements lourds. Adalimumab: Humira®. in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2008.
334. Chen, Y.-F., et al., A systematic review of the effectiveness of adalimumab, étanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness, in NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. 2006, NIHR Journals Library.
335. Schiff, M.H., et al., Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(7): p. 889-894.
336. Kroesen, S., et al., Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology*, 2003. **42**(5): p. 617-621.
337. Hock, L.M., J. Lynch, and K. Balaji, Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *The Journal of urology*, 2002. **167**(1): p. 57-60.
338. Mohan, N., et al., Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. **44**(12): p. 2862-2869.
339. Breedveld, F.C., et al., The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. **54**(1): p. 26-37.
340. Kimel, M., et al., Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *The Journal of rheumatology*, 2008. **35**(2): p. 206-215.
341. Allaart, C., et al., Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. **24**(6 Suppl 43): p. S-77.
342. Breedveld, F., The value of early intervention in RA—a window of opportunity. *Clinical rheumatology*, 2011. **30**(1): p. 33-39.

343. Keystone, E., E. Choy, and J. Kalden, CDP 870 A novel, pegylated, humanized TNF inhibitor is effective in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. ACR San Francisco, 2001.
344. Keystone, E.C., et al., Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(6): p. 789-796.
345. Emery, P., et al., Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. **60**(8): p. 2272-2283.
346. Singh, J.A., S. Noorbaloochi, and G. Singh, Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*, 2010. **37**(6): p. 1096-1104.
347. Gartlehner, G., et al., The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*, 2006. **33**(12): p. 2398-2408.
348. Askling, J., et al., Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. **64**(10): p. 1414-1420.
349. Furst, D., et al., Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(suppl 3): p. iii2-iii22.
350. Kay, J. and M.U. Rahman, Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core evidence*, 2009. **4**: p. 159.
351. Emery, P., et al., The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(5): p. 1200-1210.
352. Kremer, J., et al., Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor α antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-

- week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**(4): p. 917-928.
353. McDonnell, T., Y. Ioannou, and A. Rahman, PEGylated drugs in rheumatology—why develop them and do they work? *Rheumatology*, 2014. **53**(3): p. 391-396.
354. Fechtenbaum, M., M.Y. Md Yusof, and P. Emery, Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert opinion on biological therapy*, 2014. **14**(6): p. 841-850.
355. Palframan, R., et al., Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *Journal of immunological methods*, 2009. **348**(1-2): p. 36-41.
356. Garcia, V.R., et al., Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017(9).
357. Hazes, J.M., et al., Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology*, 2010. **49**(10): p. 1900-1910.
358. Fleischmann, R., et al., Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(6): p. 805-811.
359. Fleischmann, R., The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*, 2010. **10**(5): p. 773-786.
360. Mariette, X., et al., Patients on anti-TNF have an increased risk of lymphoma compared with the general population. Results of the French 3-year prospective RATIO observatory. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(Suppl II): p. 323.
361. Horton, S., C. Walsh, and P. Emery, Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*, 2012. **12**(2): p. 235-249.
362. Smolen, J., et al., Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(6): p. 797-804.
363. Keystone, E., et al., Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled,

- parallel-group study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008. **58**(11): p. 3319-3329.
364. Wendling, D. and B. Combe, Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *Lett Rhumatol.* févr, 2004. **299**: p. 8.
365. Bagust, A., et al., Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess*, 2009. **13**(Suppl 2): p. 23-29.
366. Lapeyre, H. and P. Joly. Rituximab: Mabthera®. in *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2007. Elsevier.
367. Silverman, G.J. and S. Weisman, Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. **48**(6): p. 1484-1492.
368. Reff, M.E., et al., Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. 1994.
369. Edwards, J.C. and G. Cambridge, B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 2006. **6**(5): p. 394-403.
370. Joly, P., H. Mouquet, and J. Roujeau, D/Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. The effect of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab on severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007. **357**: p. 545-552.
371. Smith, M.R., Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*, 2003. **22**(47): p. 7359-7368.
372. Korhonen, R. and E. Moilanen, Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2010. **106**(1): p. 13-21.
373. Smolen, J.S., et al., Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2007. **66**(2): p. 143-150.
374. Emery, P., et al., The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. **54**(5): p. 1390-1400.
375. Edwards, J.C., et al., Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(25): p. 2572-2581.
376. Buch, M.H., et al., Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(6): p. 909-920.

377. Emery, P., et al., Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(9): p. 1629-1635.
378. Tak, P., et al., Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(1): p. 39-46.
379. Cohen, S.B., et al., Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(9): p. 2793-2806.
380. Chatzidionysiou, K., et al., Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012. **71**(3): p. 374-377.
381. Mok, C.C., Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug design, development and therapy*, 2014. **8**: p. 87.
382. Greenwald, M.W., et al., Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(3): p. 622-632.
383. Oldfield, V., S. Dhillon, and G.L. Plosker, Tocilizumab. *Drugs*, 2009. **69**(5): p. 609-632.
384. Li, S., et al., Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2016. **22**: p. 2113.
385. Jones, G., et al., Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(01): p. 88-96.
386. Sebba, A., A. Calvo, and X. Li, Tocilizumab monotherapy improves quality of life compared with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION Study. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(Suppl II): p. 342.

387. Smolen, J.S., et al., Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 987-997.
388. Singh, J.A., S. Beg, and M.A. Lopez-Olivo, Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology*, 2011. **38**(1): p. 10-20.
389. Siddiqui, M.A.A., The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence. *Current opinion in rheumatology*, 2007. **19**(3): p. 308-313.
390. Yamanaka, H., et al., Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Modern Rheumatology*, 2011. **21**(2): p. 122-133.
391. Maini, R., et al., Double-blind randomized controlled clinical-trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate (vol 54, pg 2817, 2006). *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*, 2008. **58**(3).
392. Emery, P., et al., IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. **67**(11): p. 1516-1523.
393. Kremer, J.M., et al., Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(3): p. 609-621.
394. Genovese, M.C., et al., Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008. **58**(10): p. 2968-2980.
395. Sheppard, M., et al., *Tocilizumab (actemra)*. 2017, Taylor & Francis.
396. Pollard, L.C., Inhibiting costimulatory activation of T cells. *Drugs*, 2007. **67**(1): p. 1-9.

397. Radideau, E., et al., Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie): nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament), 2010.
398. Genovese, M.C., et al., Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(11): p. 1114-1123.
399. Choy, E.H., T-cell costimulation and other directed therapies, in *Rheumatology*. 2015, Elsevier. p. 468-471.
400. Weinblatt, M., et al., Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(9): p. 2807-2816.
401. Maxwell, L.J. and J.A. Singh, Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology*, 2010. **37**(2): p. 234-245.
402. Bathon, J., et al., Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(11): p. 1949-1956.
403. Westhovens, R., et al., Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(12): p. 1870-7.
404. Blair, H.A. and E.D. Deeks, Abatacept: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2017. **77**(11): p. 1221-1233.
405. Weinblatt, M., et al., Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving étanercept: a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(2): p. 228-234.
406. Maxwell, L. and J.A. Singh, Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(4).
407. Carli, P., et al., Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de médecine interne*, 2009. **30**(12): p. 1067-1079.
408. Meier, F.M., et al., Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*, 2013. **5**(9): p. 955-974.
409. Gabay, C., Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors, in *Rheumatology*. 2015, Elsevier. p. 479-484.

410. Fleischmann, R.M., et al., Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. **48**(4): p. 927-934.
411. Schiff, M.H., Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor α blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2005. **52**(1): p. 364-365.
412. Salliot, C., M. Dougados, and L. Gossec, Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**(1): p. 25-32.
413. Fleischmann, R., R. Stern, and I. Iqbal, Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*, 2004. **4**(8): p. 1333-1344.
414. Cohen, S., et al., Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(3): p. 614-624.
415. Cohen, S.B., et al., A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*, 2004. **63**(9): p. 1062-1068.
416. Yazici, Y. and A.L. Regens, Promising New Treatments for Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2011. **69**(3): p. 233-7.
417. Walker, J.G. and M.D. Smith, The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(9): p. 1650-1653.
418. Kontzias, A., et al., Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Current opinion in pharmacology*, 2012. **12**(4): p. 464-470.
419. Le Quellec, A., et al., Place des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2018. **85**(1): p. 19-24.
420. Dhillon, S., Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2017. **77**(18): p. 1987-2001.

421. Fleischmann, R., et al., Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2012. **367**: p. 495-507.
422. Strand, V., et al., Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research*, 2017. **69**(4): p. 592-598.
423. Curtis, J.R., et al., Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. **75**(10): p. 1843-1847.
424. Chen, Y., et al., A study on the risk of fungal infection with tofacitinib (CP-690550), a novel oral agent for rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*, 2017. **7**(1): p. 1-9.
425. Tanaka, Y., et al., Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis care & research*, 2011. **63**(8): p. 1150-1158.
426. Burmester, G.R., et al., Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 2013. **381**(9865): p. 451-460.
427. Buxeraud, J. and S. Faure, Les nouveaux médicaments en rhumatologie, inhibiteurs des Janus kinases. *Actualités Pharmaceutiques*, 2018. **57**(577): p. 23-28.
428. Fleischmann, R., et al., Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis & Rheumatology*, 2017. **69**(3): p. 506-517.
429. Dougados, M., et al., Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. **76**(1): p. 88-95.
430. Genovese, M.C., et al., Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2016. **374**: p. 1243-1252.
431. Keystone, E.C., et al., Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(2): p. 333-340.
432. Mogul, A., K. Corsi, and L. McAuliffe, Baricitinib: the second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2019. **53**(9): p. 947-953.

433. Tanaka, Y., et al., Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *The Journal of Rheumatology*, 2016. **43**(3): p. 504-511.
434. Fleischmann, R., et al., Baricitinib, Methotrexate, or Baricitinib Plus Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Who Had Received Limited or No Treatment with Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): Phase 3 Trial Results: Abstract Number: 1045. *Arthritis & Rheumatology*, 2015. **67**: p. 1360-1362.
435. Taylor, P., et al., Baricitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Background Methotrexate Therapy: Results of a Phase 3 Study: Late-breaking Abstract Number: 2L. *Arthritis & Rheumatology*, 2015. **67**: p. 3927-3931.
436. Combe, B., E. Krause, and J. Sany, Treatment of chronic knee synovitis with arthroscopic synovectomy after failure of intraarticular injection of radionuclide. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1989. **32**(1): p. 10-14.
437. Combe, B., Artritis reumatoide del adulto: tratamiento. *EMC-Aparato Locomotor*, 2006. **39**(3): p. 1-26.
438. Combe, B., C. Wachter, and J. Sany, Quelle éducation pour quelle polyarthrite rhumatoïde?, in *Polyarthrite rhumatoïde, traitements locaux et réadaptation*. 1986, Masson Paris. p. 250-253.
439. Sautreuil, P., *L'appareillage orthopédique*. Défic Mot Handicaps Paris, 1996: p. 385-399.
440. MOUREY, F. and B. GRUMLER, *La réalisation des orthèses de la main: conseils pratiques en fonction de l'examen clinique*. 1978.

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 dieu.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي جاعلة 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 ومقسمة بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 87

سنة 2020

التآزر بين الأدوية المضادة للروماتيزم الاصطناعية التقليدية المعدلة للأمراض والعلاج الحيوي في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف: السيد الهند أيوب

المزداد في 17 نوفمبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب المفاصل الروماتويدي، العلاج، العلاج الحيوي.

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد الميموني بدر الدين أستاذ في التخصص علم الطفيليات رئيس
السيد بوشريك مراد أستاذ في التخصص علم الطفيليات مشرف
السيد سكاش يوسف أستاذ في التخصص الطب الباطني عضو