



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 001

**Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde :
Comparaison entre les biothérapies
et les traitements classiques**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2018

PAR

Mr. Yassine CHAOUQUI

Né le 11 Mars 1990 à AlAttaouia

Médecin interne au CHU Mohamed VI Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Polyarthrite rhumatoïde – Traitement de fond classique – Biothérapie
– Efficacité – Tolérance – Coût

JURY

M.	R.NIAMANE Professeur de Rhumatologie	PRESIDENT
Mme.	A.BELKHOUCHE Professeur agrégé de Rhumatologie	RAPPORTEUR
M.	M.ZYANI Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES
M.	R.CHAFIK Professeur agrégé de Traumatologie-Orthopédie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ
أَدْخِلْنِي مَدْخَلَ صِدْقِي
وَأَخْرِجْنِي مَخْرَجَ صِدْقِي
وَأَجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

:Pr. Badie Azzaman MEHADJI

:Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

:Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

:Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

:Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A

ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique

BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 30/05/2017



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

TOU T D'ABORD à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience
d'accomplir ce Modeste travail.*

*Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin,
Je lui dois ce que je suis devenu.*

Louage et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.

A mes très chers parents Hassan Chaouqui et Naïma Sbîhî:

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon
profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour
l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour
mon éducation, mon bien être. Vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos
prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes
études.*

*Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration
de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous je ne saurais
arriver là où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime.*

*Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de
santé, de bonheur et vous accorde longue et heureuse vie.*

Que dieu vous bénéfice

Je vous aime beaucoup...

**A mes frères et sœurs Mohamed et sa femme Malika, Samira et son époux
Youness, Fatima et son époux Hicham, Khalid et leurs enfants:**

*L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant
mon parcours.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et
que je suis parvenue à vous rendre fier de votre frère.*

*Puisse Dieu vous préserve et vous procure le bonheur et la réussite, et
vous aide à réaliser vos rêves.*

Je vous aime.

*A mes chers amis Yassine Ait Ali, Wydad Hikmat, Kamal Moueddene,
Abdessamad El Houzi, Yassine Mfesser et sa femme Hind*

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

*J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble.*

Vous êtes les meilleurs.

Je vous aime fort...

A mes chers amis et collègues

Chihab Bouyaali, Aissam Griche, Hassan Ouaya, Abdelkrim Ait Yahya, Sara Ijdda, Chemaou Laïla et à tous les internes de CHU Mohamed VI de Marrakech, précisément la 15ème promotion.

A tous les moments qu'on a passés ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous nos souvenirs !

Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS

A

Mon Maître et Rapporteur de thèse :
Professeur Ahlam Belkhou

Professeur de rhumatologie au CHU Mohamed VI Marrakech

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignantes qui ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.

A

Notre Maître et Président de thèse :
Professeur Radouane Niamane

Professeur et chef de service de rhumatologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Vos connaissances scientifiques et qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A

Notre Maître et Juge de thèse :

Professeur Mohamed Zyani

*Professeur de médecin interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech
C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.*

*Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour
nous un exemple dans l'exercice de la profession.*

*Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon
grand respect et de ma profonde considération.*

A

Notre maître et juge de thèse :

Professeur Rachid Chafik

*Professeur de traumatologie-Orthopédie au CHU Mohamed VI
Marrakech*

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence.

*Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous
touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde
reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime
et notre profond respect.*

*A tous les résidents du service de rhumatologie CHU Mohamed
VI Marrakech*

A la secrétaire Afrah et tout le personnel du service

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable
que vous nous avez prodigué.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la
réalisation de ce travail.*



ABBREVIATIONS

List desabréviations

Ac	:Anticorps
ACR	:American college of rheumatology
ADA	:Adalimumab
Ag	:Antigène
AMM	:Autorisation de mise sur le marché
APS	:Antipaludéens de synthèse
BAAR	: bacilles acido-alcool-résistants
BK	:Bacilles de koch
CD	:Cellule dendritique
CHU	:Centre Hospitalier Universitaire
CNOPS	:Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	:Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CPA	:Cellule présentatrice d'antigène
CRP	:Protéine C réactive
DAS28	:Disease activity score
DMARDs	:Disease – Modifying Antirheumatic Drugs
bDMARDs	:biological DMARDs
bsDMARDs	:biosimilar DMARDs
csDMARDs	:conventional synthetic DMARDs
tsDMARDs	:targeted synthetic DMARDs
ETN	:Etanercept
ET	:Ecart-type
EULAR	:European League Against Rheumatism
EVA	:Echelle Visuelle Analogique
FR	:Facteurs Rhumatoïde
HAQ	:Health Assessment Questionnaire
HLA	:Human Leukoctyte Antigen
HR	:Hazard Ratio
HVB	:Hépatite virale B
IC	:Intervalle de confiance
IDR	:Intra Dermo-Réaction
IL	:Interleukine
IV	:Voie intraveineuse
INF	:Infliximab
IPP	:Inter-phalangienne proximale

LB	:Lymphocyte B
LDA	:Low disease activity
LEF	:Leflunomide
LOCF	:Last Observation Carried Forward
LT	: Lymphocyte T
MDA	: Moderate disease activity
MCP	: Métacarpo-phalangienne
MTP	: Métatarso-phalangienne
MTX	: Méthotrexate
NAD	: Nombre d'articulations douloureuses
NAG	: Nombre d'articulations gonflées
OR	: Odds-Ratio
PA	: Personnes-années
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RAMED	: Régime d'assistance médicale
Rankl	: Receptor Activator of Nfkb Ligand
RTX	: Rituximab
SC	: Voie sous-cutanée
SIR	: Ratio d'incidence standardisé
SLZ	: Sulfasalazine
TCZ	: Tocilizimab
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UI	: Unités internationales
VS	: Vitesse de Sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. But de l'étude	5
II. Population	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
III. Méthodes	6
1. Recueil des données	6
2. Analyse statistique	8
3. Données manquantes	8
RÉSULTATS	10
I. ETUDE DESCRIPTIVE	12
1. DMARDs	12
2. Biothérapie	36
II. ETUDE ANALYTIQUE	59
1. L'analyse de l'évolution du DAS28 et du Sharp	59
2. L'analyse de la réponse EULAR	60
3. Les facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR	60
DISCUSSION	62
I. Rappel physiopathologique	63
1. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde	63
2. Interactions entre gène et environnement	64
3. La phase pré-clinique : à la recherche de la tolérance perdue	66
4. La synovite clinique : l'attaque des clones	67
5. L'immunométabolisme	67
II. Anatomo-pathologie	69
III. Présentation clinique	69
1. Atteintes articulaires	69
2. Atteintes extra-articulaires	70
3. Co-morbidités	71
IV. Evaluation de l'activité de la PR	72
1. Disease Activity Score DAS28	72
2. Simplified Disease Activity Index	74
3. Clinical Disease Activity Index	74
4. Routine Assessment of Patient Index Data	74
5. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire)	75
V. La Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	75
1. Le concept de la fenêtre d'opportunité et le « treat to target »	75
2. La stratégie thérapeutique	76
3. Les recommandations	82
VI. Efficacité du traitement de fond	86

1. Traitement de fond classique	86
2. Biothérapie	88
VII. Tolérance du traitement de fond	89
VIII. Le coût de la prise en charge thérapeutique	92
IX. Discussion globale	95
1. Discussion des résultats.....	95
2. Efficacité, tolérance et cout de prise en charge	97
LIMITES	98
RECOMMANDATIONS	100
CONCLUSION	102
ANNEXES	104
RÉSUMES	128
BIBLIOGRAPHIE	135



INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée à moins de 1%, le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans et les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important, notamment dans les formes avancées destructives, et qui peut également mettre en jeu le pronostic vital. Elle retentit globalement sur la qualité de vie et même à long terme sur l'espérance de vie.

La PR est une maladie systémique car elle ne concerne pas seulement les articulations. Les poumons, le cœur et le système nerveux peuvent être atteints.

La PR a été identifiée il y a plusieurs milliers d'années en Amérique du Nord mais la maladie n'est apparue en Europe qu'au 17ème siècle. Elle est en pleine révolution thérapeutique depuis les années 2000.

La cause de la maladie est toujours inconnue. Les gènes HLA-DR constituent le facteur génétique de risque le plus important. Les auto-anticorps anti-citrulline jouent un rôle majeur dans la maladie.

La prise en charge de la PR s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause a permis le développement de nouvelles thérapeutiques biologiques nommées biothérapies spécifiquement ciblées sur certains médiateurs de l'immunité : Les cytokines pro-inflammatoires, les lymphocytes B et les lymphocytes T. A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie.

L'objectif de notre étude est de comparer les deux volets de traitement de fond de la PR à savoir le traitement de fond classique (DMARDs) et la biothérapie en se basant sur l'efficacité, la tolérance et le coût dans l'optique de tirer quelques recommandations pour la pratique quotidienne en vue de privilégier les DMARDs au niveau de la prescription médicale chez les patients souffrant de cette maladie dans notre société dont le niveau socio-économique reste moyen, et dans l'espoir de montrer que l'efficacité et la tolérance des DMARDs sont identiques voir mieux que la biothérapie.



PATIENTS ET MÉTHODES

I. But de l'étude :

Notre étude est de type rétrospectif portant sur les dossiers des malades qui souffrent de la PR recueillis dans le service de rhumatologie au CHU Mohamed VI entre l'année 2007 et 2016.

L'objectif de notre travail est de comparer les deux volets de traitement de fond de la PR à savoir le traitement de fond classique et la biothérapie en se basant sur l'efficacité, la tolérance et le coût.

II. Population :

1. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients suivis pour PR au service de rhumatologie et qui ont bénéficié d'un traitement de fond classique et/ou de la biothérapie :

- Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR 1987 ou ACR/EULAR 2010 en cas de PR récente (Annexe 2 et 3).
- Les malades dont la prise en charge a dépassé un an pour pouvoir évaluer l'efficacité, la tolérance et le coût sur 12 mois.

2. Critères d'exclusion :

Il a été exclu de l'étude :

- Les dossiers avec des données insuffisantes.
- Les malades qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR 1987 et/ou ACR/EULAR 2010.

Quarante-trois dossiers ne comportent pas de données suffisantes pour l'analyse.

Vingt-trois malades ont été perdus de vue avant le 12^{ème} mois de suivie, et à défaut avant le 10^{ème} mois donc ils ont été écartés de l'étude, dont 3 décès.

III. Méthodes :

1. Recueil des données:

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation à partir des dossiers des malades archivés à l'hôpital (Annexe 1).

La fiche d'exploitation comprend :

a. Les données démographiques des patients :

Identité, âge, sexe, résidence, niveau d'éducation, la profession, le niveau socio-économique (En se basant sur la profession du malade, le lieu de résidence et les difficultés pour accéder aux soins, le nombre d'enfants) et la couverture sociale.

b. Les antécédents personnels et familiaux.

c. Les critères diagnostiques selon ACR 1987 et ACR/EULAR 2010 (Annexes 2 et 3).

d. Les données cliniques de la maladie : La date du diagnostic, le début de la prise en charge, le mode de révélation, le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, le réveil nocturne, le dérouillage matinal, EVA, les déformations osseuses, la présence ou l'absence des signes extra-articulaires et des comorbidités associées.

e. L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le DAS28 (Annexe 4), et l'indice de Sharp (Annexe 5) et l'indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire) (Annexe 6).

f. L'identification des éléments pronostiques.

g. L'analyse des traitements reçus à savoir le traitement symptomatique et le traitement de fond.

h. L'étude de l'efficacité de traitement de fond introduit :

Une efficacité optimale est soumise aux exigences suivantes selon les normes internationales:

- Un faible niveau d'activité (DAS 28 \leq 3,2) ou au mieux une rémission (DAS 28 \leq 2,6) durable pendant au moins une année consécutive.
- Une réponse EULAR faible ou modérée (Annexe 9).
- Une stabilisation de la progression structurale : Indice de Sharp (Annexe 5).
- Une amélioration de la qualité de vie : HAQ (Annexe 6).

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

i. L'étude de la tolérance :

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités au cours des 12 premiers mois de traitement, et les avons classés en fonction de la molécule en cause.

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

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

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

2. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur SPSS Statistics 20 en 4 étapes :

- a- La première étape consiste en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- b- La deuxième étape : Une description puis analyse des variables continues et qualitatives :
 - Les variables continues ont été décrites en termes de: Moyennes \pm écart-type lorsque la distribution suivait une loi normale et des médianes pour les variables de distribution asymétrique.
 - Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.
- c- La troisième étape : Une comparaison uni-variée et multi-variée des variables qui déterminent l'efficacité et la tolérance des médicaments utilisés dans le traitement de la PR avec une comparaison des résultats retrouvés initialement et les données après 12 mois de traitement.

3. Données manquantes :

Vu que le caractère de l'étude étant d'ordre rétrospectif, nous nous sommes retrouvés limités par les données manquantes que nous avons traitées comme suit :

3.1. Lorsque le DAS 28 initial manquait:

Si l'un des composants du DAS 28 initial manquait, le dossier était exclu, sauf pour 4 dossiers dont EVA n'a pas été mentionné et on l'a considéré comme 5/10.

Ce fut le cas de 32 dossiers des malades diagnostiqués avant l'année 2011.

3.2. Lorsque le DAS 28 du suivi manquait on était face à deux cas de figures :

- Quand le dossier spécifie l'activité de la maladie, nous retenons les chiffres suivants:
 - 2.6 pour « rémission »
 - 3.1 pour « activité faible »
 - 4.1 pour « activité modérée »
 - 5.1 pour « poussée ou activité forte »
- Quand le dossier ne spécifie pas l'activité de la maladie après 12 mois de traitement, nous adoptons l'analyse LOCF ou « Last Observation Carried Forward » qui consiste en la projection de la variable précédente si celle-ci a montré l'activité de la maladie après 10 mois de traitement. En dessous de ce délai, le dossier serait écarté, et c'est le cas de 11 dossiers.

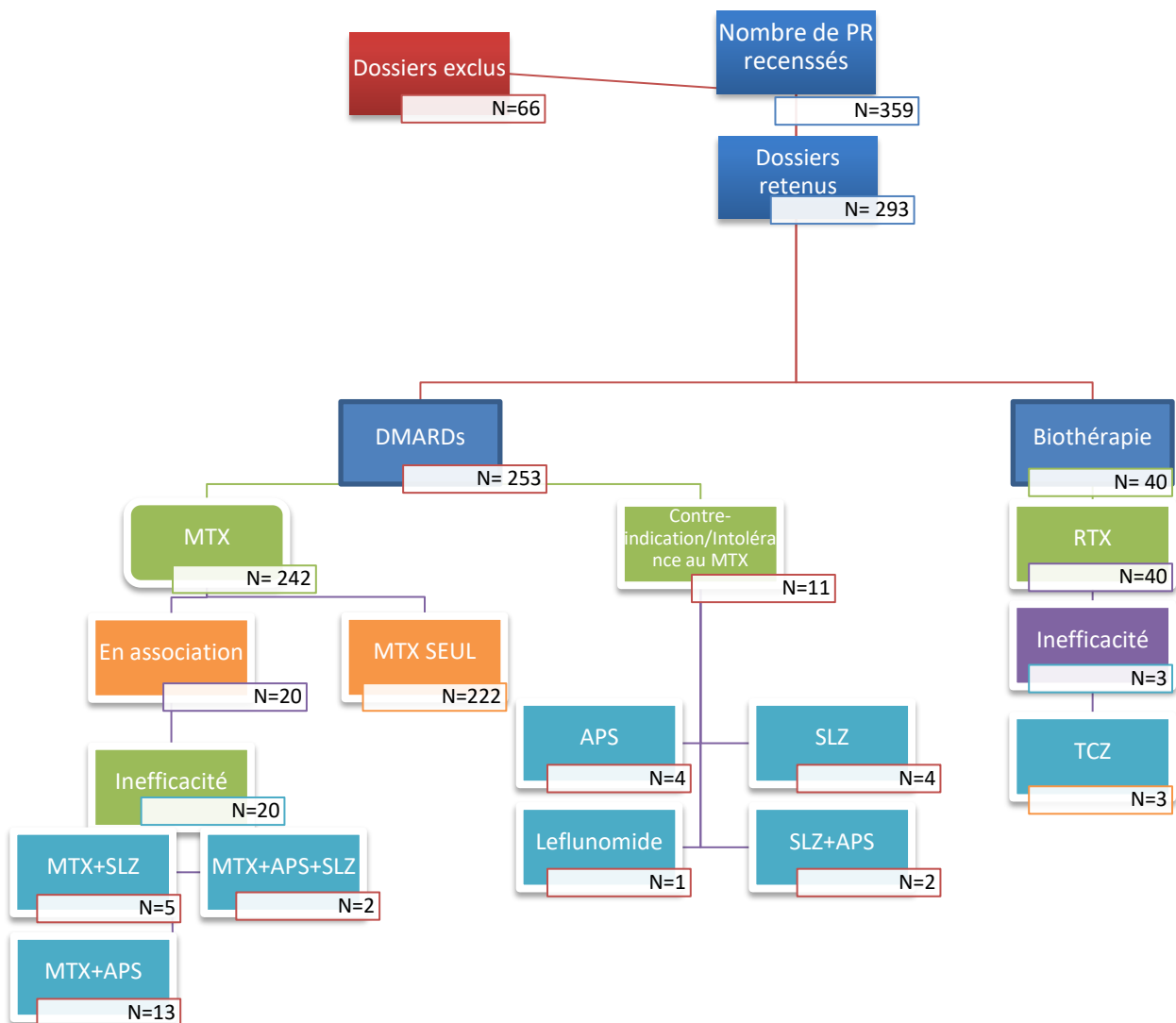


RÉSULTATS

Le nombre de malades suivis pour la polyarthrite rhumatoïde est de **359** retrouvés dans les archives du service de rhumatologie de l'hôpital Arrazi durant la période de 2007-2016 dont **66** ont été exclus en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Parmi les 293 dossiers retenus, 253 étaient sous DMARDs alors que 40 étaient sous biothérapie en combinaison avec les DMARDs.

La stratégie générale et les combinaisons adoptées sont représentées dans le schéma ci-dessous :



I. ETUDE DESCRIPTIVE :

1. DMARDs

1.1. Caractéristiques des malades :

a. Age :

L'âge moyen des patients était de 47.75+/-13.67 avec un intervalle qui varie entre 16 et 85 ans (Figure 1).

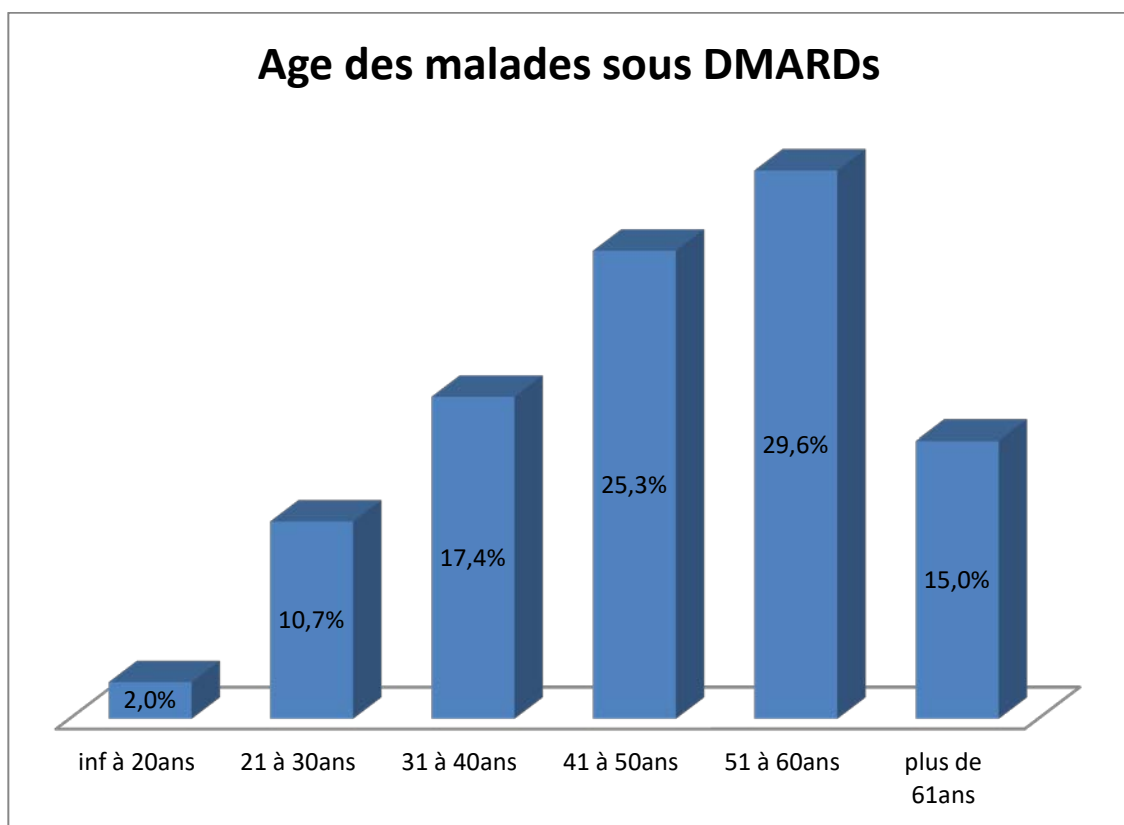


Figure 1 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

b. Sexe :

Dans notre échantillon, nous avons noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 85% alors que le sexe masculin représente 15% (Figure 2).

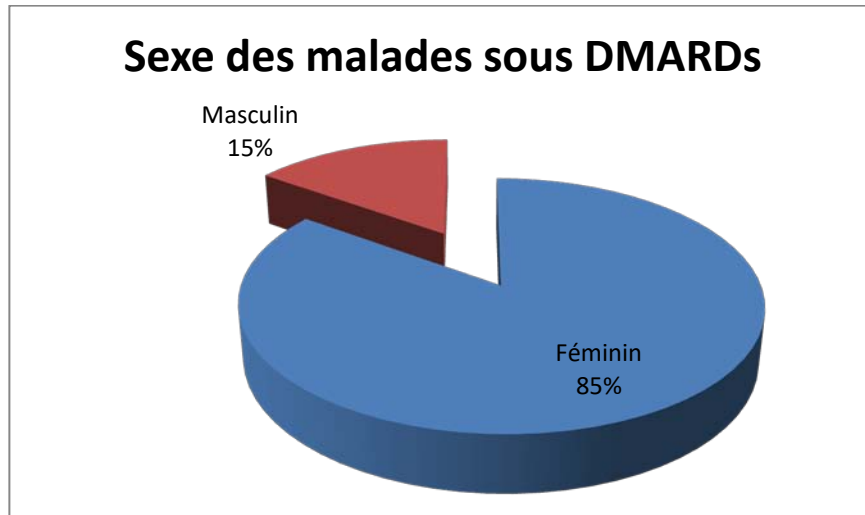


Figure 2 : Répartition de sexe des malades

c. Lieu de résidence :

Cinquante-Quatre pour cent de nos malades résident dans un milieu urbain, dont 59% dans la région Marrakech Tansift-Alhaouz, alors que 46% des patients habitent dans un milieu rural (Figure 3).

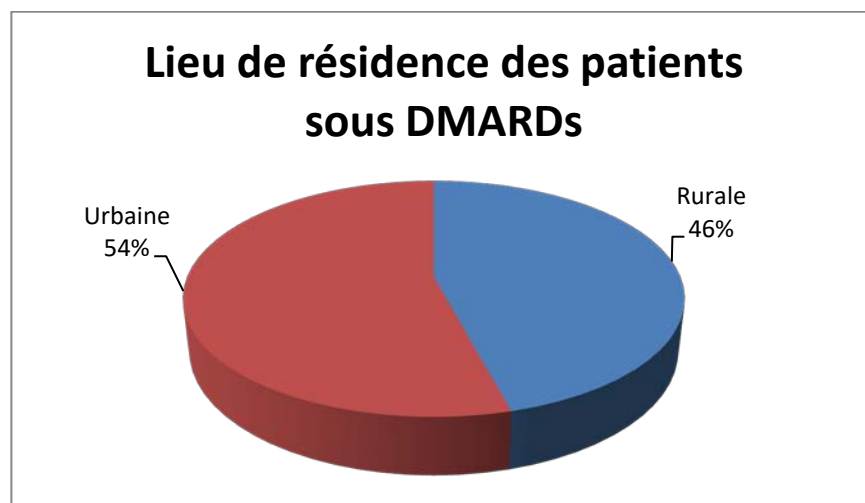


Figure 3 : Répartition géographique des malades

d. Niveau socio-économique :

Parmi les 253 malades sous DMARDs, 164 (64.80%) ont un niveau socio-économique classé comme bas (Figure 4).

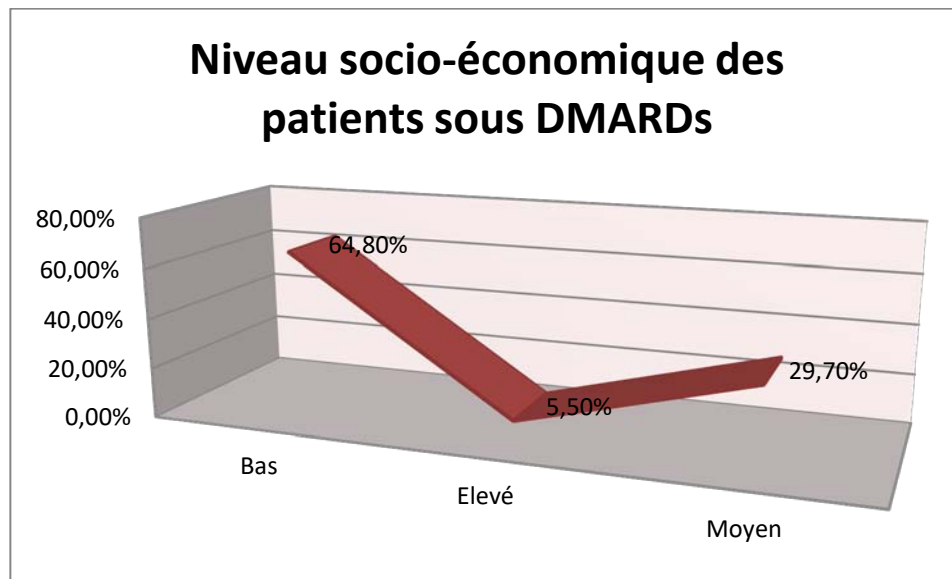


Figure 4 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique

e. Couverture sociale :

Concernant la couverture sociale dont nos patients de cette catégorie bénéficient, 29.2% sont ramedistes.

Les mutualistes représentent 13.4% dont la plupart ont la CNOPS ou la CNSS alors que 57.3% (n=145/253) n'ont pas de couverture sociale (Figure 5).

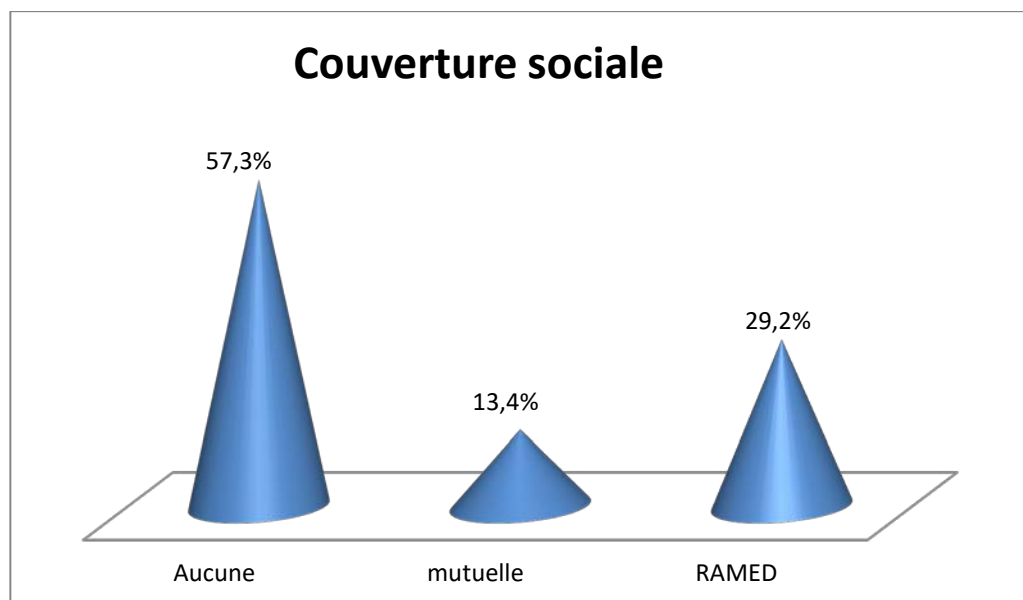


Figure 5 : Type de couverture sociale dont bénéficient les malades.

f. Antécédents et comorbidités :

Cinquante-huit malades soit 23% ont des antécédents notés dans leurs dossiers, les plus importants sont cités dans le tableau ci-dessous.

Cent trente-deux patients soit 58.9% présentent une ou plusieurs comorbidités associées à la PR (tableau I).

Tableau I: Antécédents et comorbidités des malades sous DMARDs.

		% des patients	Nombre des patients/253
Antécédents	Tuberculose pulmonaire	11.12%	11
	Tuberculose coxo-fémorale	1.02%	1
	Tuberculose ganglionnaire	1.02%	1
	Goitre opéré	5.06%	5
Comorbidités	Tabac	5.50%	14
	Tuberculose en cours	2.31%	6
	Diabète	6.71%	17
	HTA	9.05%	23
	Cardiopathie	1.16%	3
	ostéoporose	16.95%	43
	Néphropathies	0.77%	2
	Hépatite Virale B guérie	8.30%	21
	Cancers	3.51%	9
	Endocrinopathies	5.13%	13
	Neurologique	0.77%	2
	Gougerot Sjogren	28.85%	73
	Rhupus	2.37%	6
	Sclérodermie	0.77%	2
	Sharp	1.16%	3

f.1. Les trois patients porteurs d'une cardiopathie de type:

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Valvulopathie.
- Bloc de branche gauche incomplet.

f.2. Deux malades ont une pathologie néphrologique de type:

- Un malade avait une Insuffisance rénale chronique terminale sans cause documentée.

- Un malade avait une insuffisance rénale chronique terminale sur nécrose tubulo-interstitielle.

Les 13 malades qui avaient une **endocrinopathie** de type goitre nodulaire ou multinodulaire soit au stade chirurgical ou déjà opéré, avec une seule malade qui a la maladie de Basedow associée à la PR.

Deux malades avaient une **pathologie neurologique** du type épilepsie tonico-clonique généralisée sous dépakine mal suivie, et une neuropathie diabétique.

1.2. Caractéristiques de la PR :

a. Critères diagnostiques :

Le diagnostic de PR a été basé sur les critères ACR/EULAR 2010 et sur ACR 1987 :

- Six malades ne répondaient pas aux critères ACR/EULAR 2010 leur score était inférieur à 6.
- Tous les malades répondaient aux critères ACR 1987.

Autrement dit, les 6 malades qui ne répondaient pas à ACR/EULAR 2010, répondaient à ACR 1987 (Figures 6 et 7).

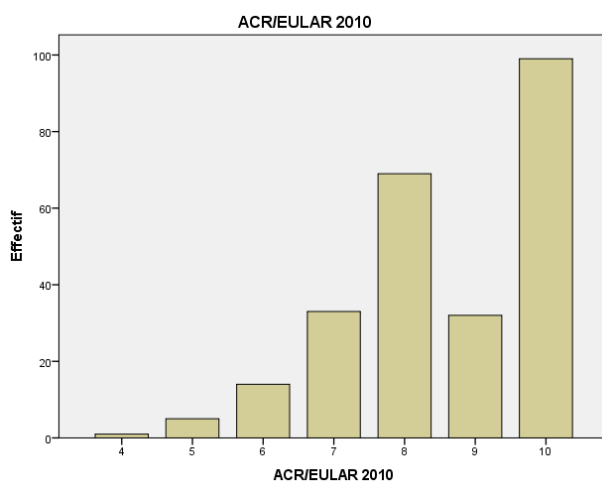


Figure 6 : Score ACR/EULAR 2010 des malades

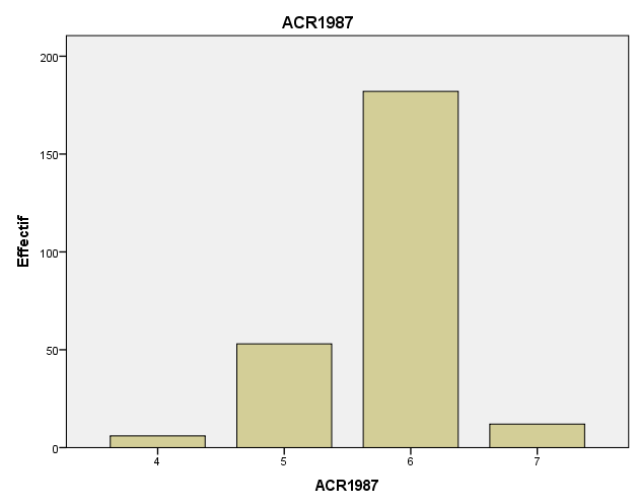


Figure7 : Score d'ACR 1987 des malades

b. Ancienneté et délai de prise en charge:

La durée moyenne d'apparition des premiers symptômes de la PR chez les patients sous DMARDs était de 11 ± 5.21 ans allant de 2 ans à 28 ans.

Soixante-quinze pour cent avaient une PR qui date de plus de 2 ans (Figure 8) et le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic avec la prise en charge était chez les 2/3 des malades (77.47%) supérieur à 6 mois avec un délai moyen de $2 \text{ ans} \pm 1.5$ (Figure 9).

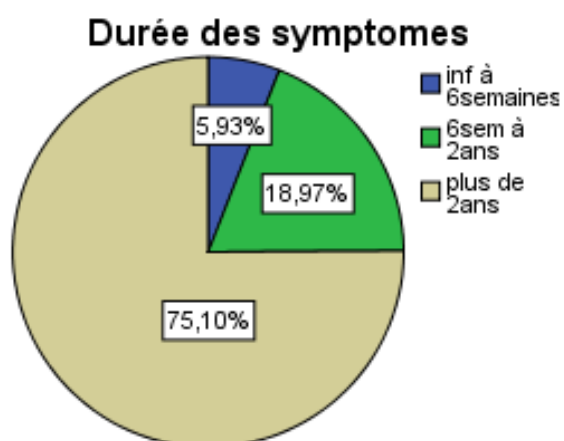


Figure 8 : Durée des symptômes

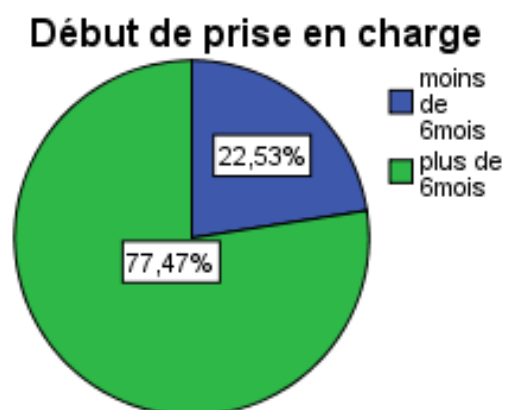


Figure 9 : Début de prise en charge

c. Topographie de l'atteinte articulaire :

Le premier symptôme chez 98% des malades (n= 249/253) était une polyarthrite touchant les petites, moyennes et grandes articulations.

La maladie s'est manifestée chez un seul malade par des signes extra-articulaires du type : Baisse de l'acuité visuelle progressive sans rougeur oculaire.

Une monoarthrite du genou était un mode de révélation chez 3 malades.

d. Déformations osseuses :

Dans notre échantillon, 52.6% des patients avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge (Figure 10).

Les déformations les plus fréquentes :

- Le coup de vent cubital.
- L'aspect en dos de chameau.

- Le col de cygne.
- Les pieds plats triangulaires.
- Trois luxations atloïdo-axoïdienne (LAA) sans complication neurologique.
- Une coxite de hanche handicapante.

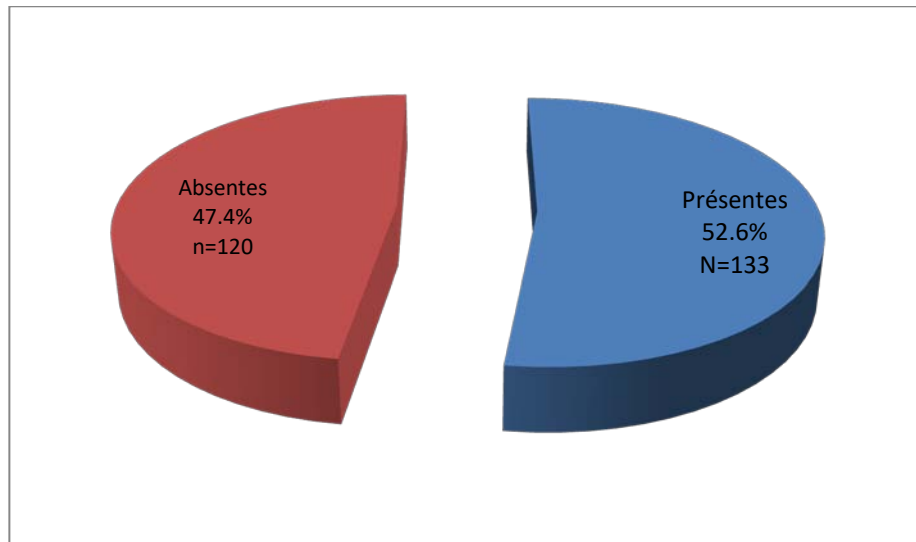


Figure 10 : Déformations osseuses des patients sous DMARDs

e. Signes extra-articulaires :

Soixante-huit patients (26.9%) n'ont pas de signes extra-articulaires (Figure 11).

Parmi les signes rencontrés chez les 185 autres malades (Figure 12 + tableau II) :

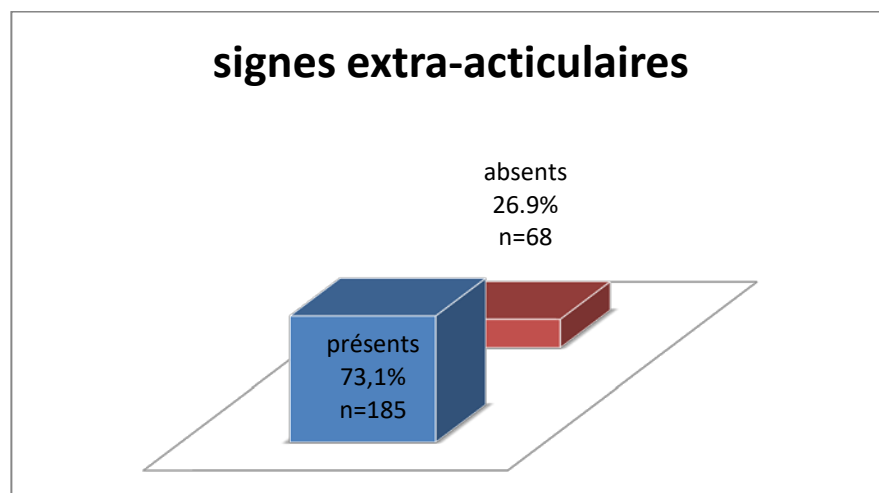


Figure 11 : Signes extra-articulaires des patients sous DMARDs.

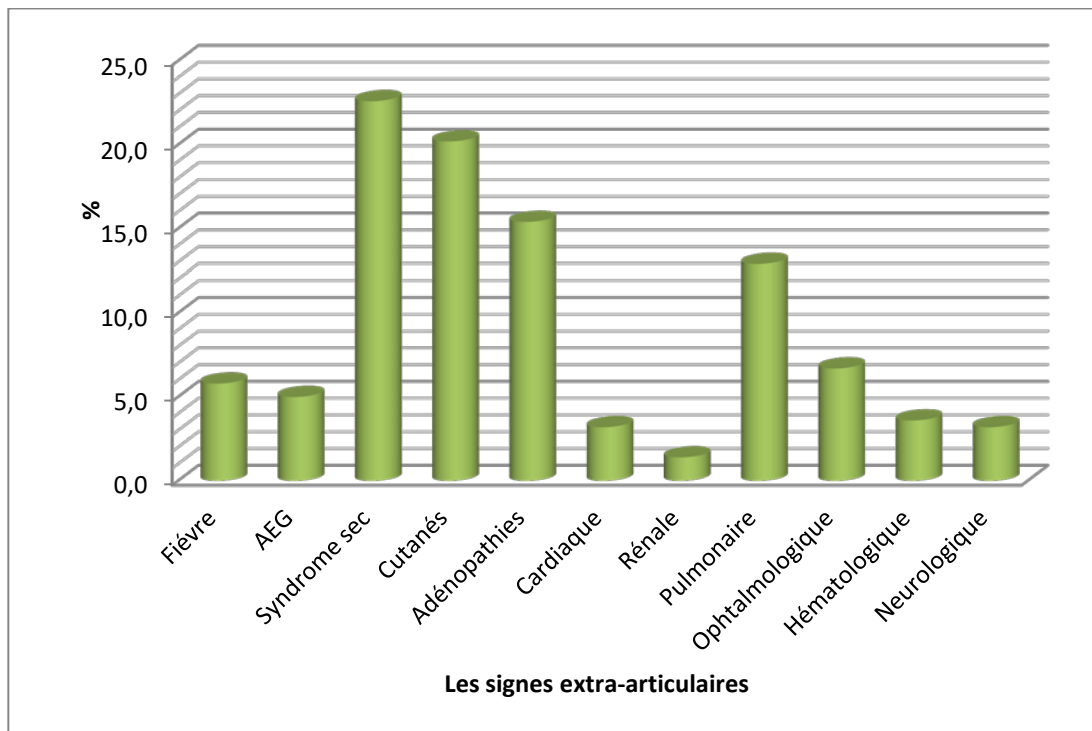


Figure 12 : Différents types de signes extra-articulaires.

Tableau II: Différents signes extra-articulaires observés chez les patients sous DMARDs.

		% des patients
Syndrome sec	- Xérostomie	5,2%
	- Xérophtalmie	2,3%
	- Les deux	15,1%
Pathologies vasculaires	- Vasculrite nécrosante avec nécrose des extrémités.	0.7%
	- Thrombose veineuse profonde	2.4%
Signes cutanéomuqueuses	- Nodule rhumatoïde	3,4%
	- Purpura	0,3%
	- Vitiligo	0,3%
	- Infections cutanées	1,0%
	- Aphthose buccale	0,5%
	- Photosensibilité	4,1%
	- Raynaud	5,5%
	- Ulcères de jambe	0,7%
- Erythème noueux	2,4%	
Adénopathies		10.1%
Signes pulmonaires	- Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)	1,7%
	- Broncho-pneumopathie chronique obstructive	5.3%
	- Bronchectasie	1,7%
	- Nodule pulmonaire	0,4%
	- Dyspnée	4,8%
	- Hémoptysie	0,9%
	- Toux chronique	3,4%
	- Fibrose pulmonaire	0.3%
Signes oculaires	- Episclérite	1,98%
	- Sclérite	2,04%
	- Exophtalmie	1,68%
	- Glaucome	1,0%
Fièvre		3.5%
Hématologique	- Anémie	2,7%
	- Splénomégalie	0,9%
Altération de l'état général		5.0%
Signes cardiaques	- Bloc auriculo-ventriculaire	1,2%
	- Extrasystole supra-ventriculaire	0,6%
	- Péricardite	0,6%
	- Blocs de branche gauche	0.8%
Signes neurologiques	- Hémiparésie	3.2%
Signes néphrologiques	- Amylose	1.4%

Cent-deux patients présentent des associations des signes extra-articulaires surtout le syndrome sec avec un ou plusieurs autres signes déjà cités ci-dessus.

1.3. Evaluation de l'activité de la maladie :

a. Evaluation des paramètres cliniques de la maladie :

a.1. *Dérouillage matinal et réveil nocturne :*

Le dérouillage matinal était supérieur à 30 minutes chez 99.6% (n=252) alors que le réveil nocturne était présent chez 99.2% avec en moyenne 3 réveils par nuit.

a.2. *Nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) :*

Le NAD des patients de notre série est en moyenne de 21.23+/- 12.252 articulations douloureuses avec un minimum d'une articulation douloureuse chez 2 malades et un maximum de 90 articulations douloureuses chez 1 seul malade (Figure 13).

Les patients avaient en moyenne 11.91 ± 8.618 articulations gonflées, avec un minimum de 0 articulation gonflée chez 23 malades et un maximum de 46 articulations gonflées chez un seul malade (Figure 14).

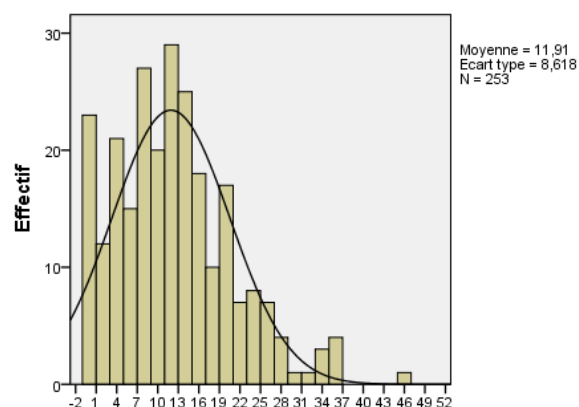
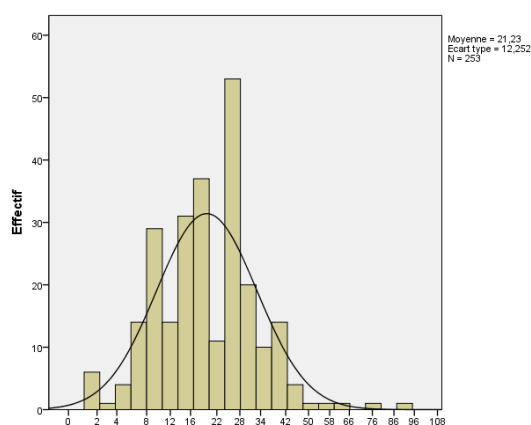


Figure 13 : Nombre d'articulations douloureuses **Figure 14 : Nombre d'articulations gonflées**

a.3. *Echelle visuelle analogique (EVA) :*

L'EVA douleur était entre 4 et 7/10 chez 62.1% des malades, tandis que 26.5% qualifiaient leur douleur comme étant intense entre 8 et 10/10 (Figure 15).

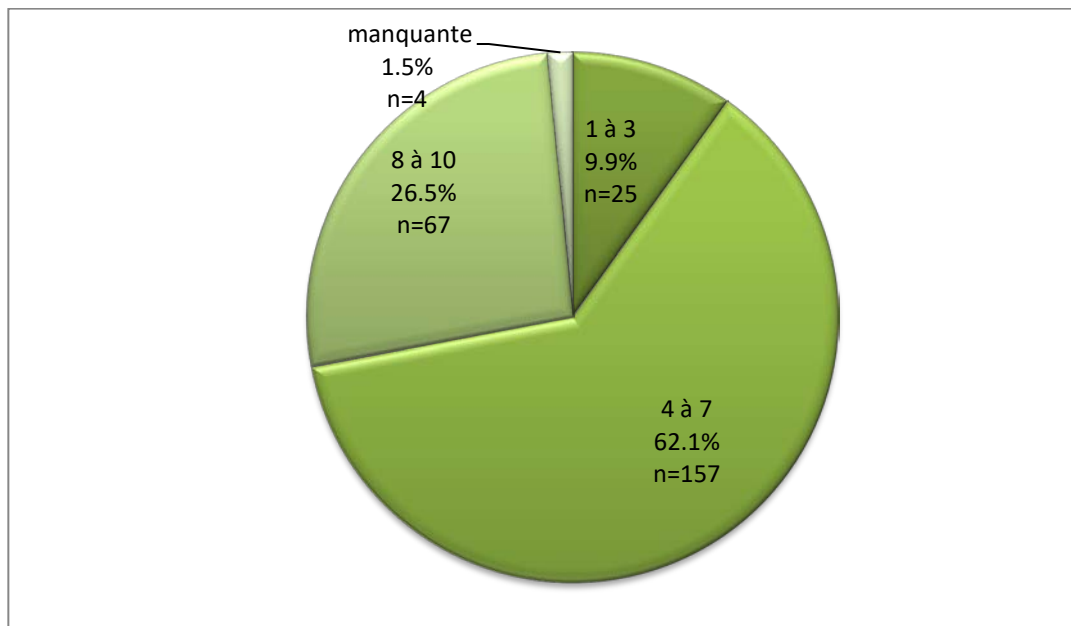


Figure 15: EVA douleur chez les patients sous DMARDs.

a.4. Score DAS28 :

L'étude de DAS28 de notre échantillon sous DMARDs témoigne que 85.4% des malades souffrent d'une PR très active (DAS28 supérieur à 5.1), tandis que 14.2% ont une PR d'activité modérée, et seulement 0.4% ont une faible activité (Figure 16).

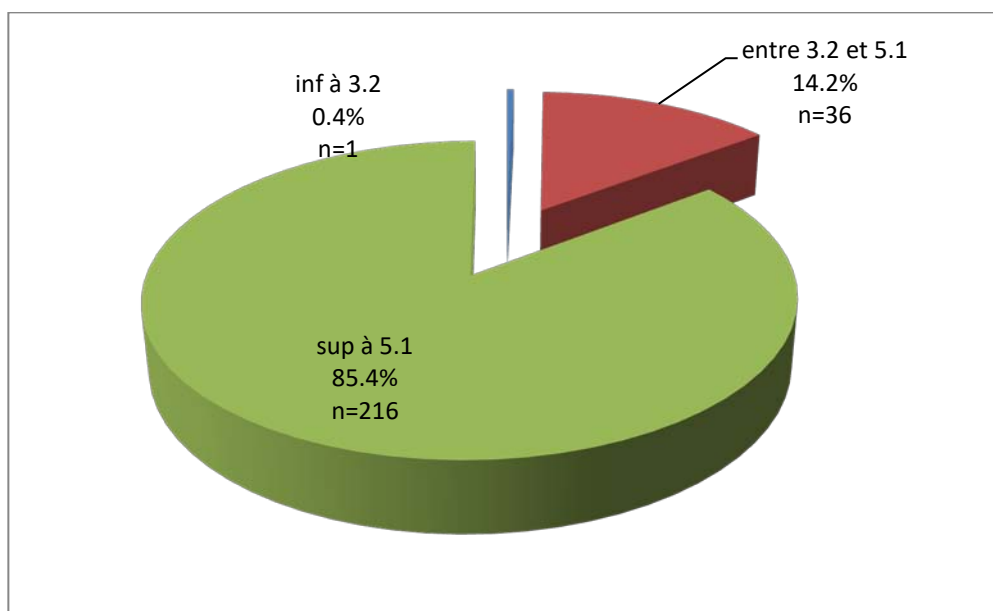


Figure 16: DAS28 initial.

b. Activité biologique de la maladie :

b.1. La protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de la sédimentation (VS) :

Deux cent quarante-deux avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la VS h1 et/ou de la CRP (tableau III).

Tableau III: Les paramètres biologiques inflammatoires de la PR.

	Nombre des positifs	Moyenne	extrêmes
VS (n= 244/253)	238/244	56.56mm/h	4-252
CRP (n=243/253)	164/243	25.09 mg/l	0.9-284

b.2. Sérologies de la maladie : facteur rhumatoïde(FR) et anti-CCP :

La sérologie rhumatoïde est détectée par les tests au Latex et Waaler-Rose et les Anti-CCP (Tableau IV).

Tableau IV: la sérologie rhumatoïde des malades sous DMARDs.

	Positive	Négative	dissociée
Facteur rhumatoïde	75.9%	16.6%	10.1%
Anti-CCP	71.6%	20.9%	-

NB : Dix-neuf (7.5%) dossiers ne contiennent pas le profil sérologique.

c. Evaluation de l'atteinte structurale :

c.1. Erosions radiologiques :

Parmi les 253 dossiers des malades, 92 seulement comportent des radiographies des articulations faites au moment du diagnostic et des radiographies après le traitement choisi pour évaluer l'atteinte structurale.

Sur cet échantillon de 92 malades; 81.52% (n=75/92) présentent des érosions radiologiques caractéristique de la PR, tandis que 18.52%(n=17/92) ne présentent pas d'érosions (Figure 17).

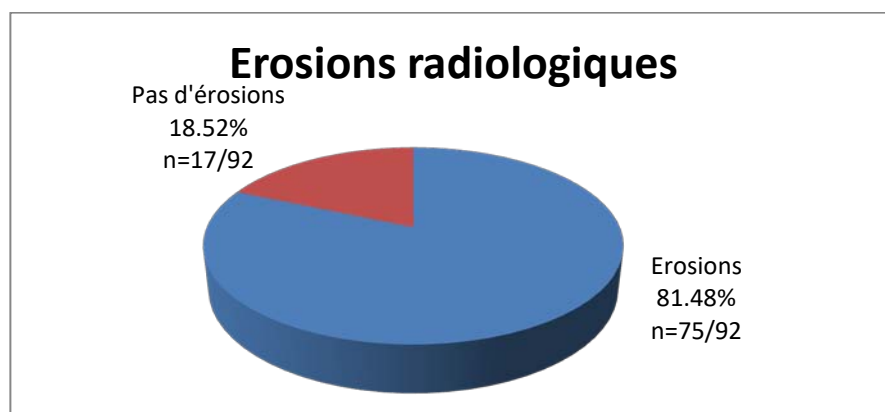


Figure 17 : Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR.

c.2. Score de Sharp modifié par van der Heijde initial :

L'indice de Sharp a été évalué chez 64 patients parmi les 253 avant le début du traitement de fond; dont 46 par des clichés radiographiques et 18 par l'échographie ostéo-articulaire.

Tous les 64 malades ont un score de Sharp élevé (Tableau V).

Tableau V: Evaluation initiale de l'atteinte structurale.

	Moyenne+-écart-type	Minimun	Maximun
Sharp érosion Mains(n=64)	50.38+-10.51	23	72
Sharp érosion pieds (n=64)	33.89+-18.67	15	65
Sharp pincement mains (n=64)	38.02+-8.36	30	50
Sharp pincement pieds (n=64)	17.67+-6.16	10	32

d. Evaluation de retentissement socioprofessionnel par l'indice de HAQ (Health Assessment Questionnaire):

L'exploitation a révélé ce score chez seulement 11 patients. Il était supérieur à 1,2 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de $2.2 \pm 0,6$.

1.4. Facteurs pronostiques :

Tous les facteurs pronostiques de la PR qu'ils soient cliniques, biologiques, sérologiques et structuraux ont été étudiés ci-dessus, récapitulant :

- Age jeune inférieur à 40ans a été noté dans 30.1% des cas.

- Cent quatre-vingt cinq malades de notre série présentent des signes extra-articulaires.
- Soixante-quinze clichés radiographiques des malades présentent des érosions radiologiques dès la 1^{ère} consultation.
- Deux cent quarante-deux malades ont un syndrome inflammatoire biologique (VS élevée et/ou CRP élevée)
- Deux-cent seize malades ont un score DAS28 supérieur à 5.1 (activité élevée)
- Soixante neuf pour cent des malades ont un FR positif et 71.6% ont un anti-CCP positif.
- L'indice de Sharp chez les 64 patients dont nous disposions était élevé.

Au total, les 2/3 de nos malades ont au moins 5 facteurs pronostiques sur les 8 déjà cités (Figure 18).

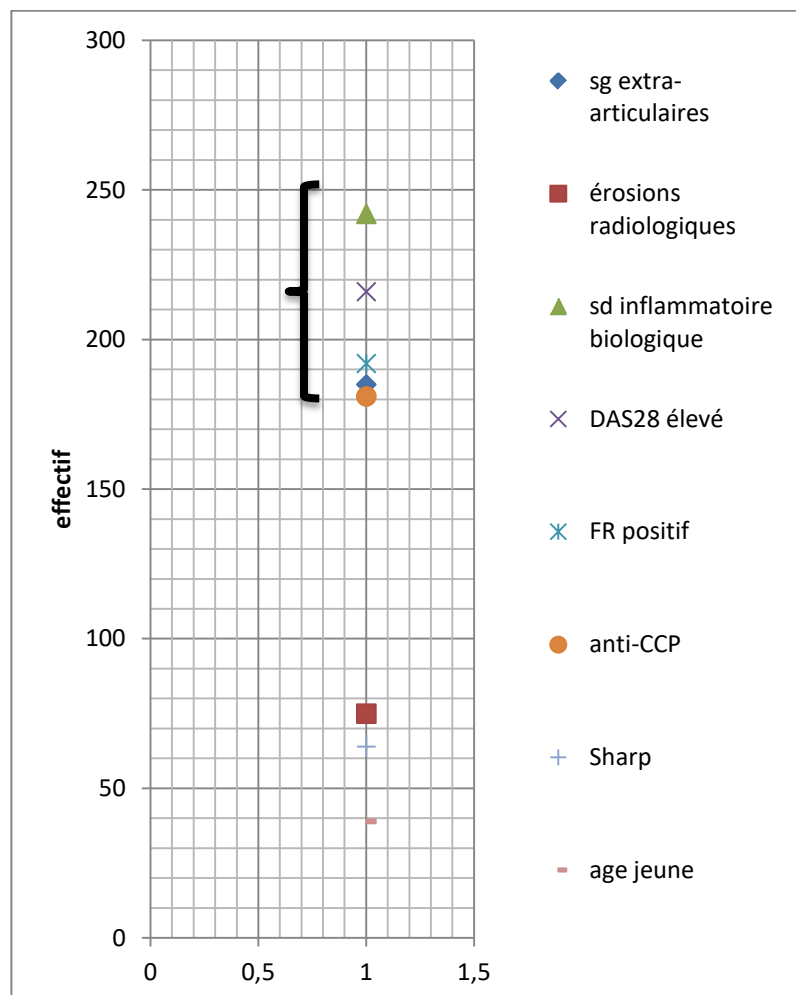


Figure 18 : Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR.

1.5. Prise en charge thérapeutique par DMARDs:

La prise en charge de la PR comporte deux volets: le traitement symptomatique et le traitement de fond représenté par les DMARDs pour cette catégorie des malades.

a. Les antalgiques :

Parmi les 253 dossiers étudiés, 28.1% (n=71) étaient sous traitement antalgique prolongé d'une durée moyenne de 3 ans+ \pm 1.2, avec comme type d'antalgique (Tableau VI + Figure 18):

Tableau VI: Types d'antalgiques pris par les malades sous DMARDs

	% des malades	Posologie
Palier 1 (paracétamol)	66.2%	1 g 3fois/j
Palier 2 (codéine-paracétamol)	32.4%	1 g 3fois/j
Palier 3 (Tramadol)	1.4%	50mg 2fois/j

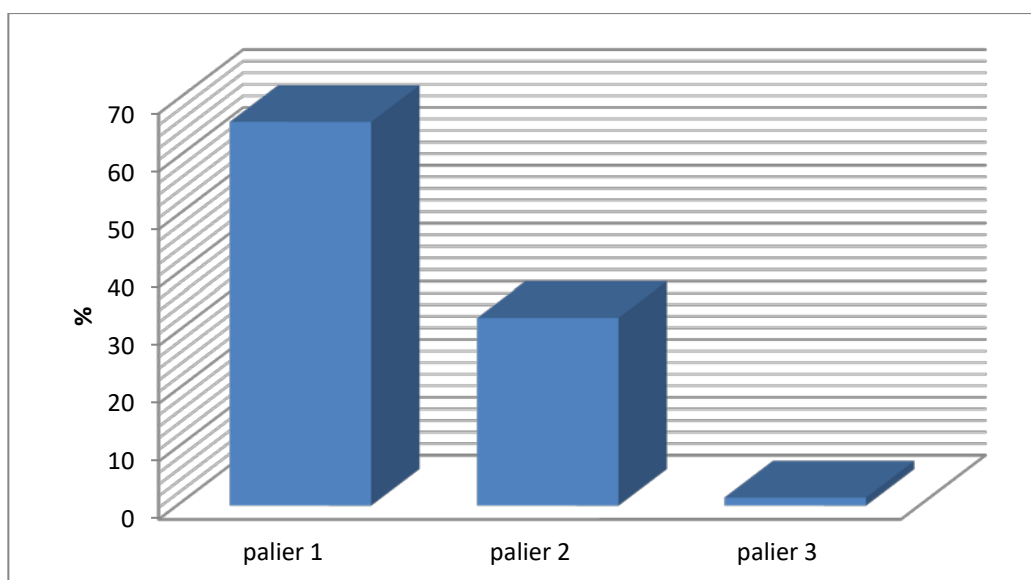


Figure 18 :Types d'antalgique pris par les malades.

Aucun effet indésirable n'a été constaté chez nos malades suite à la prise des antalgiques.

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Dans notre série, 18.6% (n=47) des malades étaient sous AINS sur une durée moyenne de 2ans (Figure 19), et la grande majorité ont pris les anti-COX1 alors que 3 malades étaient sous les anti-COX2.

Les AINS étaient arrêtés chez 2 malades (4.25%) parce qu'ils ont présenté une intolérance gastrique au médicament.

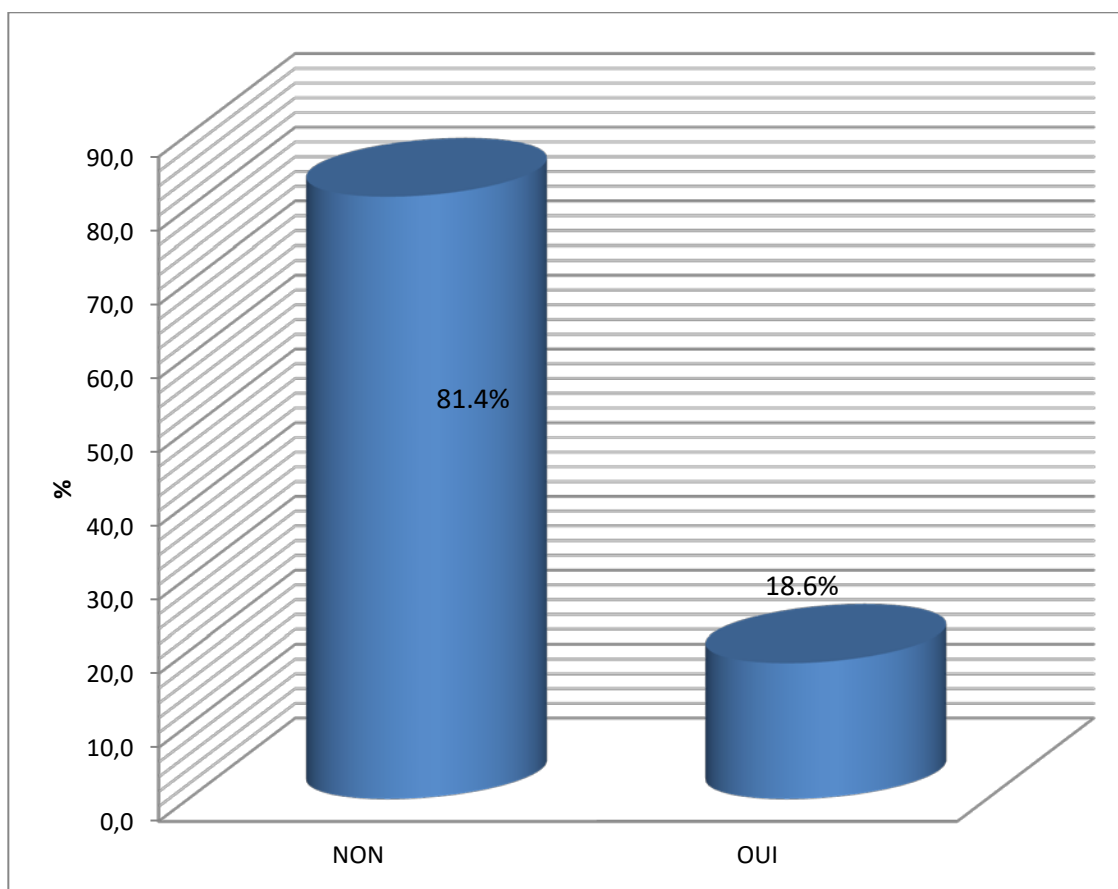


Figure 19 : La prise d'AINS chez les malades sous DMADs.

c. La corticothérapie :

Quatre vingt-neuf pour cent (n=225/253) des patients; quelque soit le type de traitement de fond classique qu'ils prenaient ; étaient sous corticothérapie avec une dose moyenne de $9,13 \pm 3,18$ mg/j de prédnisone allant de 2,5 (n=1) à 25 mg/j (n=1) sur une durée moyenne du traitement de $8,1 \pm 2.43$ ans allant d'une année à 39 ans.

Vingt-neuf malades ne prenaient pas de traitement adjuvant de la corticothérapie de longue durée.

L'arrêt de la corticothérapie a été observé chez 16 malades et 6 malades ont présenté des incidents liés à la corticothérapie (Tableau VII) :

Tableau VII : Causes d'arrêt et les incidents rencontrés après la prise de la corticothérapie chez les malades sous DMARDs

		Nombre des malades	%
Causes d'arrêt de la corticothérapie	Diabète cortico-dépendant	7	3.11
	Déséquilibre diabétique	1	0.44
	Syndrome de Cushing	4	1.77
	Ostéoporose	1	0.44
	Glaucome cortisonique	1	0.44
	Arthrite du genou	1	0.44
	Manque de moyen	1	0.44
Incidents	Corticodépendance	3	1.33
	Mal dégression	3	1.33

d. Le traitement chirurgical :

- Deux malades ont bénéficié d'une réparation chirurgicale de l'hallux valgus.
- Un malade a bénéficié d'une prothèse totale de la hanche après une coxite handicapante.

e. La rééducation : Aucun document n'a précisé si les malades de notre série ont bénéficié des séances de rééducation ou non.

f. Les DMARDs :

Tous les malades suivis pour PR toutes catégories confondues, prenaient le traitement de fond classique.

Le traitement de fond classique (DMARDs) est réparti comme suit (Tableau VIII) :

Tableau VIII : Types de traitement de fond classique pris par les malades sous DMARDs.

DMARDs	Effectif	%	Posologie moyenne
MTX	222	87.7	11.85+-2.92 mg/sem
MTX+APS	13	5.1	10 mg/sem + 300 mg/jour
MTX+SLZ	5	2.0	10 mg/sem + 2 g/j
APS	4	1.6	300 mg/jour
SLZ	4	1.8	2g/j
Leflunomide	1	0.8	20 mg/jour
MTX+SLZ+APS	2	0.8	10 mg/sem + 2 g/j + 300 mg/j
SLZ+APS	2	0.4	2 g/j + 300 mg/j

1.6. Etude de l'efficacité des DMARDs :

Nous nous sommes intéressés essentiellement aux résultats incluant le méthotrexate seul ou en association.

a. Méthotrexate (MTX) : (n=222)

a.1. Le DAS28 :

Le DAS28 moyen a diminué de 5.13 à 3.69 après 12mois (Figure 20).

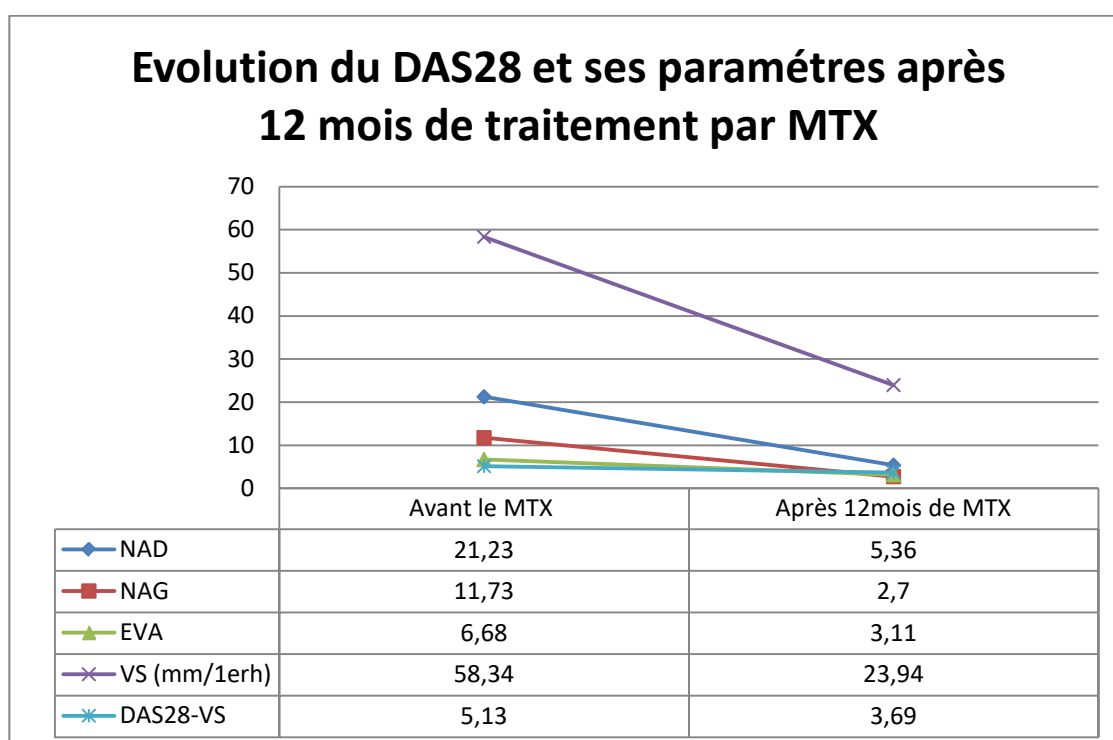


Figure 20 : Evolution du DAS28 et ses paramètres après 12 mois de traitement par MTX.

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2.6) a grimpé de 0% à 19%, en LDA (DAS28 entre 2.6 et 3.2) de 0% à 40%, en MDA (DAS28 entre 3.2 et 5.1) de 14% à 34%, et enfin la proportion des patients en activité forte a chuté de 86% au 7% (Figure 21).

Le DeltaDAS28 est à -1.44, d'où une bonne amélioration de l'activité de la maladie.

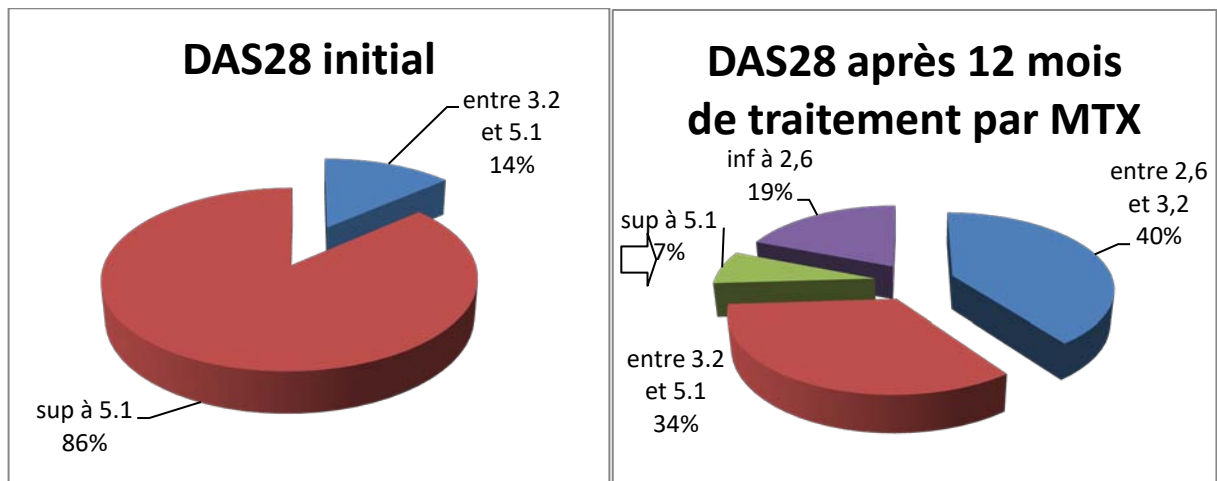


Figure 21: Evolution du DAS28 après 12 mois de traitement

a.2. La réponse EULAR :

Soixante-dix-huit pour cent des patients (n=173) avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 12 mois. Ce chiffre était maintenu stable aux alentours de 82% même après 12 mois.

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

a.3. L'évolution osseuse structurale :

L'étude de l'évolution de la structure osseuse n'a pu être évaluée que chez 54 malades sous méthotrexate qui ont dans leurs dossiers médicaux le Sharp initial et le Sharp après 12 mois de traitement (tableau IX + Figure 22).

Tableau IX: Evolution de l'atteinte osseuse après 12 mois de traitement par MTX.

	Avant le MTX (moyenne+- écart-type)	Après 12 mois de MTX (moyenne+-écart-type)
Sharp érosion Mains(n=54/222)	49.91+-10.92	30.87+-9.62
Sharp érosion pieds (n=54/222)	35.35+-18.95	28.64+-12.41
Sharp pincement mains (n=54/222)	38.48+-8.64	29.82+-9.67
Sharp pincement pieds (n=54/222)	17.54+-6.24	11.88+-3.54

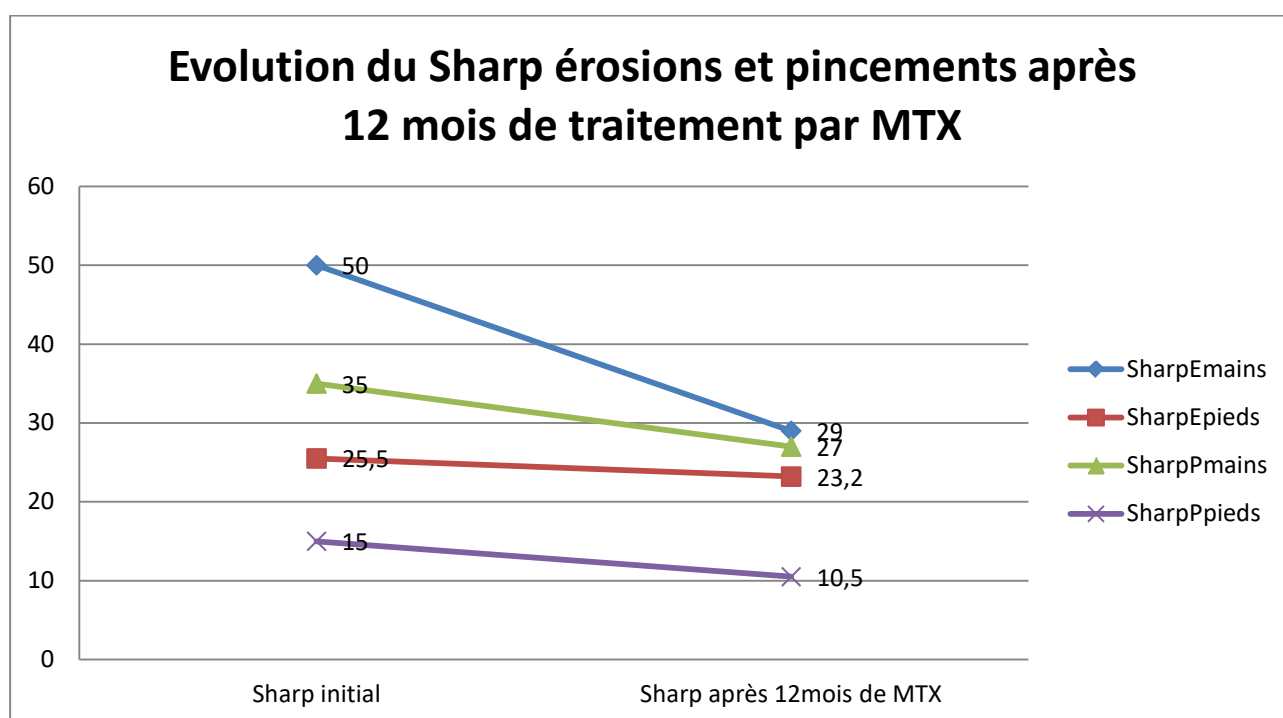


Figure 22 : Evolution de l'atteinte osseuse après 12 mois de traitement par MTX.

b. Methotrexate+ antipaludéens de synthèse (MTX+APS) : (n=13)

b.1. Le DAS28 :

Le score DAS28 moyen a diminué de 5.61 à 3.42 après 12 mois (Figure 23).

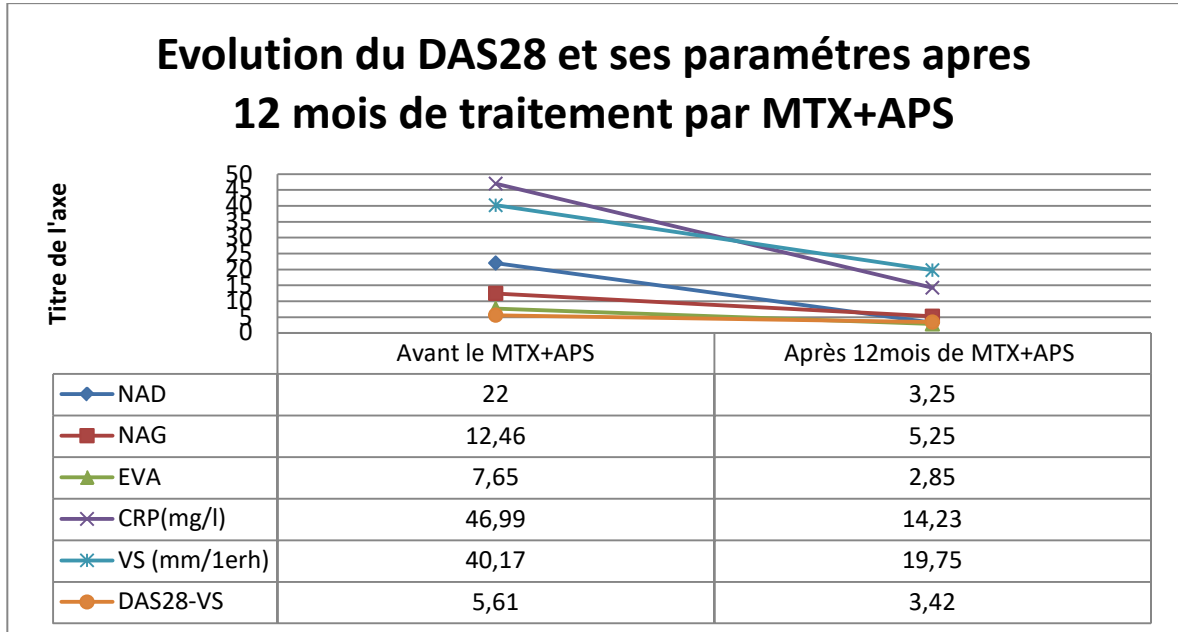


Figure 23 : Evolution du DAS28 et ses paramètres après 12 mois de traitement par MTX+APS.

La proportion de patients en rémission DAS (DAS 28<2.6) a grimpé de 0% à 23%, en LDA (DAS28 entre 2.6 et 3.2) de 8% à 44%, en MDA (DAS28 entre 3.2 et 5.1) de 23% à 25%, et enfin la proportion des patients en activité forte a chuté de 69% à 8% (Figure 24).

Le DeltaDAS28 est à -2.19 pour cette catégorie des malades traités par MTX+APS.

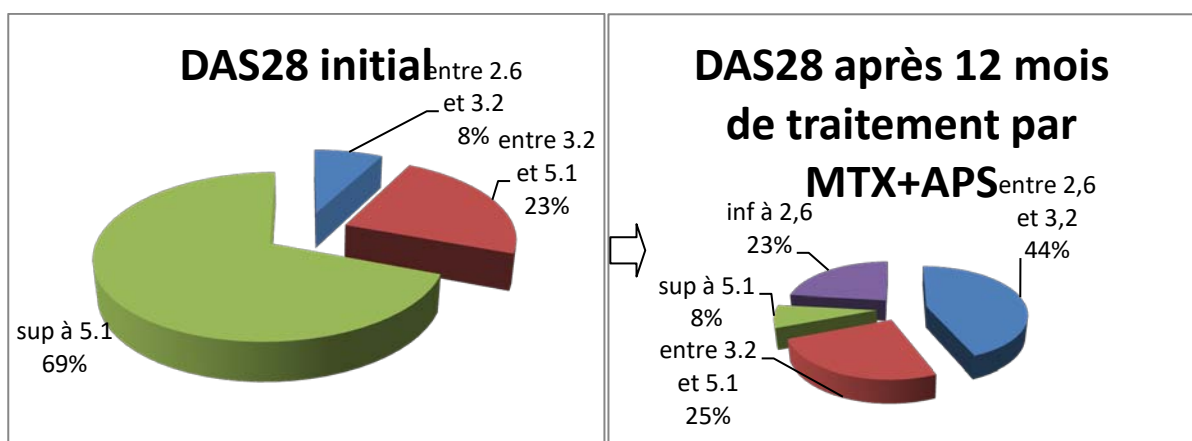


Figure 24 : Evolution du DAS28 après 12mois de traitement par MTX+APS.

b.2. La réponse EULAR :

Quatre vingt et onze pour cent (N=11) des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 12 mois. Ce chiffre était maintenu stable même après les 12 mois de traitement.

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

b.3. L'évolution osseuse structurale :

L'étude de l'évolution de la structure osseuse n'a pu être évaluée que chez 5 malades sous MTX+APS qui ont dans leurs dossiers médicaux le Sharp initial et le Sharp après 12 mois de traitement (tableau X + Figure 25).

Tableau X: Evolution de l'atteinte osseuse après 12 mois de traitement par MTX+APS.

	Avant le MTX+APS (moyenne+- écart-type)	Après 12 mois de MTX+APS (moyenne+-écart-type)
Sharp érosion Mains(n=05/13)	53.00+-9.11	41.02+-8.65
Sharp érosion pieds (n=05/13)	33.00+-20.49	25.21+-14.52
Sharp pincement mains (n=05/13)	38.00+-7.58	31.45+-6.01
Sharp pincement pieds (n=05/13)	21.20+-7.12	14.25+-4.65

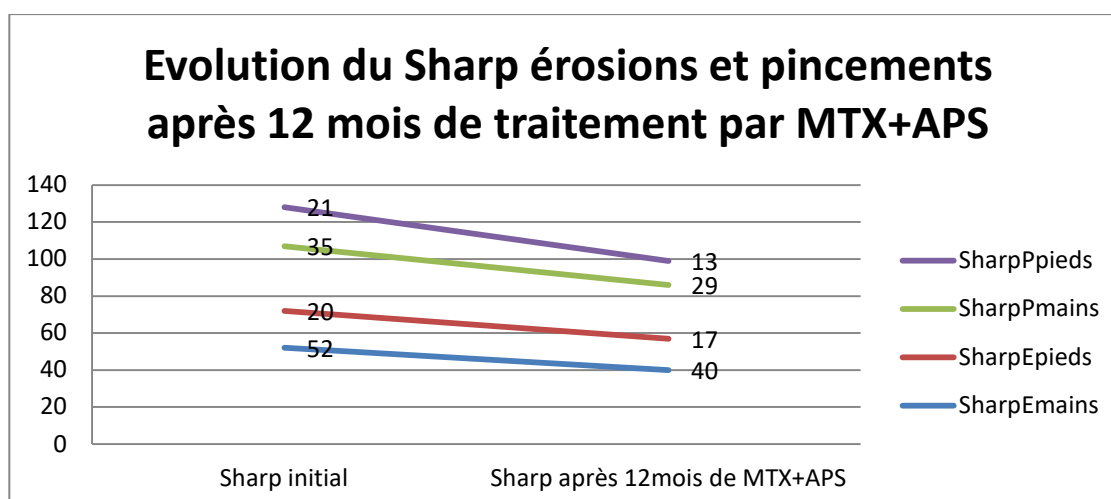


Figure 25 : Evolution de l'atteinte osseuse après 12 mois de traitement par MTX+APS.

1.7. Tolérance du traitement de fond classique (DMARDs) :

a. MTX :

Le nombre des malades qui ont présenté des effets secondaires au traitement est de 61 malades, soit 27.47% et aucun événement n'est survenu chez 72.53% des malades.

Parmi les effets observés, on note (tableau XI) :

Dix-sept pour cent des malades ont présenté une arthrite septique du genou et ont bénéficié d'un drainage chirurgical avec une bi-antibiothérapie.

Six pour cent des malades sous MTX ont présenté une conversion sérologique de l'hépatite virale B après le traitement.

Trois pour cent des malades avaient présenté une insuffisance rénale chronique terminale et ont nécessité de l'hémodialyse.

Sept malades ont présenté des infections sévères qui ont nécessité leur hospitalisation et l'administration de l'antibiothérapie parentérale avec éventuel acte chirurgical et 11 malades ont présenté une infection banale avec une prise en charge ambulatoire.

Quatre malades ont présenté une hémopathie type dégénérescence lymphomateuse.

Un malade est décédé par une embolie pulmonaire.

Tableau XI : Les effets secondaires rencontrés après 12 mois de traitement par le MTX.

Effets secondaires	Nombre	pourcentage
Arthrite septique du genou	10	17.39
Hépatite B aiguë	4	6.55
Néphropathie type insuffisance rénale chronique terminale	2	3.27
Infections sévères type :		
-Abscessus sous hépatique	2	3.27
-Pneumonie sévère	4	6.55
-Sepsis sur matériel de clou de jambe	1	1.63
Infections non sévères type :		
-Tuberculose pulmonaire traitée	1	1.63
-Erysipèle	1	1.63
-Infection urinaire	9	14.75
Affections digestives à types :		
-Gastrite chronique	2	3.27
-Hémorragie digestive (cause non précisée)	2	3.27
Cytolyse hépatique	9	14.75
Pneumopathie interstitielle diffuse	3	4.91
Hématologique à type : Anémie hypochrome microcytaire	1	1.63
Tumeurs :		
-Lymphome Hodgkien	4	6.55
Dyslipidémies	3	4.91
Cardiopathie type :		
-Cardiomyopathie	2	3.27
-Trouble de rythme type BBG	1	1.63
Décès par embolie pulmonaire	1	1.63

b. MTX+APS :

Le nombre des malades qui ont présenté des effets secondaires au traitement est de 06 malades, soit 46.15% et aucun événement n'est survenu chez 53.85% des malades.

Parmi les effets observés, on note : (tableau XII)

Un seul malade a présenté une arthrite septique du genou qui a nécessité un drainage chirurgical et une bi-antibiothérapie.

Deux malades ont présenté une conversion sérologique de l'hépatite virale B après le traitement.

Deux malades ont présenté une protéinurie positive avec présence des dépôts amyloïdes sur les biopsies des glandes salivaires.

Un malade a présenté un trouble des visions de couleurs à l'examen ophtalmologique annuel alors qu'il était indemne à l'examen de prétraitement par les APS.

Tableau XII: Les effets secondaires rencontrés après 12 mois de traitement par le MTX+APS

Effets secondaires	Nombre	pourcentage
Arthrite septique du genou	1	16.66
Hépatite B aiguë récente	2	33.34
Néphropathie type amylose	2	33.34
Oculaire type troubles de vision des couleurs	1	16.66

2. Biothérapie

Nous avons recueilli un nombre de malades de 37 malades sous rituximab et 3 sous tocilizumab, et aucun cas rapporté de malades sous les anti-TNF alpha.

2.1. Données démographiques :

a. Age :

L'âge moyen des patients était de 46.50+/-14.66 avec un intervalle qui varie entre 20 et 73 ans (Figure 26).

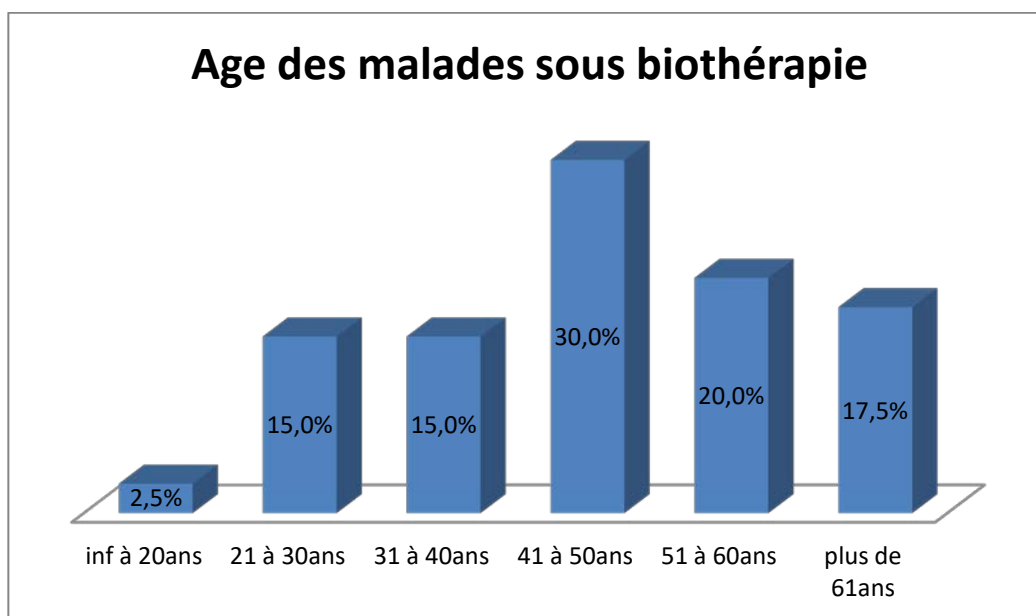


Figure 26 : Age des patients selon la tranche d'âge

b. Sexe :

Le sexe de notre échantillon est de prédominance féminine avec un pourcentage de 92% versus 8% pour le sexe masculin (Figure 27).

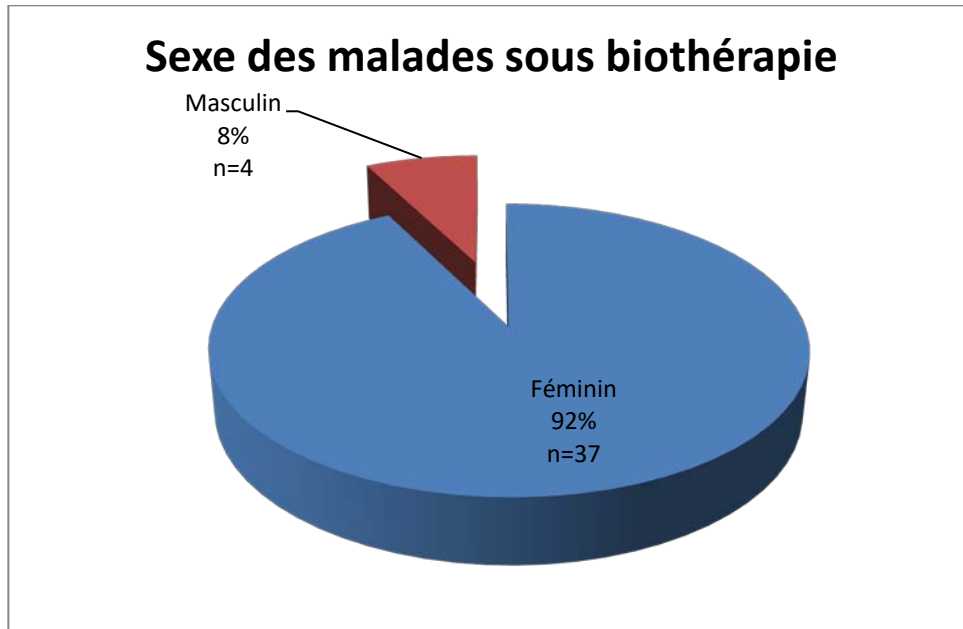


Figure 27 : Répartition de sexe des malades

c. Lieu de résidence :

Vingt-neuf de nos malades résident dans un milieu urbain, dont 62% dans la région de Marrakech Tansift-Alhaouz, alors que 11 patients habitent dans un milieu rural (Figure 28).

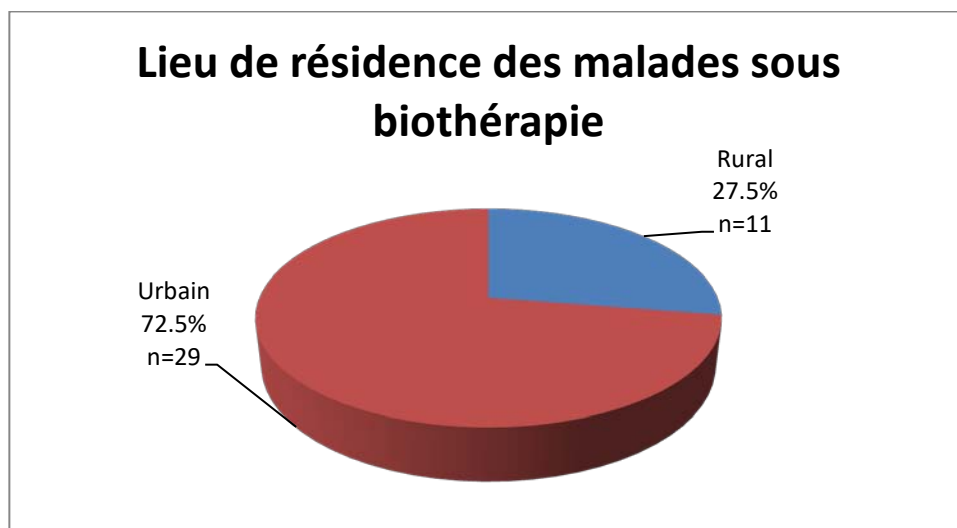


Figure 28 : Répartition géographique des malades

d. Niveau socio-économique :

Parmi les 40 malades sous biothérapie, 26 (65%) ont un niveau socio-économique classé comme bas (Figure 29).

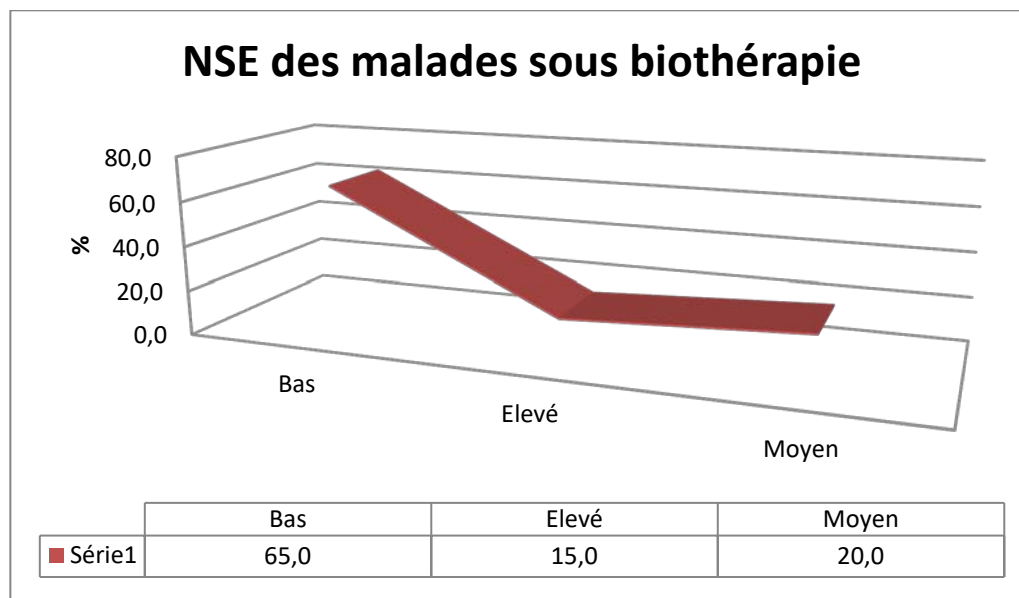


Figure 29 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique

e. Couverture sociale :

La moitié de nos malades sous biothérapie sont ramedistes (n=20), alors que les mutualistes représentent 30% dont la plupart ont la CNOPS ou la CNSS.

Vingt pour cent (n=8/40) n'ont pas de couverture sociale (Figure 30).

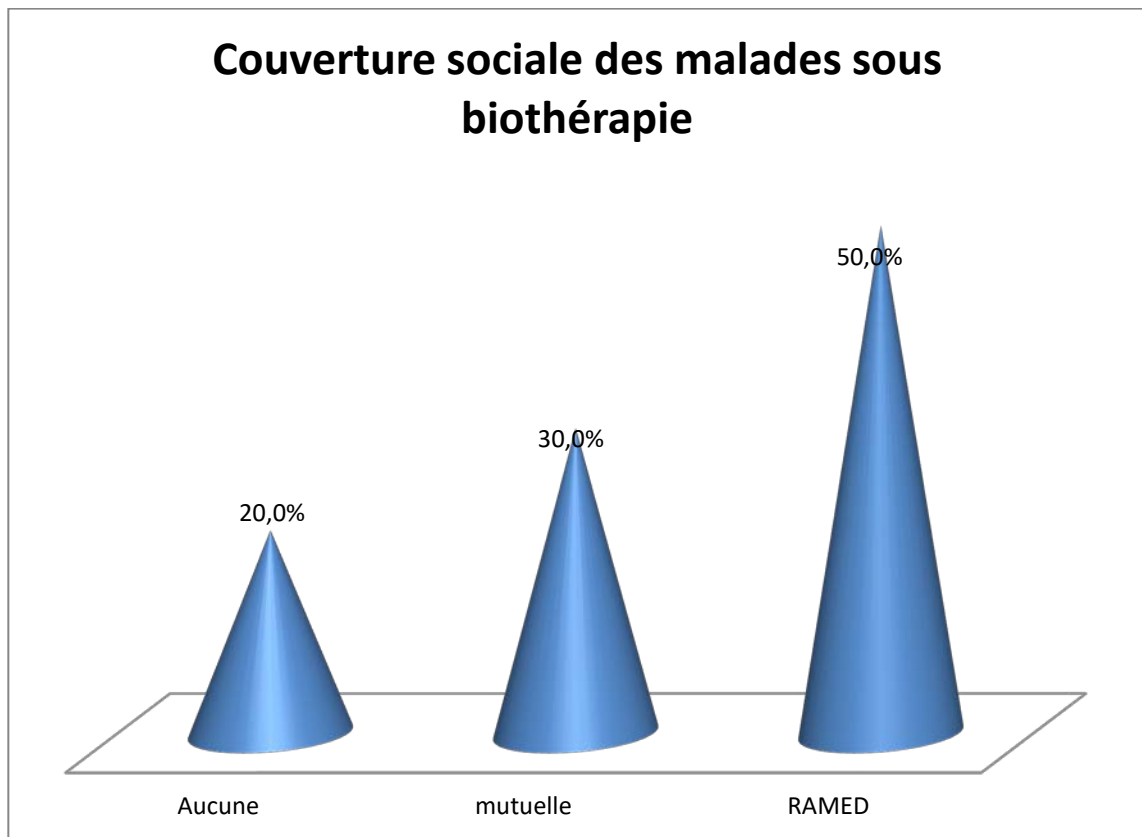


Figure 30 : Type de couverture sociale dont bénéficient les malades.

f. Antécédents et comorbidités :

Le quart des malades (n=10) ont des antécédents, les plus importants sont notés dans le tableau ci-dessous (Tableau XIII).

Vingt-deux patients soit 55% présentent une ou plusieurs comorbidités associées à la PR de type (Tableau XIII) :

Tableau XIII : Antécédents et comorbidités des malades sous biothérapie.

		% des patients	Nombre des patients/253
Antécédents	Tuberculose pulmonaire	7.5%	3
	Arthrite juvénile idiopathique	2.5%	1
	Tuberculose pleurale	2.5%	1
	Goitre opéré	7.5%	3
Comorbidités	Tabac	0.0%	0
	Tuberculose en cours	3.23%	1
	Diabète	0.0%	0
	HTA	0.0%	0
	Cardiopathie	6.45%	2
	Ostéoporose	12.90%	4
	Néphropathies	9.67%	3
	Hépatite Virale	6.45%	2
	Cancers	0.0%	0
	Endocrinopathies	6.45%	2
	Pathologie neurologique	0.0%	0
	Gougerot Sjogren	35.49%	11
	Sclérodermie	0.0%	0
	Rhupus	3.23%	1
	Sharp	0.0%	0
Vaccination	0.0%	0	

f.1. Les deux patients porteurs d'une cardiopathie de type:

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Bloc de branche gauche incomplet

f.2. Trois malades ont une pathologie néphrologique de type:

- Insuffisance rénale chronique terminale sans cause documentée.

Les deux malades avaient une **endocrinopathie** de type goitre nodulaire au stade chirurgical et sous traitement médical.

Un malade suivi pour **lupus** associé, à composante articulaire et hématologique.

2.2. Caractéristiques de la PR :

a. Critères diagnostiques :

Tous les malades répondaient aux critères diagnostiques ACR/EULAR 2010 et ACR 1987 (Figures 31+32).

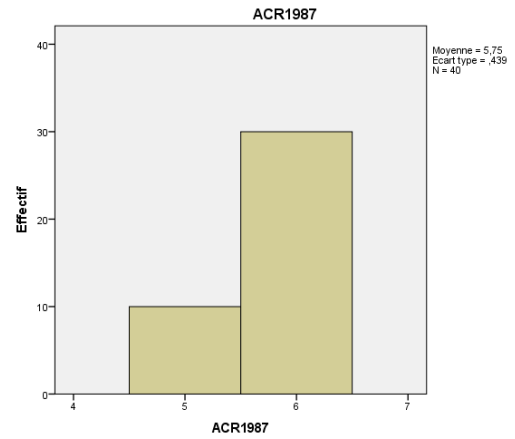
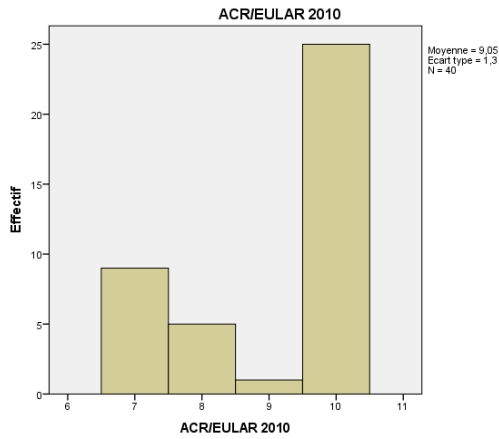


Figure 31 : score ACR/EULAR 2010 des malades

Figure 32 : score d'ACR 1987 des malades

b. Ancienneté et délai de prise en charge:

La durée moyenne d'apparition des premiers symptômes de la PR chez les patients sous biothérapie était de 9 ± 3.32 ans allant de 1 an et demi à 22 ans (Figure 33).

Trente-trois patients (82.50%) avaient une PR qui date de plus de 2 ans et le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic avec la prise en charge était chez la plupart des malades (82.50%) supérieur à 6 mois avec un délai moyen de 2 ans ± 1.5 (Figure 34).

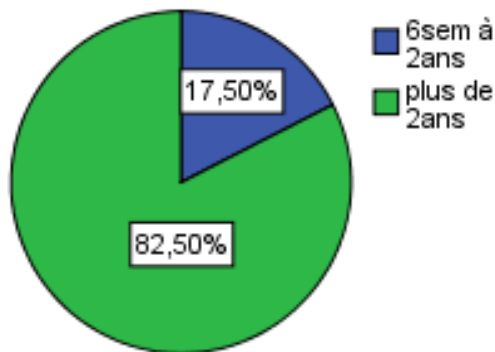


Figure 33 : Durée des symptômes.

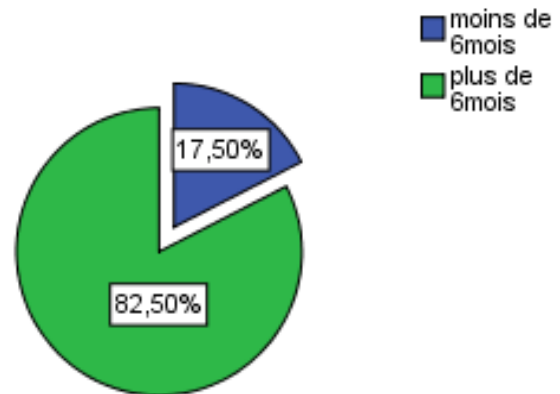


Figure 34 : Début de prise en charge.

c. Topographie de l'atteinte articulaire :

Le premier symptôme chez la majorité des malades (n= 38/40) était une polyarthrite touchant les petites, moyennes et grandes articulations.

Par ailleurs, la maladie s'est manifestée chez deux malades par des signes extra-articulaires à type de : hypoesthésie des membres inférieurs, syndrome sec.

d. Déformations osseuses :

Dans notre échantillon, 17.5% des patients avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge (Figure 35).

Les déformations les plus fréquentes :

- Le coup de vent cubital.
- L'aspect en dos de chameau.
- Le col de cygne.
- Les pieds plats triangulaires.

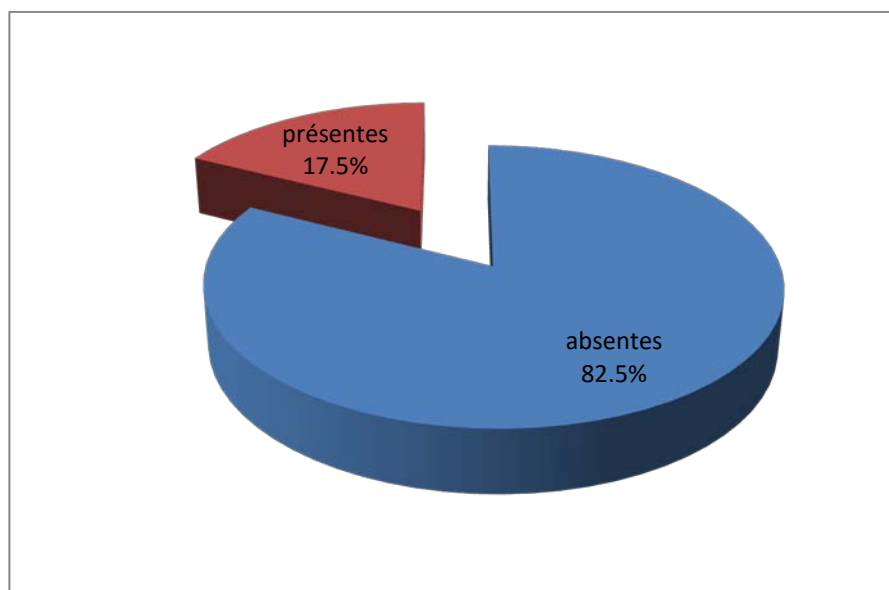


Figure 35 : Répartition des malades selon la présence ou non des déformations osseuses

e. Signes extra-articulaires :

Vingt-huit (70%) n'ont pas de signes extra-articulaires.

Et parmi les signes rencontrés chez les 12 autres malades (Figure 36+ tableau XIV) :

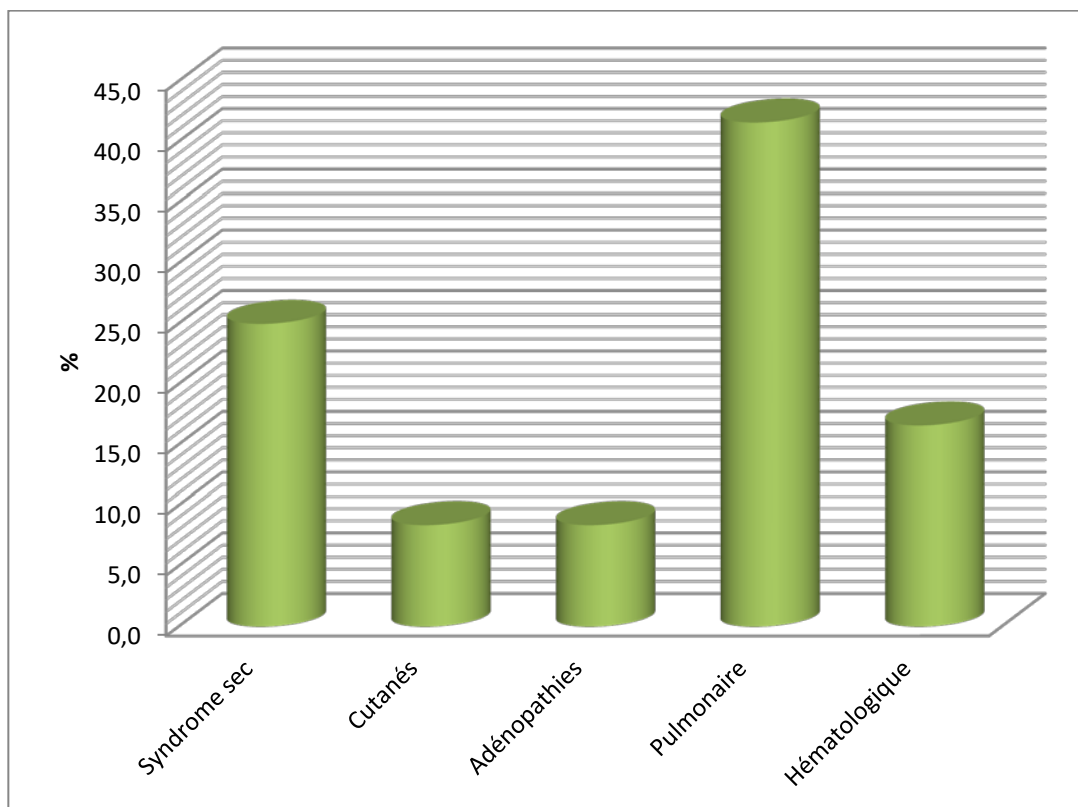


Figure 36 : Type de signes extra-articulaires observés.

Tableau XIV : Signes extra-articulaires observés.

		% des patients
Syndrome sec	- Les deux	25%
Signes cutanéomuqueuses	- Raynaud	8.4%
Adénopathies		8.4%
Signes pulmonaires	- Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)	28.2%
	- Broncho-pneumopathie chronique obstructive	1.8%
	- Bronchectasie	3.2%
	- Toux chronique	8.4%
Hématologique	- Anémie	16.6%

Vingt-cinq patients présentent des associations des signes extra-articulaires surtout le syndrome sec avec un des autres signes déjà cités ci-dessus.

2.3. Evaluation de l'activité de la maladie :

a. Evaluation des paramètres cliniques de la maladie :

a.1. *Dérouillage matinal et réveil nocturne :*

Le dérouillage matinal était supérieur à 30 minutes chez 95% (n=38) des malades alors que le réveil nocturne était présent chez 100% avec en moyenne 3 réveils par nuit.

a.2. *Nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) :*

Le NAD des patients de notre série est en moyenne de 20.23± 12.626 articulations douloureuses avec un minimum de 4 articulations douloureuses chez un malade et un maximum de 56 articulations douloureuses chez 2 malades (Figure 37).

Les patients avaient en moyenne 9.25 ± 7.689 articulations gonflées, avec un minimum de 0 articulation gonflée chez 2 malades et un maximum de 28 articulations gonflées chez 2 malades (Figure 38).

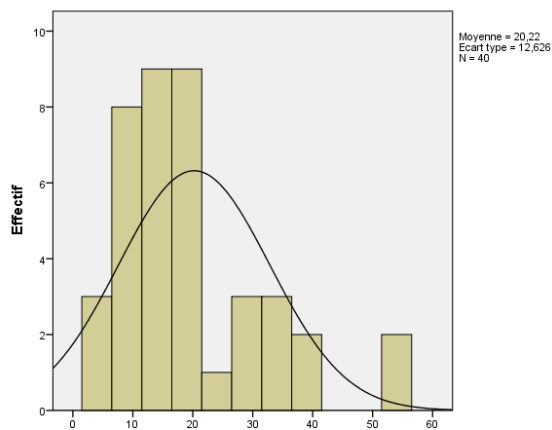


Figure 37: Nombre d'articulations douloureuses

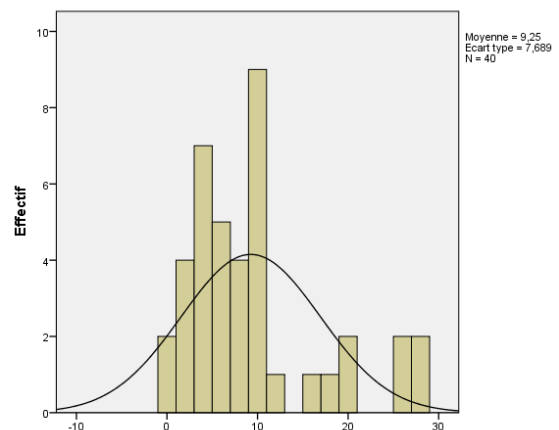


Figure 38: Nombre d'articulations gonflées

a.3. *Echelle visuelle analogique (EVA) :*

L'EVA douleur était entre 4 et 7/10 chez 77.5% des malades, tandis que 17.5% qualifiaient leur douleur comme étant intense entre 8 et 10/10 (Figure 39).

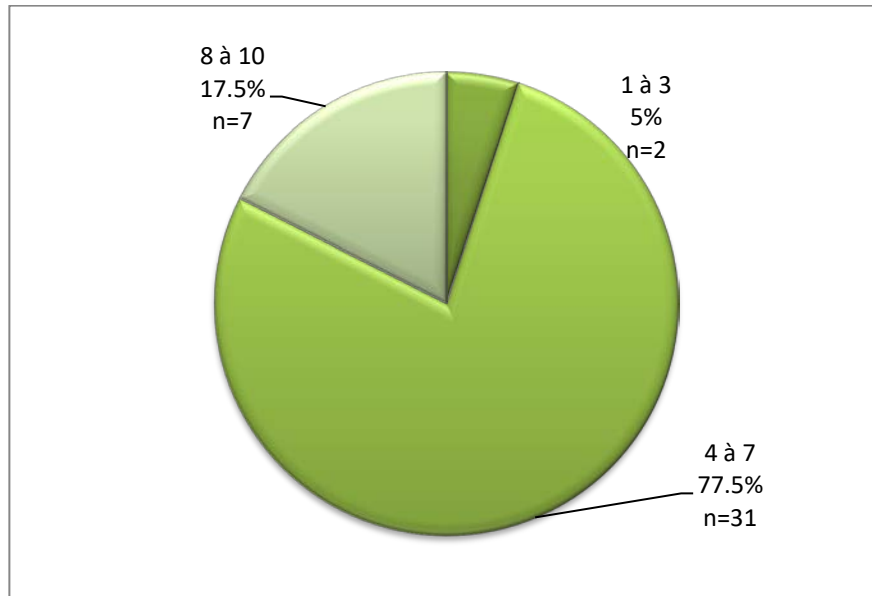


Figure 39 : EVA douleur chez les patients sous biothérapie

a.4. Le score DAS28 :

L'étude de DAS28 de notre échantillon sous biothérapie témoigne que 92.5% des malades souffrent d'une PR très active (DAS28 supérieur à 5.1), et 7.5% ont une PR d'activité modérée, et personne n'a eu la chance d'avoir une faible activité de la maladie (Figure 40).

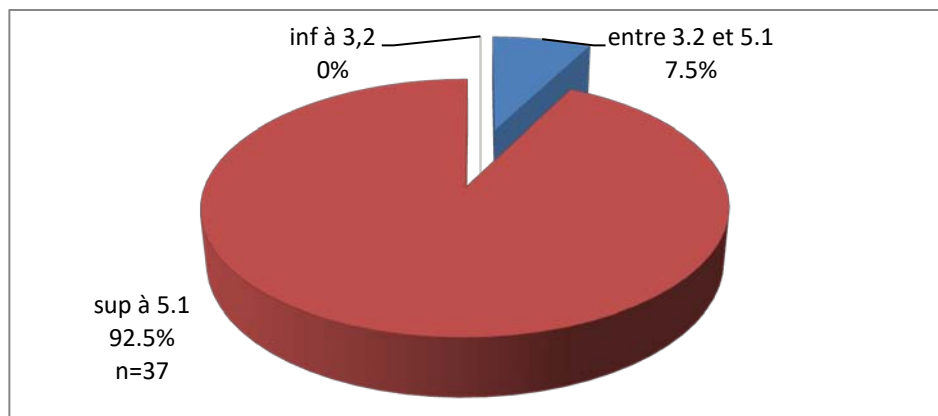


Figure 40 : DAS28 initial des malades sous biothérapie

b. Activité biologique de la maladie :

b.1. Protéine C-réactive (CRP) et vitesse de la sédimentation (VS) :

Les 40 malades avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la VS h1 et/ou de la CRP (Tableau XV).

Tableau XV : Les paramètres biologiques inflammatoires de la PR.

	Nbr des positifs	Moyenne	extrêmes
VS (n= 40/40)	39/40	50.38mm/h	6-115
CRP (n=40/40)	32/40	15.08mg/l	3-48

b.2. Sérologies de la maladie : facteur rhumatoïde(FR) et anti-CCP :

La sérologie rhumatoïde est détectée par les tests au Latex et Waaler-Rose et les Anti-CCP (Tableau XVI).

Tableau XVI : La sérologie rhumatoïde des malades sous biothérapie.

	Positive	Négative	dissociée
Facteur rhumatoïde	73.5%	20.5%	6%
Anti-CCP	80%	20%	-

c. Evaluation de l'atteinte structurale :

c.1. Érosions radiologiques :

Parmi les 40 dossiers des malades, 13 seulement comportent des radiographies des articulations faites au moment du diagnostic et des radiographies après le traitement choisi pour évaluer l'atteinte structurale.

Sur cet échantillon de 13 malades; 69.23% (n=9/13) présentent des érosions radiologiques caractéristiques de la PR, tandis que 30.77%(n=4/13) ne présentent pas d'érosions (Figure 41).

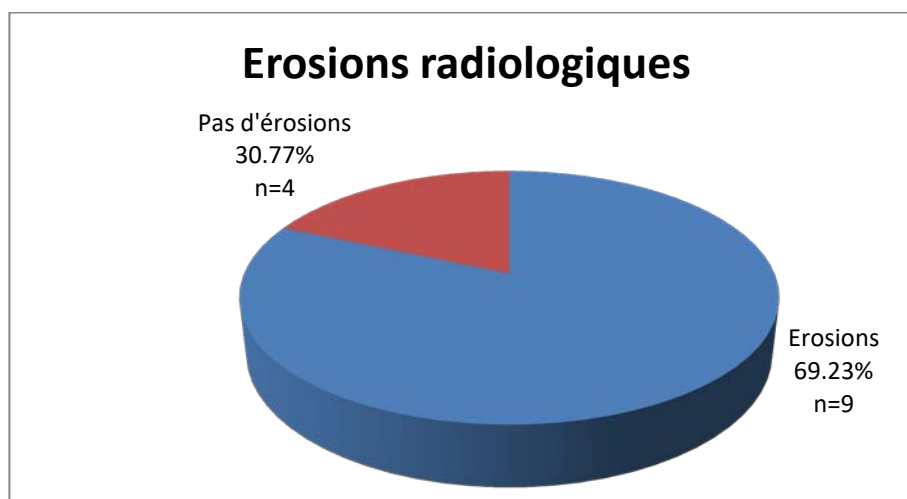


Figure 41 : Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR.

c.2. Score de Sharp modifié par van der Heijde initial :

L'indice de Sharp a été évalué chez 7 patients parmi les 40 avant le début de traitement de fond; dont 5 par des clichés radiographiques et 2 par l'échographie ostéo-articulaire.

Tous les sept malades ont un score de Sharp élevé (Tableau XVII).

Tableau XVII: Evaluation initiale de l'atteinte structurale.

	Moyenne+-écart-type	Minimun	Maximun
Sharp érosion Mains(n=7)	51.86+-17.77	23	72
Sharp érosion pieds (n=7)	27.29+-17.22	15	65
Sharp pincement mains (n=7)	37.29+-8.26	30	50
Sharp pincement pieds (n=7)	15.14+-3.62	10	21

d. Evaluation de retentissement socioprofessionnel par l'indice de HAQ (Health Assessment Questionnaire):

L'exploitation a révélé ce score chez seulement 5 patients. Il était supérieur à 1,2 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de $2.6 \pm 0,9$.

2.4. Facteurs pronostiques :

- Age jeune inférieur à 40 ans a été noté chez 32.5% des malades.
- Douze malades de notre série présentent des signes extra-articulaires.
- Neuf des clichés radiographiques des malades présentent des érosions radiologiques dès la 1^{ère} consultation
- Quarante malades ont un syndrome inflammatoire biologique (VS élevée et/ou CRP élevée)
- Trente-sept malades ont un score DAS28 supérieur à 5.1 (activité élevée)
- Soixante-treize pour cent des malades ont un FR positif et 80% ont des anti-CCP positifs.
- L'indice de Sharp chez les 7 patients dont nous disposions était élevé.

Au total, la plupart de nos malades ont au moins 5 facteurs pronostiques sur les 8 déjà cités (Figure 42).

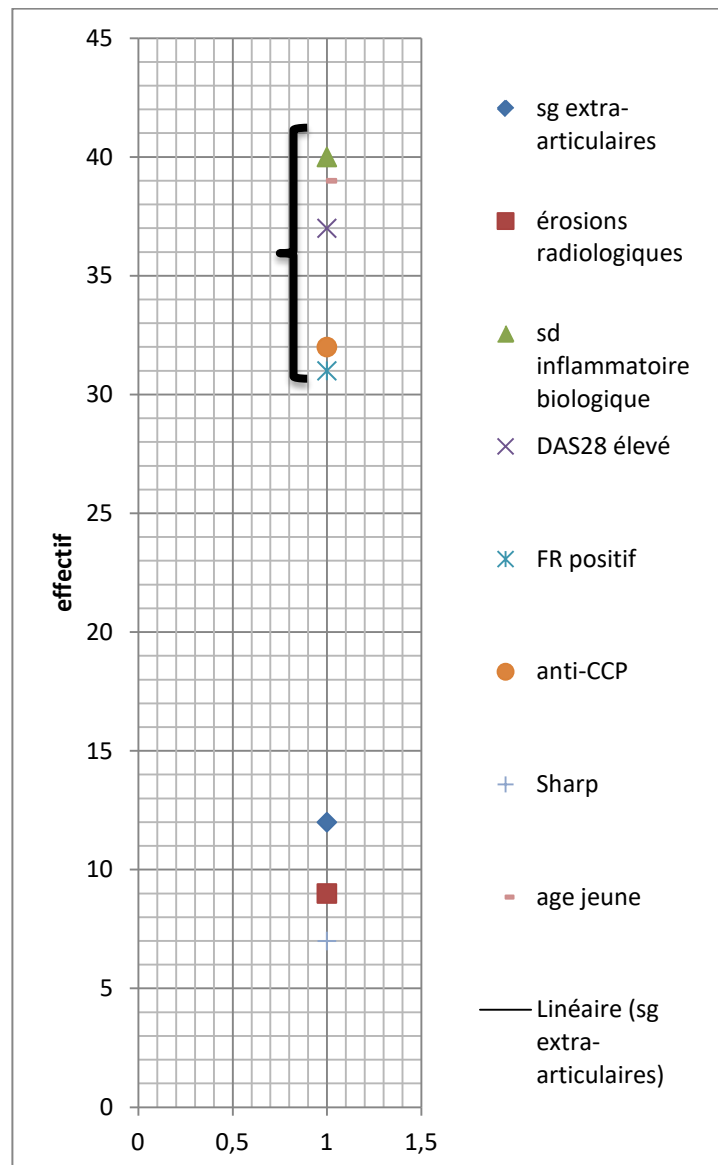


Figure 42: Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR.

2.5. La prise en charge thérapeutique par la biothérapie:

a. Les antalgiques :

Parmi les 40 dossiers étudiés, 7.5% (n=3) étaient sous traitement antalgique prolongé d'une durée moyenne de 2 ans \pm 1.5, les trois étaient sous palier 1.

Aucun effet indésirable n'a été constaté chez nos malades suite à la prise des antalgiques.

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Dans notre série, 17.5% (n=7) des malades étaient sous AINS sur une durée moyenne de 2 ans (Figure 43).

Six malades étaient sous les anti-COX1 alors qu'un seul était sous les anti-COX2.

Les AINS étaient arrêtés chez un seul malade (2.50%) vu qu'il a présenté une toxidermie médicamenteuse.

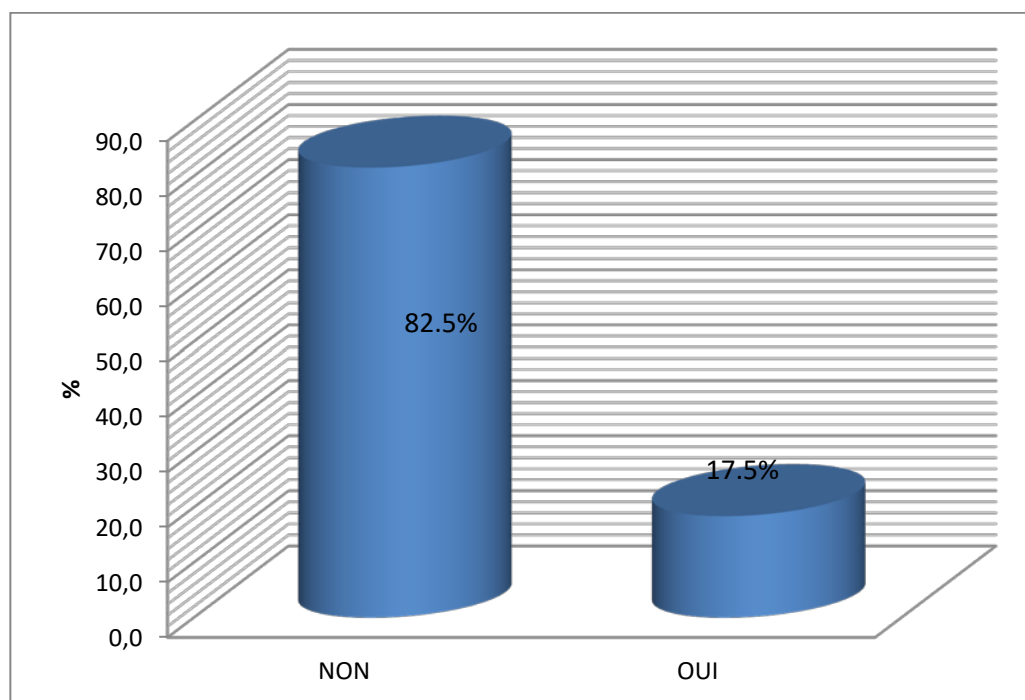


Figure 43 : Prise d'AINS chez les malades sous biothérapie

c. La corticothérapie :

Quatre vingt dix-sept pour cent (n=39/40) des patients ; quelque soit le type de biothérapie qu'ils prenaient ; étaient sous corticothérapie avec une dose moyenne de 8.14 ± 3.96 mg/j de prédnisone allant de 5 mg/j (n=19) à 20 mg/j(n=1) sur une durée moyenne du traitement de $7,3 \pm 2.67$ ans.

Un seul malade ne prenait pas de traitement adjuvant de la corticothérapie longue durée.

L'arrêt de la corticothérapie a été observé chez 3 malades pour les raisons suivantes (Tableau XVIII) :

Tableau XVIII: Causes d'arrêt et les incidents rencontrés après la prise de corticothérapie chez les malades sous biothérapie.

		Nombre des malades	%
Causes d'arrêt de la corticothérapie	Diabète cortico-dépendant	2	5
	Ostéoporose	1	2.5
Incidents	Pas d'incidents rapportés	-	-

d. Le traitement chirurgical :

Aucun malade n'a bénéficié d'un acte chirurgical.

e. La rééducation :

Aucun document n'a précisé si les malades de notre série ont bénéficié des séances de rééducation ou non.

f. La biothérapie :

f.1. Les indications de la biothérapie :

Les indications de la biothérapie retrouvées dans nos dossiers étaient :

- L'échec du traitement de fond classique chez tous les patients.
- L'activité sévère de la maladie chez 31 malades et/ou le caractère déformant ou érosif chez 12 malades.

f.2. Bilan pré-biothérapie :

Le bilan pré-thérapeutique a été réalisé systématiquement chez tous les patients selon les recommandations de l'EULAR.

Parmi les 40 dossiers étudiés, 14 ont montré des situations pathologiques :

- Deux cas de portage chronique asymptomatique d'HVB et 2 cas d'HVB guérie (Ag Hbs-, Ac Hbc+, Ac Hbs+).
- Cinq cas de tuberculose latente suspectée devant la positivité de l'IDR à la tuberculine avec absence de BAAR dans les BK expectorations. Le dosage du Quantiferon était positif dans les 5 cas. La prophylaxie anti-bacillaire a été démarrée au moins 2 mois avant biothérapie.

- Trois cas d'infections sévères: il s'agissait d'un cas de pneumonie communautaire, un phlegmon de la main, une arthrite septique. Aucune biothérapie n'a été entamée qu'après une évolution favorable sous traitement sur le plan clinique, biologique et radiologique.
- Deux cas de thrombose veineuse profonde sous traitement anticoagulant.

f.3. Le type de biothérapie introduite :

Trente-sept malades (92.5%) étaient sous Rituximab sous forme de cure de 1000mg en perfusion intraveineuse suivie d'une 2^{ème} perfusion de 1000mg intraveineuse à deux semaines d'intervalle.

Le retraitement était jugé nécessaire chez 14 malades qui ont présenté une rechute après la première cure.

Trois malades (7.5%) étaient sous Tocilizumab après échec du Rituximab, à la dose de 8 mg/kilogramme à raison d'une perfusion intra-veineuse par mois (Figure 44).

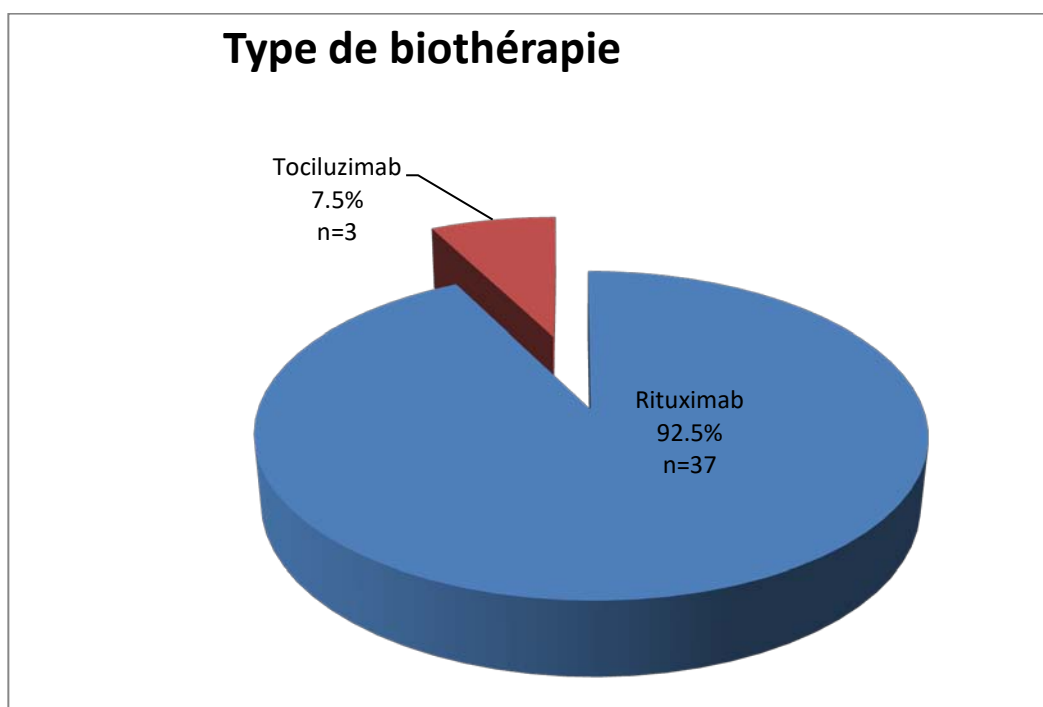


Figure 44 : Type de biothérapie administrée

f.4. Le traitement de fond classique associé à la biothérapie :

Tous les malades de cette catégorie prenaient le traitement de fond classique avant et au cours de la prise de la biothérapie. En effet, sur les 40 malades sous biothérapie, 31 malades prenaient le MTX en association à cette dernière à la dose moyenne de 12.36 ± 2.53 , nous avons noté aussi que 5 malades étaient sous MTX+SLZ et 4 malades sous SLZ seul (tableau XIX).

Tableau XIX : Etude de l'association DMARDs et biothérapie.

		Biothérapie		Total
		Rituximab	Tocilizumab	
typeFondC	MTX	30	1	31
	SULFASALAZINE	3	1	4
	Assoc MTX+SLZ	4	1	5
Total		37	3	40

2.6. Etude de l'efficacité de la biothérapie à 12mois de traitement:

Les 40 malades sous biothérapie étaient auparavant sous traitement de fond classique et en ont présenté une inefficacité soit clinique, biologique ou structurale.

Nous avons démarré le Rituximab(RTX) chez les 40 malades, 29 ont subi un cycle unique, tandis que 8 ont subi plusieurs cycles, et une rotation vers une autre molécule a été décidée chez 3 malades à savoir la Tocilizumab (TCZ) en raison de l'inefficacité de RTX.

a. Evaluation des paramètres cliniques et biologiques :

a.1. Rituximab :

✓ Le DAS28 :

Le DAS28 moyen a diminué de 6.65 à 3.64 après 12mois (Figure 45).

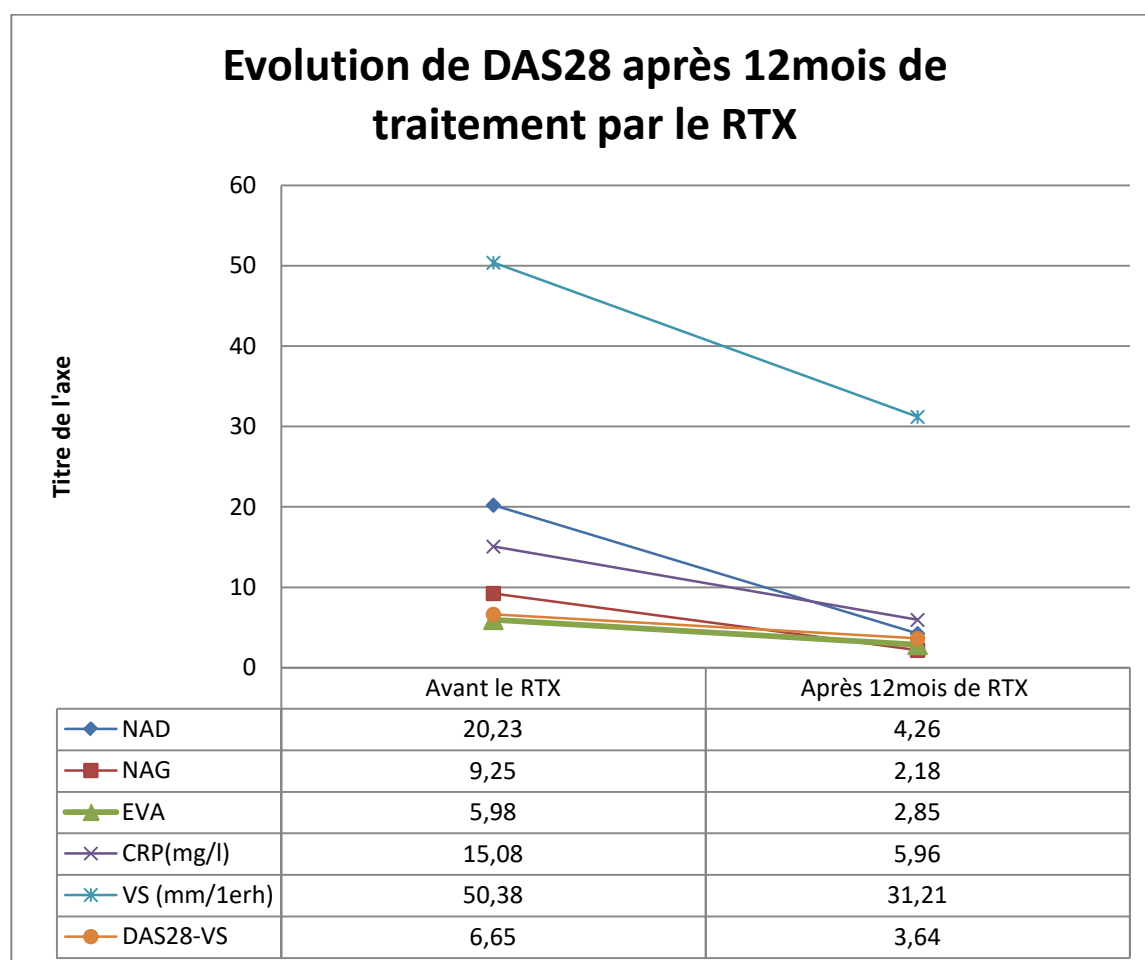


Figure 45 : Evolution du DAS28 et ses paramètres après 12mois de traitement par Rituximab.

La proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2.6) a grimpé de 0% à 37.3%, en LDA (DAS28 entre 2.6 et 3.2) de 0% à 29.7%, en MDA (DAS28 entre 3.2 et 5.1) de 7.5% à 26.2%, et en fin la proportion des patients en activité forte a chuté de 92.5% à 6.8% (Figure 46).

Le Delta DAS28 était calculé à -3.01 donc l'amélioration du DAS28 a été importante après 12mois de traitement.

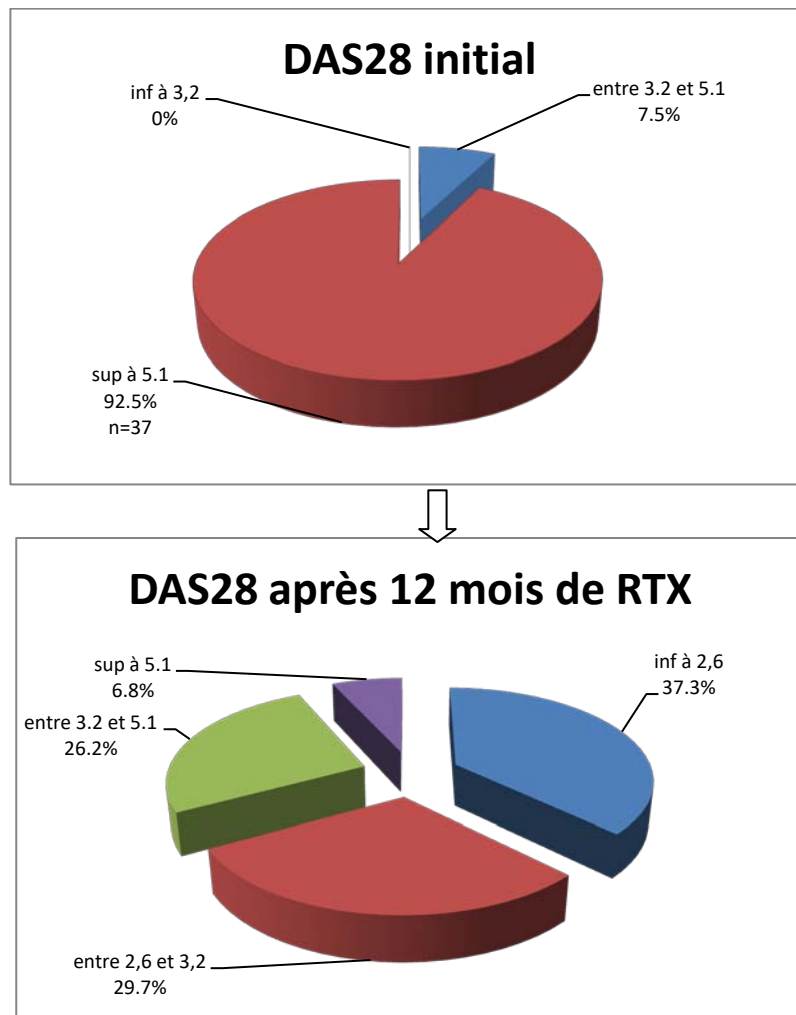


Figure 46 : Evolution du DAS28 après 12mois de traitement par le Rituximab.

- L'efficacité de RTX chez les patients ayant reçu un cycle unique :

Vingt-neuf sur 37 malades ont subi un cycle unique de RTX, avec un suivi moyen de 16+-11 mois et 100% de ces malades ont un constat après 12mois de traitement.

La rémission prolongée a été constatée chez 21 des malades de ce groupe.

- L'efficacité de RTX chez les patients en retraitements :

Huit malades de notre série ont subi plusieurs cycles de RTX, dont la moitié (n=4) a reçu 2 cycles avec un délai entre les cycles de 14 à 17mois.

La rémission prolongée a été constatée chez 6 de ces malades.

✓ **La réponse EULAR :**

Parmi les malades sous RTX, 84%(N=31) des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 12mois.

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

✓ **L'évolution osseuse structurale :**

L'étude de l'évolution de la structure osseuse n'a pu être évaluée que chez 07 malades sous rituximab qui ont dans leurs dossiers médicaux le Sharp initial et le Sharp après 12mois de traitement (Tableau XX + Figure 47).

Tableau XX: Evolution de l'atteinte osseuse après 12mois de traitement par le Rituximab.

	Avant le RTX (moyenne+-écart-type)	Après 12mois de RTX (moyenne+-écart-type)
Sharp érosion Mains(n=07/37)	51.86+-17.77	42.52+-15.21
Sharp érosion pieds (n=07/37)	27.29+-17.22	21.26+-15.03
Sharp pincement mains (n=07/37)	37.29+-8.26	29.08+-7.15
Sharp pincement pieds (n=07/37)	15.14+-3.62	9.05+-2.71

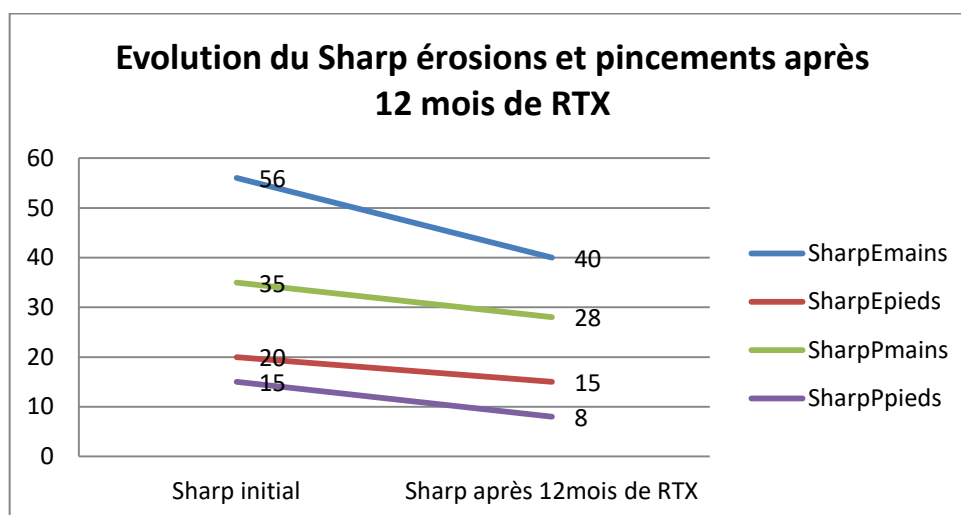


Figure 47 : Evolution de l'atteinte osseuse après 12mois de traitement par le Rituximab.

a.2. Tocilizimab :

Trois malades (7.5%) étaient sous Tocilizimab à 1 perf / mois à la posologie de 8 mg/kilo.

✓ Le DAS28 :

Le DAS28 moyen a diminué de 5.23 à 2.55 après 12 mois (Figure 48).

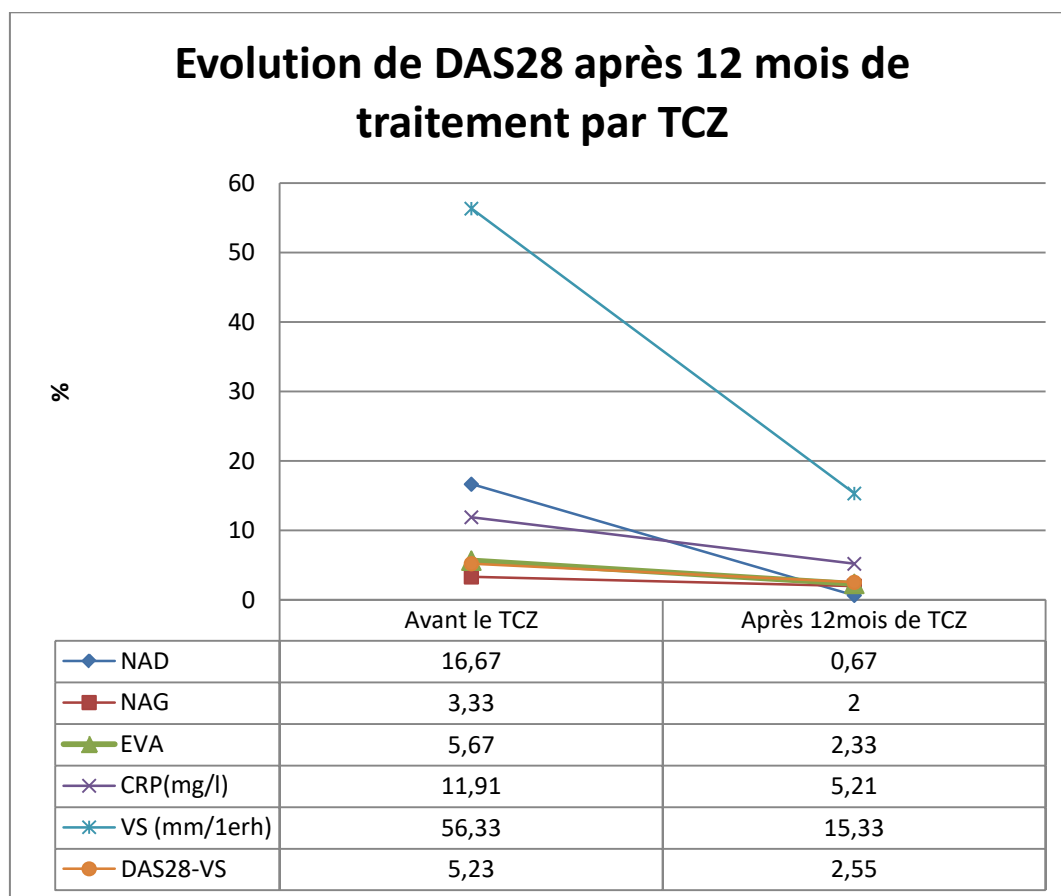


Figure 48 : Evolution du DAS28 et ses paramètres après 12mois de traitement par Tocilizimab.

Tous les malades sous TCZ avaient une activité initiale forte (DAS28 supérieur à 5.1) et cette proportion des patients a chuté de 100% à 0% après 12mois de traitement par TCZ et s'est dispersée entre la proportion de ceux en LDA (66.7%) et en MDA (33.3%) (Figure 49).

Le DeltaDAS28 était calculé de -2.68 , ce qui montre que l'amélioration sous TCZ est importante.

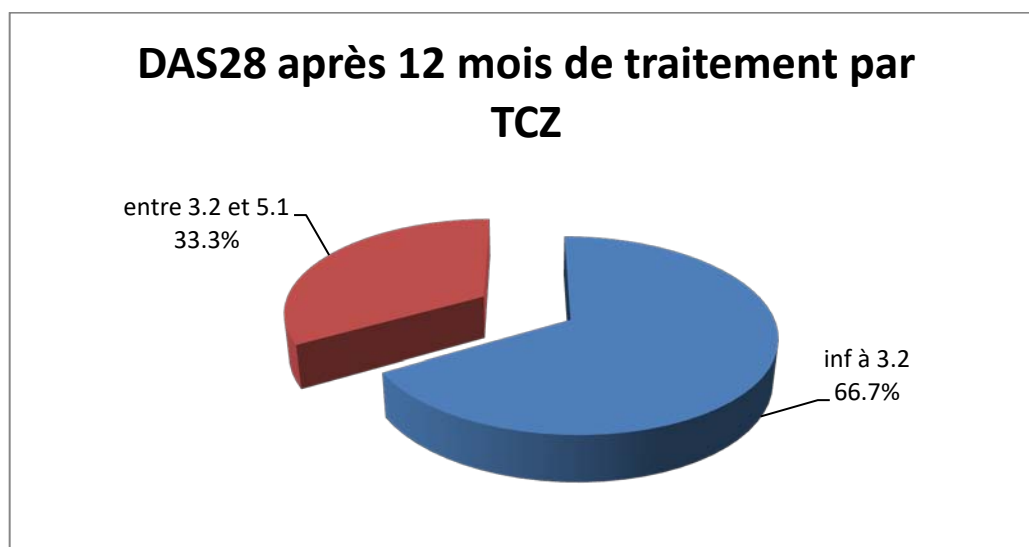


Figure 49: Evolution du DAS28 après 12mois de traitement par Tocilizumab.

✓ **La réponse EULAR :**

Parmi les malades sous TCZ, 100% des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 12mois.

✓ **L'évolution osseuse structurale :**

Pour ces 3 malades, le Sharp n'était pas étudié vu le manque de données sur leurs dossiers.

2.7. La tolérance du traitement de fond classique (DMARDs) :

a. Rituximab :

Le nombre des malades qui ont présenté des effets secondaires au traitement est de 15 malades, soit 40.54% et aucun événement n'est survenu chez 59.46% des malades.

Parmi les effets observés, nous avons noté (Tableau XXI) :

a.1. Les effets liés à la perfusion :

- Un œdème de Quincke survenant juste après la première cure de RTX ce qui a amené à l'arrêt définitif du traitement.

- Deux malades ont présenté un rash cutané léger qui a nécessité la prise de traitement symptomatique et la prise des précautions lors des cures suivantes.
- Un malade a présenté une hypotension durant la perfusion ce qui a nécessité des mesures de réanimation sans recours à l'arrêt du traitement.

a.2. Les effets à distance :

- Six pour cent des malades ont présenté une arthrite septique du genou et ont bénéficié en plus d'une bi-antibiothérapie, soit d'un drainage chirurgical soit des ponctions itératives.
- Un malade avait présenté une insuffisance rénale chronique terminale et ont nécessité de l'hémodialyse.
- Deux malades ont présenté une infection sévère type pneumonie grave ayant nécessité une hospitalisation et administration de l'antibiothérapie parentérale avec une surveillance clinico-biologique et radiologique dont l'un est décédé.
- Un malade a présenté des signes d'infection tuberculeuse et dont le BK crachat était positif ce qui a nécessité l'arrêt temporaire de traitement de fond jusqu'à la déclaration de la guérison.
- Treize pour cent ont présenté des signes respiratoires faits de toux sèche et dyspnée d'évolution progressive et dont l'exploration radiologique a montré une pneumopathie interstitielle diffuse.
- Un malade a présenté des signes oculaires à type de baisse de l'acuité visuelle et rougeur et dont l'exploration ophtalmologique a montré une uvéite.
- Un malade a présenté des lésions purpuriques avec le phénomène de Raynaud 8mois après le 1^{er} cycle et dont l'exploration n'a pas été trouvée dans le dossier médical du malade.
- Deux décès, l'un par une pneumonie sévère, et l'autre par un infarctus de myocarde probable.

Tableau XXI : Les effets secondaires rencontrés après le traitement par Rituximab.

	Effets secondaires	Nombre	pourcentage
Liés à la perfusion	Oedeme de Quincke	1	6.66
	Rash cutané	2	13.34
	Hypotension	1	6.66
A distance de la perfusion	Arthrite septique du genou	1	6.66
	Néphropathie type insuffisance rénale chronique terminale	1	6.66
	Infections sévères type : -Pneumonie sévère	2	13.34
	Tuberculose pulmonaire	1	6.66
	cytolyse hépatique	1	6.66
	Pneumopathie interstitielle diffuse	1	6.66
	Oculaire	1	6.66
	Cardiopathie type : -Cardiomyopathie	1	6.66
	Vascularites	1	6.66
	HTA	1	6.66
	Décès	2	13.34

b. Tocilizumab :

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les 3 malades sous tocilizumab.

II. ETUDE ANALYTIQUE :

1. L'analyse de l'évolution du DAS28 et du Sharp:

La baisse du DAS 28 et du score de Sharp après 12mois de traitement par rapport aux valeurs initiales ; était statistiquement significatives chez toutes les catégories des malades sauf pour le Sharp chez les malades sous tocilizumab vu que nous n'avons pas de données statistiquement suffisantes (Tableau XXII).

Tableau XXII: Analyse de l'évolution du DAS28 et du Sharp.

	DAS28			Sharp	
	Initial	Après 12 mois de traitement		Initial	Après 12 mois de traitement
MTX	5.13+-1.21	3.69+-1.39	Emains Epieds Pmains Ppieds	49.91+-10.92 35.35+-18.95 38.48+-8.64 17.54+-6.24	30.87+-9.62 28.64+-12.41 29.82+-9.67 11.88+-3.54
MTX+APS	5.61+-0.65	3.42+-0.86	Emains Epieds Pmains Ppieds	53.00+-9.11 33.00+-20.49 38.00+-7.58 21.20+-7.12	41.02+-8.65 25.21+-14.52 31.45+-6.01 14.25+-4.65
RTX	6.65+-1.33	3.64+-1.30	Emains Epieds Pmains Ppieds	51.86+-17.77 27.29+-17.22 37.29+-8.26 15.14+-3.62	42.52+-15.21 21.26+-15.03 29.08+-7.15 9.05+-2.71
TOCILUZIMAB	5.23+-2.14	2.55+-1.57			

2. L'analyse de la réponse EULAR :

Le taux des malades sous traitement de fond classique et sous la biothérapie présentant une réponse bonne à modérée est de respectivement : 78.3% et 85%.

3. Les facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR :

Cette analyse consiste à déterminer parmi les paramètres suivants : niveau socio-économique (NSE), couverture sociale (CS), la durée d'évolution de la PR, NAD, NAG, présence ou non de déformations, les signes extra-articulaires, les comorbidités, FR, anti CCP, VS, CRP, la prise ou non de la corticothérapie; Ceux qui sont associés à une mauvaise réponse EULAR après 12 mois de traitement.

3.1. Traitement de fond classique :

Parmi les facteurs étudiés, seule la présence de comorbidités a un impact sur la non-réponse EULAR (OR=0.430 IC=0.205-0.902) (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Etude statistique des facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR chez les malades sous le traitement de fond classique.

Facteurs	OR	IC (95%)
NSE	1.332	0.566-3.133
CS	0.740	0.218-2.512
PEC	0.836	0.372-1.876
NAD	1,012	0,977-1.048
NAG	1,023	0,971-1.078
Déformations	0.997	0.518-1.919
Signes extra-articulaires	1,289	0,598-2.776
Comorbidités	0,430	0,205-0.902
Sérologie +	1,633	0,669-3.986
Sd inflammatoire +	,660	0,067-6.519
corticothérapie	1,095	0,369-3.256

3.2. Biothérapie :

Pour les facteurs étudiés, la présence des déformations osseuses et/ou la présence d'un syndrome inflammatoire positif ont un impact sur la mauvaise réponse EULAR au sein des malades sous biothérapie avec respectivement un OR= 0.812 et 0.777 et un IC=0.518-0.871 et 0.067-0.519 (Tableau XXIV).

Tableau XXIV: Etude statistique des facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR chez les malades sous le traitement de fond classique.

Facteurs	OR	IC (95%)
NSE	2,170	0,284-16.603
CS	1,743	0,790-3.849
PEC	0.925	0.469-1.585
NAD	1,051	0,585-2.323
NAG	1,124	0,606-1.980
Déformations	0.812	0.518-0.871
Signes extra-articulaires	1,654	0,522-2.878
Comorbidités	0,874	0.477-2.069
Sérologie +	1,685	0,832-3.585
Syndrome inflammatoire +	0,777	0,067-0.519
corticothérapie	1,065	0.588-2.121



DISCUSSION

I. Rappel physiopathologique :

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est un vaste sujet. La multitude des acteurs physiopathologiques potentiels complique la tâche pour apporter une vision claire des mécanismes mis en jeu. Le mécanisme le plus important à étudier est celui le plus précoce impliqué dans la physiopathologie de la PR séropositive, et aux différentes cytokines ou cibles thérapeutiques mieux connues.

C'est la découverte du facteur rhumatoïde (FR), par Erik Waaler précisé par H.M. Rose dans les années 40, qui a suggéré l'existence d'un désordre immunitaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) [1].

Récemment, la révolution des « omiques », comprenant notamment la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique..., mais aussi le développement d'un intérêt tout particulier pour les formes précoces ou même de la « pré-PR », ont permis des avancées majeures. Le caractère multifactoriel de la physiopathologie est partagé entre les facteurs génétiques, environnementaux, et de connaissance plus récente, épigénétiques. Nous allons étudier tous ces facteurs avant de les replacer dans le contexte du conflit immunologique précoce de la maladie (Annexe 7).

1. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde :

Les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le risque de développer une PR, mais aussi dans sa sévérité et dans le risque de progression structurale. L'existence d'une agrégation familiale, avec un risque accru de PR chez les apparentés du premier degré, constitue un premier argument indirect. Ainsi, 2 à 12 % des malades ont un apparenté du premier degré atteint, alors que la prévalence de la maladie dans la population est estimée entre 0,5 % et 1 % [2]. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), constitue un autre argument. Ce taux varie de 12 % à 15 % chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2 % à 5 % chez les jumeaux dizygotes [3].

Toutefois, cette faible concordance chez les jumeaux monozygotes souligne l'importance des autres facteurs, notamment environnementaux (toxiques, microbiote, épigénétique...) [4].

Le plus important allèle à risque de développement d'une PR se trouve au sein de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et correspondrait à 40 % de l'influence génétique. L'odds ratio de développer une PR chez les individus porteurs des allèles HLADR4 est ainsi de 5 pour 1.

En effet, l'épitope partagé le plus associé au risque de développer une PR peut être codé par différents allèles (DR4 (DRB1*0401, 0404), DR1 (DRB1*0101) et DR14(DRB1*1402)) avec une hétérogénéité de susceptibilité génétique. Plus de 80 % des patients atteints de PR expriment un de ces variants [5]. Cet épitope partagé est aussi associé à une sévérité accrue de la maladie, avec notamment des manifestations extra-articulaires et un risque de progression structurale.

Toutefois, certaines études récentes apportent un éclairage nouveau. Il a notamment été identifié de nouveaux acides aminés situés dans la région de fixation à l'antigène, qui expliquerait la possibilité de présenter des peptides arthritogéniques, tels que les protéines citrullinées [6-7].

L'architecture génétique de la PR a été récemment résumée [5]. Toutefois, ces différents variants hors HLA ne contribuent que modestement au risque de développer une PR, avec des odds ratio autour de 1,05 à 1,2.

Certaines combinaisons de ces gènes ou variantes peuvent augmenter bien plus le risque. Par exemple, l'association de certaines variantes des gènes HLA-DR, PTPN22 et TRAF1-C5 peut multiplier par 40 le risque de développer un jour une PR [8].

2. Interactions entre gène et environnement :

La prédisposition génétique ne peut pas tout expliquer et pour déclencher le conflit immunologique responsable de la pathologie, un système immunitaire doit rencontrer un ou plusieurs facteurs d'environnements. L'interface la plus adaptée pour une interaction étroite entre le système immunitaire et les influences extérieures semblent être les muqueuses. Trois sites ont été particulièrement associés au risque de développer une PR : 1/ le poumon, 2/ la muqueuse buccale, 3/ le tractus gastro-intestinal.

L'hypothèse actuelle repose sur l'apparition d'un stress tissulaire responsable de modifications post-traductionnelles, et *in fine* de la production d'auto-anticorps par le système immunitaire chez les sujets prédisposés.

De nombreuses études épidémiologiques ont souligné le rôle du tabac comme principal facteur de risque environnemental dans la PR, même si l'association semble plus claire en Europe du Nord que dans d'autres zones. L'importance et la durée de l'exposition augmentent le risque, et, plus intéressant, ce risque ne diminue qu'après 10 ans d'arrêt suggérant, plus qu'une toxicité, un désordre immunologique persistant [9].

En revanche, la production d'auto-anticorps anti-peptides-citrullinés (ACPA pour anti-citrullinated peptide antibodies) ne se retrouvent que presque exclusivement chez les sujets génétiquement prédisposés. D'ailleurs, le risque lié à l'intoxication tabagique interagit de manière synergique avec les allèles HLA à risque. Ainsi, la présence de la séquence QKRAA augmente significativement le risque de développer une PR (4 à 6 fois), mais son association avec une exposition au tabac l'augmente jusqu'à 20 à 40 fois [10].

Il est possible que la somme de plusieurs facteurs soit responsable de la genèse d'ACPA via la création d'un microenvironnement favorable : une hypercitrullination locale, le recrutement de cellules de l'immunité innée et l'inflammation de la muqueuse, mais aussi l'induction d'altérations épigénétiques.

Une relation entre le microbiome et la PR a également été suspectée dans plusieurs études pré-cliniques. Par exemple, le développement d'arthrites et leur sévérité sont diminués dans plusieurs modèles même si l'environnement est vierge de tout germe ou si la flore bactérienne de cet environnement est réduite [11]. Ces données suggèrent que les bactéries jouent un rôle d'adjuvant qui soutient les phénomènes dysimmunitaires, soit directement (paroi des bactéries ou lipopolysaccharides) ou indirectement en modifiant l'environnement muqueux immunorégulateur.

Chez l'homme, l'inflammation de la muqueuse orale, particulièrement la parodontite, est associée à un risque accru de développer une PR. Une bactérie en particulier est un bon candidat pour jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR, il s'agit de *Porphyromonas gingivalis*. Elle est à

la fois sur-représentée dans la flore bactérienne de la parodontite et utilisatrice d'une PAD dans un but énergétique. *P. gingivalis* pourrait donc potentiellement citrulliner des peptides au sein de la muqueuse orale, dans un contexte inflammatoire et ainsi favoriser la genèse d'ACPA [12].

Une autre étude a identifié *A. actinomycetemcomitans* comme responsable d'une hypercitrullination par le biais d'une toxine, la leukotoxin A, via les polynucléaires neutrophiles. Cette bactérie a été détectée au sein du microbiote de la sphère orale des patients atteints de PR et pourrait agir comme un trigger infectieux responsable du déclenchement de la PR [13].

Dans le colon, l'espèce *Prevotella copri* est enrichie et les espèces *Bacteroides* sont diminuées chez les mêmes patients atteints de PR récente [14]. La surreprésentation de *Prevotella copri* n'est en revanche pas observée dans les PR plus anciennes ou d'autres formes d'arthrite.

La composition du microbiote respiratoire a également été analysée dans une petite cohorte de patients présentant une PR débutante, naïfs de traitement de fond, et comparée à des sujets sains et des patients atteints de sarcoïdose. Une dysbiose a été mise en évidence chez les patients atteints de PR, similaire à celle constatée dans la sarcoïdose, les perturbations des communautés microbiennes étant corrélées au niveau d'inflammation locale et systémique [15].

3. La phase pré-clinique : à la recherche de la tolérance perdue :

La présence de peptides citrullinés dans les poumons ou d'autres muqueuses pourrait être la première étape sur une route menant jusqu'au rhumatisme inflammatoire. Seuls les patients génétiquement prédisposés développeraient alors des ACPAs à un taux significatif [16], d'ailleurs détectés des années avant les 1ers symptômes cliniques. Au cours du temps, le taux sérique de ces ACPAs augmente progressivement jusqu'à un pic correspondant au début des manifestations cliniques. Le caractère pathogène des ACPAs reste discuté. Seuls, ils n'induisent pas d'arthrite lorsqu'ils sont injectés à des souris normales. Ils peuvent en revanche exacerber la maladie si elle est déjà développée. Probablement parce que la présence de l'antigène citrulliné permet la constitution de complexes immuns et l'activation du complément.

4. La synovite clinique : l'attaque des clones

Même si la genèse du désordre immunitaire est à distance des articulations, la 1^{re} manifestation clinique est le reflet d'une agression de l'articulation par les différents clones (lymphocytes T et B, autoanticorps polyclonaux, mais aussi d'autres cellules du système immunitaire). On parle alors de « 2e frappe ». La nature de ce nouvel événement n'est pas parfaitement connue mais pourrait être la combinaison de conditions vasculaire, neuro régulatrice, microtraumatiques, ou infectieuses propices [17]. Le recrutement et la présence de complexes immuns participent probablement à l'expression clinique. Sur site, plusieurs nouveaux acteurs peuvent alors être impliqués tels que les mastocytes capables de libérer des substances vaso-actives, l'activation du complément, la stimulation de Toll-like récepteurs ou la différenciation de monocytes en ostéoclastes. Tout ceci peut aboutir à la production de cytokines, telles que les bien connues TNF-alpha, IL-1, IL-6..., et chémokines, telles que l'IL-8, capables de recruter des taux importants de leucocytes et d'entretenir le phénomène inflammatoire [18].

Une fois que la pathologie s'est installée dans une articulation, les auto-anticorps sont capables de se fixer aux antigènes, d'activer le complément et de relarguer des facteurs chimotactiques.

Ces complexes initient une cascade d'événements aboutissant à l'activation des cellules résidentes de l'articulation ainsi que des cellules stromales, et au recrutement de cellules de l'immunité innée et adaptative [17]. Tout ceci alimente la production de nouvelles cytokines et chémokines qui crée une boucle d'auto-amplification, et perpétue l'inflammation chronique.

On peut aisément comprendre qu'il sera alors de plus en plus difficile de contrôler l'inflammation chronique.

5. L'immunométabolisme :

Des modifications du programme métabolique des différentes cellules du système immunitaire participent probablement au mécanisme des maladies inflammatoires. La PR occupe une place particulière au sein de ces maladies, avec un profil métabolique original de ses

lymphocytes T. Alors que les lymphocytes T naïfs utilisent normalement l'effet Warburg suite à l'engagement de leur récepteur (le TCR), ceux de patients ayant une PR présentent un faible taux d'ATP et de lactate en comparaison avec les lymphocytes T de sujets sains (19).

Ceci est dû à une diminution de l'expression de la 6-phosphofructo 2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3 (PFKFB3). Cette diminution oriente la glycolyse vers la voie des pentoses phosphate (un processus baptisé « anti-effet Warburg »), et aboutit à l'accumulation de NADPH à fort pouvoir réducteur et donc à de faibles taux intracellulaires de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS pour réactive O₂ species) (19-20). La correction de ces faibles taux de ROS permet d'inhiber la prolifération anormale des lymphocytes T de patients atteints de PR, et de supprimer l'inflammation synoviale dans un modèle murin de PR (21).

Certains traitements utilisés dans la PR ciblent déjà, plus ou moins partiellement, le métabolisme cellulaire. C'est le cas du méthotrexate, qui joue sur le métabolisme du folate.

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués et de leur importance pourrait permettre le développement de traitements ciblant spécifiquement l'altération du métabolisme, dont une utilisation précoce pourrait impacter l'évolution de la PR (Figure 50).

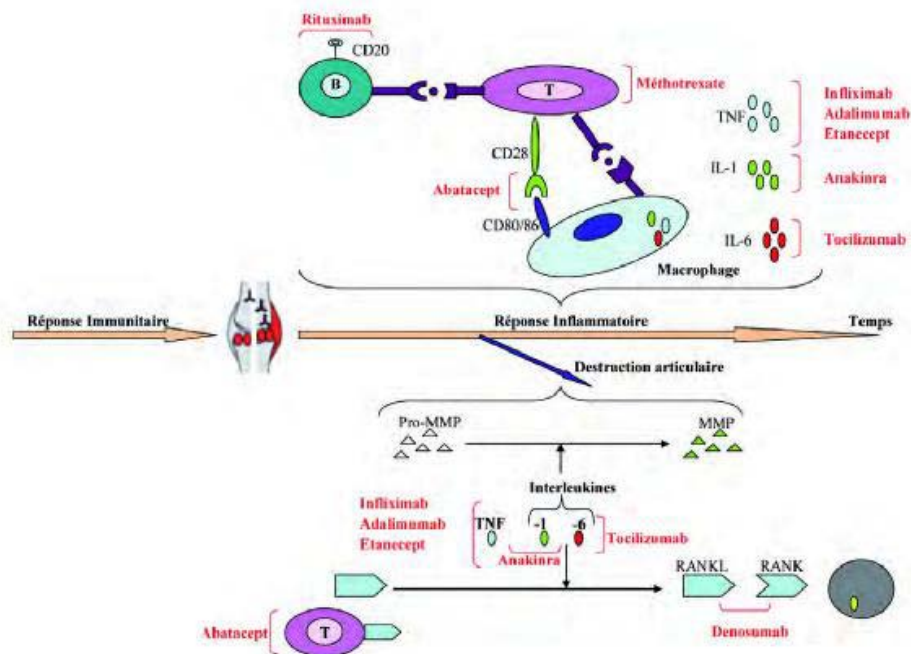


Figure 50 : différents traitements impliqués dans la prise en charge de la PR et leurs cibles.

II. Anatomo-pathologie :

La membrane synoviale est la principale cible de la PR. La synoviale recouvre la capsule articulaire, la gaine des tendons et les bourses séreuses.

La synoviale normale est composée d'une couche unique comprenant 2 types de cellules : les synoviocytes A qui sont des macrophages et les synoviocytes B qui sont des fibroblastes. Il n'y a pas de membrane basale.

– **La synovite inflammatoire** est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire dans la PR. Les premières lésions touchent les microvaisseaux situés sous la synoviale.

La synoviale prolifère, à la fois à partir des synoviocytes de type A et de type B, et par l'arrivée par voie vasculaire de lymphocytes T (LT) CD4+. Ces cellules s'organisent en agrégats lymphoïdes dont la structure rappelle celle d'un ganglion. On trouve également de la nécrose et des dépôts de fibrine. La synoviale devient hyperplasique et hypertrophique.

Elle forme des villosités macroscopiques dans la cavité articulaire appelées *pannus synovial*. Les LT activés et les synoviocytes sécrètent des cytokines proinflammatoires et des métalloprotéases qui agressent le cartilage et entraînent une destruction osseuse sous-chondrale.

III. Présentation clinique :

1. Atteintes articulaires :

La PR se manifeste par une polyarthrite bilatérale, symétrique et distale. Elle concerne en général plus de 3 articulations : En particulier les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes ou inter-phalangiennes proximales, et les métatarso-phalangiennes. Le patient décrit des douleurs de rythme inflammatoire et l'examen objective une synovite (gonflement articulaire). Les ténosynovites (extenseur ulnaire du carpe) et bursites (olécrânienne, achilléenne) sont fréquentes.

A la phase du début, les lésions sont douloureuses mais réversibles. Les phases inflammatoires évoluent par poussées successives favorisées par les infections, le stress, les interventions chirurgicales. En l'absence de traitement adapté, les articulations sont déformées par ces poussées inflammatoires du fait de la destruction du cartilage articulaire et des lésions tendineuses.

Les déformations les plus typiques aux mains sont : le pouce en Z (hyperflexion de la 1^{ère} métatarso-phalangienne), les doigts en maillet, en col de cygne, en boutonnière (rupture des extenseurs et fléchisseurs de doigts), le coup de ventulnaire par subluxation des articulations métacarpo-phalangiennes.

Pour le pied : hallux valgus, pied plat triangulaire, orteils en griffe. D'autres atteintes sont fréquentes : le fléssum des coudes, l'arthrite cervicale entre les deux premières vertèbres responsables de compression médullaire.

Toutes ces lésions sont responsables d'un handicap esthétique et fonctionnel retentissant sur la qualité de vie et l'aptitude professionnelle.

2. Atteintes extra-articulaires :

Elles sont présentes chez environ 40% des patients et sont d'autant plus fréquentes que la maladie articulaire est sévère.

Les nodules rhumatoïdes sont des tuméfactions arrondies localisées principalement dans les tissus sous-cutanés, aux faces d'extension des coudes, sur le tendon d'Achille, autour du pavillon de l'oreille. Ils sont très spécifiques de la maladie mais apparaissent tardivement au cours de la PR et sont corrélés à d'autres complications extra-articulaires. Il s'agit d'un foyer de nécrose fibrinoïde entouré d'une couronne histiocyttaire palissadique.

Il s'agit de l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente (20% des patients) et la plus précoce (après 3 ans d'évolution de la maladie) (Turesson et al., 2008).

La vascularite rhumatoïde est une complication sévère et rare (1%) de la maladie. Il s'agit d'une vascularite leucocytoclasique le plus souvent. Elle est due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Elle se manifeste surtout par des ulcérations cutanées.

La maladie peut toucher tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont le cœur (péricardite, myocardite), le poumon (pleurésie, fibrose pulmonaire, nodules), les yeux (sclérite), le rein (glomérulopathie et amylose secondaire).

Des complications nerveuses sont possibles (vascularite nerveuse, compression radiculaire (nerf médian au canal carpien) ou médullaire).

3. Co-morbidités :

La PR était considérée jusqu'au début des années 1980 comme une maladie handicapante mais avec un bon pronostic vital. Cette notion n'est plus d'actualité car il a été mis en évidence une surmortalité cardio-vasculaire dans la PR qui est responsable d'une diminution de la durée de vie de 10 ans en moyenne. Il existe donc un enjeu vital à traiter les patients.

Les complications cardio-vasculaires sont fréquentes et représentent la moitié des causes de décès liés à la PR. Le risque relatif de décès cardiovasculaire est de 2,2. Le risque d'insuffisance cardiaque congestive est augmenté de 60% et le risque d'infarctus est augmenté de 40%. Le risque cardio-vasculaire est lié chez ces patients à l'augmentation des facteurs de risque classiques (tabagisme, hypertension, diabète, cortisone) mais aussi à l'inflammation systémique liée à la PR non contrôlée.

En pratique la PR est actuellement considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant.

L'ostéoporose : L'inflammation systémique chronique est responsable d'une perte osseuse générale. La PR est reconnue comme un facteur d'ostéoporose indépendant des traitements administrés. Un tiers des femmes souffrant d'une PR vont avoir une fracture ostéoporotique au bout de 5 ans d'évolution de la maladie.

Les infections sont plus fréquentes. Elles représentent un quart des causes de décès dans la PR. Selon les études le risque relatif est de 5 à 15 par rapport à la population générale. Elles sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs et le diabète cortico-induit. Il s'agit d'infections principalement pulmonaires et cutanées.

Les syndromes lympho-prolifératifs : Le risque relatif de lymphomes malins non hodgkiniens dans la PR est de 2 à 23 et de 2 à 7 pour la maladie de Hodgkin selon les études. Ce risque varie en fonction des traitements utilisés, de l'activité de la maladie et de l'ancienneté de la maladie.

La dépression est désormais considérée comme une comorbidité à tenir en compte dans la prise en charge de la PR.

Dans notre série le goujerot Sjogren était à la tête de liste des comorbidités chez nos patients sous DMARDs et la biothérapie avec un pourcentage respectif 28.85% et 35.49%. L'ostéoporose était fréquente aussi avec un pourcentage de 16.95% et 12.90% chez les malades sous DMARDs et la biothérapie respectivement.

Quant aux pathologies cardiovasculaires, elles ont été observées chez 10.21% des malades sous DMARDs et 6.45% chez les malades sous biothérapie.

La tuberculose pulmonaire a été présente au moment de diagnostic de la PR chez 2.31% des malades sous DMARDs et 3.23% des malades sous biothérapie et la 2^{ème} pathologie infectieuse révélée était l'hépatite virale B chez 8.30% et 6.45% respectivement.

IV. Evaluation de l'activité de la PR : [22]

Durant ces dernières années l'évaluation de l'activité de la PR a connu une nette amélioration, notamment l'émergence de nouveaux concepts : contrôle serré (tight control) et traitement par objectif (treat to target). En particulier, la nécessité de l'utilisation d'un instrument de mesure objectif et précis de l'activité de la maladie a été démontrée. Parmi ces instruments, nous citons :

1. Disease Activity Score DAS28: (Annexe 4)

Le DAS28 comporte le nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations (NAG28), le nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations (NAD28), la vitesse de sédimentation (vs) et la santé globale (EVA de 0 à 100). Le DAS28 est calculé par la formule suivante : $DAS28 =$

$0.56 \times \sqrt{(\text{NAD28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{NAG28})} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times (\text{EVA santé globale})$. Le DAS28 va de 0,49 à 9,07 et il a une distribution normale.

Une activité élevée est définie par un DAS28 > 5,1, une activité modérée par un DAS28 entre [3,2-5,1], une faible activité par un DAS28 ≤ 3,2 et une rémission par un DAS28 < 2,6. Il existe également une version du DAS28 à 3 variables sans la santé globale. Il a été ensuite développé une version utilisant la CRP. Le DAS28 CRP est calculé par la formule suivante : $\text{DAS28 CRP} = 0,56 \times \sqrt{(\text{NAD28})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{NAG28})} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times (\text{EVA santé globale}) + 0,96$.

Utiliser la CRP pour calculer le DAS28 est intéressant à plusieurs titres. Tout d'abord, la CRP est une protéine produite par le foie et très sensible au changement de l'état inflammatoire à court terme. Deuxièmement, elle est moins sensible que la VS à tout un tas de paramètres extérieurs tels que l'âge, le sexe, l'anémie, le taux de fibrinogène, l'hypergammaglobulinémie, le facteur rhumatoïde etc. Troisièmement, la CRP est utilisée en pratique clinique courante et sa mesure peut être standardisée dans un laboratoire central pour les essais cliniques multicentriques.

Malgré cela, plusieurs études ont montré que bien que le DAS28 VS et le DAS28 CRP soient bien corrélés, cela ne signifie pas que les scores concordent. Dans toutes les études, l'activité de la PR tend à être sous-estimée lorsque l'on utilise le DAS28 CRP [23]. La VS est bien connue pour être affectée par le sexe, l'âge, les taux d'immunoglobuline, le facteur rhumatoïde, l'anémie, alors que la CRP est moins affectée par ces facteurs. C'est pourquoi la relation entre VS et CRP peut varier selon différents éléments :

- L'âge
- Le ratio homme/femme
- L'activité de la maladie (qui a une influence sur l'anémie)
- Le ratio de patients souffrants de Sjögren qui présentent souvent une hypergammaglobulinémie.

2. Simplified Disease Activity Index (SDAI) :

Le SDAI a été publié en 2003 pour avoir un outil plus simple que le DAS. Le SDAI est obtenu par la somme de 5 facteurs : NAD28 + NAG28 + CRP (en mg/dL) + EVA activité globale 0-10 évaluée par le patient + EVA activité globale 0-10 évaluée par le médecin.

Ainsi il n'y a pas de calculateur nécessaire. Le SDAI va de 0,1 à 86 et n'est pas normalement distribué. Cet outil de mesure d'activité a été modifié en 2005.

Une activité élevée est définie par un SDAI > 26, une activité modérée par un SDAI entre]11-26], une faible activité par un SDAI ≤ 11 et une rémission par un SDAI ≤ 3,3.

3. Clinical Disease Activity Index (CDAI):

Le CDAI, dérivé du SDAI a été publié en 2005 [24]. Il utilise les mêmes éléments que le SDAI à l'exception du taux de CRP : NAD28 + NAG28 + EVA activité globale 0-10 évaluée par le patient + EVA activité globale 0-10 évaluée par le médecin.

Aucun élément biologique n'est donc nécessaire pour calculer le CDAI. Il va de 0 à 76.

Une activité élevée est définie par un CDAI > 22, une activité modérée par un CDAI entre]10-22], une faible activité par un CDAI ≤ 10 et une rémission par un CDAI ≤ 2,8.

4. Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3) :

RAPID3 [25] est une mesure issue du Multi-Dimensional HealthAssessment Questionnaire (MDHAQ) [26], pour la pratique clinique courante. Il comporte 3 auto-questionnaires : fonction physique, douleur et évaluation globale par le patient, chacun évalués de 0-10.

Le scoring initial prévoyait de diviser le total par 3 pour avoir un score de 0 à 10 [25].

Cependant, le score 0-30 RAPID3 nécessite seulement 5 s pour être calculé contre 10 s pour le ramener de 0-10 (en divisant par 3). Quatre niveaux de sévérité (plus qu'activité) ont été définis qui sont corrélés significativement au DAS28 et CDAI : élevé = > 12, modéré = 6,1-12, faible = 3,1-6 et rémission = ≤ 3 [25].

RAPID3 est capable de distinguer les patients sous traitement actif des patients sous placebo dans plusieurs essais cliniques de différentes biothérapies [27].

5. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire) : (Annexe 6)

La mesure de l'impotence fonctionnelle est calculée le plus souvent par le HAQ. Ses indices sont à différencier des indices de qualité de vie qui contiennent des éléments psychologiques et sociaux comme le AIMS et l'EMIR.

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patients dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

V. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) débute par une phase préclinique qui se traduit sur le plan moléculaire par des perturbations immunologiques laissant une place à des traitements très précoces. Des progrès importants ont été faits ces 15 dernières années avec l'optimisation des traitements synthétiques conventionnels et l'utilisation des nouvelles molécules biologiques ou synthétiques ciblées apparues depuis les années 2000. Les recommandations établies par l'EULAR en 2016 [28] permettent d'établir une stratégie pour la prise en charge de la PR notamment dans sa phase débutante.

1. Le concept de la fenêtre d'opportunité et le « treat to target » :

Le diagnostic de la PR débutante est devenu un concept central dans sa prise en charge précoce [29] ce qui constitue une fenêtre d'opportunité [30] qui peut durer de 3mois à 2ans après le début des symptômes.

Un traitement de fond instauré à cette étape permettrait de réduire les lésions articulaires [31].

Les délais diagnostiques, qui permettent de guider le rhumatologue et la mise en route d'un traitement de fond sont ainsi devenus des enjeux majeurs [32]. L'étude de Lard et al. [33] a mis en évidence l'efficacité clinique et structurale à deux ans de l'introduction précoce d'un traitement de fond classique (DMARD). Le groupe avec introduction précoce du DMARDs (médiane du délai de 15 jours) présente une progression structurale de 3,5 sur le score de Sharp alors que le groupe avec introduction retardée (médiane de 123 jours) progresse de 10 points sur le même score, soit une différence statistiquement significative et surtout cliniquement pertinente à 2 ans [33].

L'évaluation de l'activité de la maladie est un élément clé dans stratégie de prise en charge puisqu'elle permet de déterminer une cible thérapeutique prédéfinie [34] qui repose sur l'obtention d'une rémission clinico-biologique et la prévention de lésions radiologiques. L'évaluation de cette cible repose sur les paramètres qui évaluent l'activité de la maladie à savoir le DAS, le CDAI, le SDAI.

2. La stratégie thérapeutique :

2.1. Facteurs prédictifs de sévérité de la PR :

Des études ont cherché à déterminer des matrices de facteurs de risque permettant de juger d'emblée de la sévérité potentielle de la PR. L'idée serait d'identifier précocement les patients à risque d'évolution structurale rapide pour adapter le suivi et la prise en charge thérapeutique.

L'étude de Fautrel et al. sur la cohorte ESPOIR [35] et celle de Visser et al. [36] sur les données de l'étude BeSt ont ainsi établi que le nombre d'articulations gonflées, le niveau de CRP, la présence d'érosions radiographiques ainsi que la présence d'anti-CCP et de facteurs rhumatoïdes pouvaient être considérés comme des facteurs de risque d'évolutivité de la PR. Mais surtout, en les associant dans une matrice combinée cela permettait d'identifier les patients ayant un risque élevé de progression radiographique rapide.

2.2. Les moyens thérapeutiques:

a. Traitements médicamenteux:

a.1. Traitements symptomatiques:

- Les antalgiques:

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

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment. Il est nécessaire de prescrire ces médicaments en respectant les règles les plus rigoureuses de prescription et les contre-indications.

- Les corticoïdes:

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prédnisone ou ses dérivés est recommandée. Il est impératif d'utiliser, la durée la plus courte et la posologie minimale efficace.

Cependant, des posologies plus importantes s'avèrent parfois nécessaires (per os ou en bolus) en cas de survenue d'une poussée ou en cas de manifestations cliniques extra-articulaires.

Les mesures associées à une corticothérapie générale correspondent aux mesures de toute corticothérapie au long cours.

a.2. Les traitements de fond:

- Les traitements de fond classiques (DMARDs):

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

✓ Méthotrexate :

C'est un médicament antifolate, qui a été prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique à partir des années 1980 et est devenu la pierre angulaire du traitement de la polyarthrite au cours des années 1990. Les recommandations actuelles de l'EULAR et de la SFR considèrent que le méthotrexate doit être débuté dès le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde posé.

Sa dose optimale (au maximum 25 mg une fois par semaine) doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines. En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de la voie orale, un passage à la voie sous-cutanée est conseillé sur la base de données pharmacocinétiques et cliniques. Les examens complémentaires et les vaccinations à réaliser avant l'initiation du traitement sont l'objet de recommandations. Le méthotrexate est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

Les effets secondaires graves sont hématologiques (cytopénies sévères) et plus exceptionnellement pulmonaires (pneumopathie interstitielle), justifiant l'arrêt du traitement.

Ses principaux effets secondaires mineurs sont gastro-intestinaux, buccaux (stomatites), et biologiques (cytopénie légère, cytolyse) et sont en partie prévenus par la prise d'acide folique (dose hebdomadaire maximale de 5 ou 10 mg) et réversibles à la baisse ou l'arrêt du traitement.

✓ Autres traitements DMARDs : [41].

– La sulfasalazine (SLZ) : est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine (molécule active), reliés entre eux par un pont azoïque.

Le mécanisme d'action de cette molécule est mal connu. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires. De plus cette molécule inhibe in vitro l'activité natural killer et diminue le chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie recommandée et celle habituellement utilisée dans la PR est de 2 g/j. Elle est atteinte progressivement par paliers réguliers d'1 cp (cp 500 mg).

La sulfasalazine, comme le méthotrexate, a démontré un effet structural dans la PR en phase d'état. Elle peut être proposée comme traitement de fond à la posologie initiale de 1 g/jour. La posologie est ensuite augmentée par palier hebdomadaire jusqu'à 2 à 3 g/jour.

- Les anti-paludéens de synthèse (APS) : dérivés 4-aminoquinoléines, sont des bases faibles qui altèreraient les fonctions physiologiques à pH acide et qui inhiberaient les divers processus intra-cellulaires (intra-lysosomal en particulier). Ils permettent aussi d'inhiber le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont un effet immunosuppresseur (inhibition sélective de la libération d'IL 1 par les monocytes).

La posologie habituelle est de 2 comprimés par jour pour l'hydroxychloroquine.

- Le leflunomide (LEF) : est un antimétabolite qui permet d'inhiber la synthèse de novo des pyrimidines de façon sélective en bloquant une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase) et par conséquent il inhibe la prolifération lymphocytaire T dans la PR active en bloquant la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire.

La posologie recommandée est de 20 mg/j dans la PR.

- Les biothérapies:

D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, à savoir les cytokines TNF α , l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T.

Leur introduction dans la thérapeutique s'effectue généralement lors d'un échappement thérapeutique aux DMARDs.

Elles sont alors associées au traitement de fond afin d'avoir un effet synergique.

Les biothérapies présentent un effet bénéfique mais elles ne sont pas indemnes d'effets qui doivent être surveillés et prévenus.

✓ Les anti-TNF α :

- L'infliximab : C'est un anticorps chimérique anti-TNF alpha, IgG1 qui a une forte affinité pour le TNFalpha trimérique. Il est recommandé pour la PR de l'utiliser à la posologie de 3mg/kg/8sem iv, en association au MTX.
- En pratique, en cas d'inefficacité, les perfusions peuvent être rapprochées toutes les 6 semaines, et/ou la posologie peut être augmentée à 5mg/kg.
- L'étanercept : C'est une biothérapie, 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 pour la PR est de 25 mg x 2/sem en sous-cutané ou de 50 mg x 1/sem en sous-cutané.
- L'adalimumab est un anticorps IgG1 monoclonal entièrement humain recombinant qui inhibe de façon spécifique le TNF α en bloquant l'interaction entre le TNF α et ses récepteurs, et donc la cascade inflammatoire qui en découle. La posologie recommandée pour la PR est de 40mg/15j en sous-cutanée, en association au MTX. Il est à utilisé en monothérapie et en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/sem en sous-cutané.
- Golimumab (Simponi) : Ce médicament contient un anticorps monoclonal anti-TNF. Il agit en bloquant une protéine qui participe aux réactions inflammatoires, le TNF. Il permet ainsi de diminuer l'inflammation, notamment des articulations. Il est utilisé dans la PR ainsi que dans d'autres pathologies rhumatismales. La posologie est de 50mg une fois par mois, à la même date chaque mois et il doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

✓ Le rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD 20 qui est un récepteur situé à la surface du Lymphocyte B. La liaison du rituximab au CD20 entraîne la destruction des lymphocytes B par la lyse cellulaire, la cytotoxicité est dépendante des anticorps et de l'apoptose.

Il est recommandé d'administrer 2 perfusions de rituximab 1g IV à 15 jours d'intervalle.

L'association au MTX est conseillée

Les perfusions sont précédées de l'administration de 100mg IV de Méthylprednisolone pour diminuer la survenue de réactions aiguës à la perfusion.

Concernant le retraitement, il ya actuellement débat entre deux attitudes : attendre la rechute ou retraiter systématiquement à 6 ou 12 mois. Il est recommandé de retraiter après un intervalle de 16mois maximum.

✓ Le tocilizumab :

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. C'est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique ayant pour cible l'interleukine-6, indiqué dans le traitement de la PR.

✓ Le remsima :

C'est un médicament biosimilaire Coréen approuvé de l'Infliximab, appartient à la famille des anti-TNF α , c'est le premier biosimilaire approuvé en rhumatologie pour son effet comparable à la molécule innovante lors d'un essai clinique.

L'essai clinique ayant entraîné cette approbation avait une bonne méthodologie et une puissance statistique suffisante afin de démontrer les éventuelles différences d'efficacité et de tolérance [37]. Récemment, l'EMA avait fourni une autorisation de mise sur le marché.

Le remsima est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis. Ainsi que dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

❖ Les traitements non médicamenteux:

➤ Traitements physiques:

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

➤ Dispositifs médicaux:

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

2.3. Traitement chirurgical :

La fréquence du recours aux interventions chirurgicales dans le cadre de la PR fait l'objet de peu de publications. L'analyse de 2 cohortes britanniques révèle une baisse de l'incidence de la chirurgie de la PR dans la dernière décennie (1985-1994) avec des taux de chirurgie de la main et du pied en diminution encore entre 1996 et 2011, mais des taux inchangés de pose de prothèses des grosses articulations [38]. Un autre travail montre la moindre fréquence des interventions orthopédiques chez les patients atteints de PR de par la baisse de l'incidence cumulative des chirurgies intermédiaires, mais pas celle d'interventions chirurgicales majeures et/ ou minimales [39]. En Norvège, les taux de chirurgie sont en baisse en particulier les chirurgies de la main et du poignet, avec un déclin significatif des arthroplasties et synovectomies [40].

3. Les recommandations :

3.1. Les recommandations EULAR 2016 : [28] [annexe 8].

a. Les principaux généraux :

- Le traitement des patients atteints de PR doit viser les meilleurs soins et doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue.
- Les décisions de traitement sont basées sur l'activité de la maladie et d'autres facteurs liés au patient, tels que la progression des dommages structuraux, les comorbidités et la sécurité.
- Les rhumatologues sont les spécialistes qui devraient principalement prendre soin des patients atteints de la PR.

- La PR engendre des coûts individuels, médicaux et sociétaux élevés, qui devraient tous être considérés dans sa gestion par le rhumatologue traitant.

b. Les recommandations :

- Le traitement par DMARD doit être commencé dès que le diagnostic de la PR est confirmé.
- Le traitement devrait viser à atteindre une cible de rémission soutenue ou une faible activité de la maladie chez tous les patients.
- La surveillance devrait être fréquente dans les maladies actives (tous les 1 à 3 mois); s'il n'y a pas d'amélioration d'au plus 3 mois après le début du traitement ou la cible n'a pas été atteinte avant 6 mois, la thérapie doit être ajustée.
- MTX doit faire partie de la première ligne de la stratégie de traitement.
- Chez les patients présentant une contre-indication au MTX (ou intolérance précoce), le léflunomide ou la sulfasalazine doivent être considérés comme faisant partie de la (première) stratégie de traitement.
- Les glucocorticoïdes à court terme doivent être pris en compte lors de l'initiation ou de la modification csDMARD, dans les différents schémas posologiques et les différentes voies d'administration, mais ils devraient être réduits aussi rapidement que possible.
- En absence de facteurs de mauvais pronostics, d'autres DMARDs devraient être pris en considération.
- Si la cible de traitement n'est pas atteinte avec la première stratégie DMARDs, et en présence de facteurs de mauvais pronostics, l'ajout d'un DMARDb ou d'une thérapie ciblée devrait être considéré; la pratique actuelle serait de commencer une DMARDb.
- Les DMARDb et la thérapie ciblée doivent être combinés avec un DMARDs; et chez les patients qui ne peuvent pas prendre ces derniers comme

comédication, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et la thérapie ciblée peuvent avoir quelques avantages par rapport à d'autres DMARDb.

- Si un DMARDb ou une thérapie ciblée a échoué, un traitement avec un autre DMARDb ou une autre thérapie ciblée devrait être rajoutée; et si l'anti-TNF a échoué, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un agent d'une mode d'action différente.
- Si un patient est en rémission persistante après avoir réduit la dose des glucocorticoïdes, on peut envisager de réduire aussi la posologie des DMARDb, surtout si ce traitement est combiné avec un DMARDs.
- Si un patient est en rémission persistante, la réduction de la posologie de DMARDs pourrait être prise en considération.

3.2. Les recommandations 2014 de la société marocaine de rhumatologie (SMR) : [41] (Annexe 10)

a. Principes généraux :

- Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients.
- Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR.
- La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel.

b. Recommandations :

- Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.
- L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.

- Le suivi de la maladie 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.
- Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active.
- En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne.
- Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.
- Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible.
- Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé.
- Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF, abatacept ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX. Le choix se fera sur les modalités de remboursement, les comorbidités et le choix des patients.
- En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients

peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action.

- Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.
- En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs.
- En cas de rémission persistante prolongée, il est désormais précisé que la diminution prudente des csDMARDs peut être considérée. Cette décision doit être partagée avec le patient.
- Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements.

Dans notre pratique quotidienne au Maroc et d'après les résultats de notre étude, la biothérapie de premier choix est le Rituximab, vu son coût moins cher par rapport aux autres biothérapies, la fréquence de la réactivation tuberculeuse après la prise des antiTNFalpha ce qui permet de les éviter dans notre pays qui connaît une endémie de la tuberculose ainsi que la possibilité de prescrire le Rituximab en première intention sans passer obligatoirement par un anti-TNF alpha.

VI. Efficacité du traitement de fond :

1. Traitement de fond classique :

Le méthotrexate (MTX) est recommandé et largement utilisé comme le médicament de premier choix dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nouvellement diagnostiquée, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments vu son efficacité et son coût raisonnable et sa tolérance acceptable [42-44].

Son principal mécanisme d'action est de diminuer l'inflammation engendrée par la maladie.

Durant ces dernières années, les études ont prouvé l'importance de démarrer le MTX le plus tôt possible après avoir diagnostiqué la maladie, avec une posologie de 15 mg / semaine par voie orale, en augmentant de 5 mg / mois à 25-30 mg / semaine ou la dose la plus élevée tolérable [42-44-45].

Malgré la réputation d'efficacité élevée du MTX, jusqu'à 75% des patients n'atteignent pas un état de faible activité dans les 3 à 6 mois, voire 12 mois après le début du traitement par MTX en monothérapie à la dose de 25 mg / semaine [42].

Toutefois, la combinaison de MTX avec d'autres DMARDs ou CTC ou la biothérapie a montré une bonne efficacité plus rapide clinique par rapport au MTX seul et la prévention de lésions radiologiques [49, 50, 51].

L'étude CONCERTO [52] a récemment étudié l'efficacité de MTX avec un dosage initial (2,5, 5, 10 ou 20 mg / semaine) d'une part seul et d'autre part en association avec l'adalimumab 40 mg / 2 semaines. Une réponse positive statistiquement significative entre la dose de MTX et le nombre de patients atteignant l'activité ou la rémission de la maladie DAS28 a été trouvée sur 26 semaines. Cependant, chez les patients recevant 10 mg ou 20 mg de MTX par semaine, la proportion ayant atteint une faible activité ou une rémission de la maladie était similaire. La progression radiographique et l'HAQ étaient également similaires dans les 4 groupes posologiques de MTX ce qui signifie que l'augmentation de la posologie ne retentit pas sur l'efficacité.

Une méta-régression de la relation dose-effet de MTX en mono- et en association avec les autres DMARDs, CTC, ou avec la biothérapie a montré que dans aucune stratégie thérapeutique l'augmentation de la dose de MTX n'a eu un effet sur l'efficacité clinico-biologique.

Dans notre série, la dose moyenne de MTX était de 11.85, avec un DeltaDAS28 DE -1.44 et 78% avaient une bonne réponse EULAR et une bonne amélioration du score de Sharp (Tableau XXV).

Tableau XXV: tableau comparatif des différentes études sur le MTX en monothérapie.

Etude	MTX-dose(mg/sem)	N malades	deltaVS	deltaDAS28
CAMERA[46]	7.5	148	-0.37	
CIMESTRA[53]	7.5	80	-0.41	-2.20
BeSt[42]	15	237	-0.45	-1.20
CAMERA-II[54]	30	119	-0.33	-1.23
Notre série	11.85	222	-34.40	-1.44

Concernant nos malades sous MTX+APS, l'efficacité du traitement était remarquable avec un DeltaDAS28 de -2.19 et 91% des malades ont présenté une bonne réponse EULAR et les chiffres ont montré une bonne évolution structurale osseuse selon le score Sharp (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : tableau comparatif des différentes études sur l'association MTX+APS.

Etude	MTX-dose	N malades	deltaVS	deltaDAS28
Proudman et al.[55]	10	139	-0.57	-1.27
Roivainen et al.[56]	15	17	-0.82	-2.83
TEAR[51]	20	132		-1.68
NOTRE SERIE	10	13	-20.42	-2.19

2. Biothérapie :

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique obtenu par génie génétique capable d'induire une diminution sélective du nombre de lymphocytes B. Il a initialement prouvé son efficacité dans différentes maladies hématologiques et est devenu un traitement majeur des lymphomes B non Hodgkiniens [57]. Il a par la suite été développé dans différentes maladies auto-immunes dont la PR dans laquelle il a démontré sa capacité à réduire les symptômes et dégâts articulaires [58]. Son efficacité a été prouvée dans la PR active, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou le cyclophosphamide avec une amélioration significative des symptômes aux semaines 24 et 48 après des cures de deux perfusions [59-60]. Le RTX a reçu l'autorisation de mise sur le marché en 2006 pour le traitement de la PR active, après échec ou contre-indication à au moins un agent anti-TNF alpha.

L'étude Isvy 2012 [61] a montré une amélioration significative de l'activité de la maladie avec une diminution du DAS28 de 2,3 : DAS28 médian à 5,6 [2-8,9] avant la première cure versus 3,3 [1,2-6,8] après la dernière cure ($p < 0,0001$) [56].

Dans notre série, les malades sous RTX ont présenté une bonne réponse EULAR avec un pourcentage de 84%, le DeltaDAS28 était de -3.01.

Tableau XXVII: tableau comparatif des différentes études sur le RTX.

Etude	Dose de MTX associé	N malades	Age en moyenne	FR + en %	Durée maladie en mois	DAS28 initial	DeltaDAS28
IMAGE, 2011 [62]	10	499	48+-13	86	11+-14.4	7.1+-1	-2.92
DANCER, 2006 [63]	15.4	465	51.2	NR	125.8	6.8	-2.54
S.El Rharras [64]	14.7	62	52.5+-11.80	44.5	145	6.43	-2.8
Notre série	12.36	37	46.50+-14.66	73.5	109	6.65	-3.01

NR : non rapporté.

VII. Tolérance du traitement de fond :

Les biothérapies sont actuellement largement utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires, en particulier dans la PR [65,66]. Ces molécules sont efficaces d'après les résultats retrouvés dans le chapitre efficacité, mais elles sont connues pour leurs risques spécifiques, en particulier infectieux [67,68].

La tolérance reste le point d'orgue dans la prescription des biothérapies. Néanmoins, l'ensemble des registres et les données issues de la pharmacovigilance sont toutes concordantes et rassurantes sous réserve d'un emploi mesuré et d'une vigilance accrue. Dans le registre de la British Society for Rheumatology, le suivi prospectif de 12 672 patients traités par la biothérapie (50 026 personnes-années [PA]) et de 3522 patients traités par DMARDs (9836

PA), les taux de mortalité pour 1000 PA après ajustement étaient de 16,3 (14,9–17,8) avec la biothérapie contre 17,9 (13,5–23,6) avec les DMARDs soit un hazard ratio (HR) de 0,86 (0,64–1,16) en faveur de la biothérapie [69].

Comparativement aux DMARDs, les molécules de la biothérapie n'augmentaient pas la mortalité dans ce registre. Dans le registre suédois ARTIS incluant 6322 patients atteints de PR traités par ADA (n = 1609), ETA (n = 2686), INF (n = 2027), avec un taux de suivi de 19 118 PA, le taux de mortalité était de 1,1 pour 100 PA [70]. Après ajustements multiples, aucune différence significative en termes de mortalité n'était observée entre les 3 anti-TNF : INF versus ETA (HR : 1,1 ; IC95 % : 0,7–1,7) ; ADA versus ETA (HR : 1,3 ; IC95 % : 0,9–2,0).

Dans notre série nous avons noté 1 cas de décès au sein des malades sous MTX par embolie pulmonaire alors que le suivi cardiovasculaire était bien assuré versus 2 cas de décès constatés chez les malades sous RTX : un cas d'infarctus de myocarde chez un malade de sexe masculin âgé de 50 ans, et un décès suite à une pneumonie grave.

Dans une autre méta-analyse plus récente portant sur 50 010 patients inclus dans 163 essais pivots (6 mois de recul en moyenne) et 11 954 patients inclus dans les études d'extension (13 mois de recul en moyenne), les comparaisons indirectes des molécules entre elles montraient que la survenue globale d'effets secondaires était similaire quelles que soient les molécules [71].

Globalement, le risque infectieux, et notamment celui des infections sévères, observé dans les registres avec la biothérapie est augmenté même si elles restent rares [72–73]. Le risque d'infection est plus fréquent dans les premiers mois de traitement d'infection et notamment au cours de la première année [73–74].

Ce risque, notamment celui de pneumonie, est accru en cas de traitement anti-TNF associé aux corticoïdes, en cas de maladie fortement active et en cas d'antécédents infectieux [72,75]. À titre d'exemple, chaque augmentation de 0,6 point sur le DAS-28 accroît de 4 % le risque d'infection et de 25% le risque d'infection requérant une hospitalisation [75].

Chez les sujets âgés, les principales infections sévères observées chez 86 039 seniors américains atteints de PR étaient les infections respiratoires, les infections cutanées, et les infections

zostériennes [76]. Toutefois, le risque infectieux était moins élevé avec les biothérapies (OR : 1,60 ; IC95 % : 1,19-2,15) qu'avec le MTX à posologie > 10 mg/semaine (OR : 2,97 ; IC95 % : 1,90-4,64) [75].

Les données de méta-analyses ont montré un accroissement du risque d'infection sévère pour les patients atteints de PR traités par agent anti-TNF alpha de 1,5 à 2,5 fois par rapport à ceux traités par (DMARDs). Pour le RTX, une fréquence d'infection sévère entre 1,9 et 5,9 pour 100 PA a été rapporté dans les essais randomisés contrôlés jusqu'à 24 mois.

Certaines études ont montré l'impact du taux de gammaglobulines et la survenue d'infections sévères chez les malades sous traitement de fond classique par conséquent il a été classé comme un facteur prédictif de survenue d'infections [61].

Dans notre série, nous avons noté aussi la survenue d'infections sévères à type des pneumonies sévères chez un de nos patients sous biothérapie contre 7 malades sous DMARDs à type de pneumonies sévères, abcès sous-hépatique, sepsis sur matériel d'ostéosynthèse.

Les patients atteints de PR ont un risque accru de développer des cancers solides, notamment bronchique (ratio d'incidence standardisé [SIR] : 2,39 ; IC95 % : 1,75-3,19), et des lymphomes hodgkinien (SIR : 12,82 ; IC95 % : 4,16-29,92) ou non hodgkinien (SIR : 3,12 ; IC95 % : 1,79-5,07) par rapport à la population générale.

Une méta-analyse des registres et des études observationnelles prospectives, publiée en 2011, ne montrait pas d'augmentation du risque de tumeur solide, y compris les lymphomes (RR : 1,11 ; IC95 % : 0,7-1,51), avec les biothérapies à l'exception des cancers de la peau (RR : 1,45 ; IC95 % : 1,15-1,76) et des mélanomes (RR : 1,79 ; IC95 % : 0,92-2,67). À partir de plusieurs registres Medicare américains, Haynes et al. ont évalué le risque de survenue de cancers après exposition aux biothérapies comparativement aux DMARDs chez 29 555 patients atteints de PR (13 102 PA). L'incidence des cancers solides et des cancers de la peau, à l'exception des mélanomes, n'était pas augmentée chez les patients exposés aux biothérapies (médiane d'exposition : 1,5 ans) comparativement aux patients traités par DMARDs seuls médiane d'exposition : 1,4 ans) [75].

Les patients atteints de PR ont un risque plus élevé de développer un lymphome [6], en particulier les patients avec une maladie très active [76-77] et Le génome d'EBV est retrouvé dans 15 à 40 % des lymphomes chez les patients atteints de PR [78,79].

Dans notre série, aucun malade sous biothérapie n'a présenté un cancer quelque soit solide ou hématologique durant le suivi, par contre 4 malades soit 6.55% ont présenté un lymphome Hodgkinien sous DMARDs précisément le MTX, ces malades ont présenté la particularité d'être tous des femmes, avec une moyenne d'âge de 53.5 ans, 3 avaient le syndrome de Gougerot Sgogren associé et une sérologie rhumatismale et les anti-CCP positifs avec la prise de la corticothérapie par les 4 femmes.

La première hypothèse qu'on peut déduire c'est que les 2 maladies à savoir la PR et le lymphome Hodgkinien ont une physiopathologie commune, il s'agit de l'exposition à Epstein Barr Virus qui peut être impliqué dans la genèse de ces 2 maladies [80]. La 2ème hypothèse est l'immunodépression entraînée par la prise de la corticothérapie et le MTX.

VIII. Le coût de la prise en charge thérapeutique :

Les biothérapies ont considérablement accru les coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Cette discussion a pour but de comparer le cout de prise en charge annuel entre le traitement de fond classique et la biothérapie dans la littérature sans avoir recours à notre étude vue que cette dernière est rétrospective et on n'a pas les données nécessaires pour évaluer l'observance des patients.

Une étude observationnelle de coûts rétrospective a été conduite en région Alsace en exploitant les informations issues de bases de données médico-administratives pour l'année 2012 [81]. Cette étude a pris en compte des données cliniques et démographiques et des coûts directs médicaux et non médicaux en situation réelle, analysés sous la perspective de

l'assurance maladie. Il a été observé 5702 (0,31 %) patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en Alsace, parmi lesquels 1075 (18,85 %) traités par biothérapie.

Les molécules les plus utilisées étaient etanercept et adalimumab, avec 60 % de patients traités par l'une des deux molécules en 2012. Le coût global estimé pour prendre en charge la totalité des patients était de 30,3 millions d'euros et les coûts relatifs aux 18,85% de patients sous biothérapie atteignaient 14,9 millions d'euros (49,2 % du montant total). Les prises en charge en milieu hospitalier, ambulatoire ou mixte allaient de 14 197 à 16 873 euros. Le coût moyen annuel pour prendre en charge les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par infliximab était significativement supérieur à ceux observés avec adalimumab et etanercept : 16 480 contre 14 116 et 14 338 euros, respectivement.

Une étude s'appuie sur une cohorte multicentrique prospective de 813 patients atteints de PR débutante (cohorte ESPOIR) [82]. Un recueil de données est effectué tous les semestres pendant les deux premières années puis tous les ans les deux suivantes. Les consommations de soins (hospitalisations, médicaments, examens médicaux, consultations, transports) et les indicateurs de sévérité de la maladie sont collectés pour chaque période ; tandis que les caractéristiques sociodémographiques des patients le sont à l'inclusion. Le coût total correspond à la somme du coût du traitement de fond et du reste de la prise en charge (HTF). Le coût total moyen annuel est de 3612s. En moyenne le coût HTF représente 49 % de ce montant. Le coût total moyen annuel est de 14 791s pour les « biothérapies précoces », 8477s pour les « biothérapies tardives », 1922s pour le groupe « traitement de fond synthétique » et 998s pour le groupe sans traitement de fond. Les principaux prédicteurs des coûts sont un degré d'incapacité fonctionnelle élevé selon le « Heath Assessment Questionnaire » (HAQ) et l'utilisation de biothérapies. L'utilisation précoce de biothérapies est associée à une augmentation (rate ratio [RR] = 7,22) plus importante du coût total qu'une utilisation tardive (RR = 4,39). Cependant seule la prise tardive de biothérapies (RR = 1,64) fait augmenter le coût HTF.

Une étude a été menée au Maroc traitant le cout annuel des différents médicaments utilisés dans la PR (Tableau XXVIII et XXIX).

Biothérapies en Rhumatologie au Maroc

Prix

DCI	Nom commercial	Forme & Présentation	Prix Public de Vente (*PPV)	Prix Hospitalier (**PH)
Rituximab	Mabthera®	500 mg Solution a diluer pour perfusion1 flacon 50 ml	13737,00	13475,00
Tocilizumab	Actemra®	80 mg Solution à diluer pour perfusion1 flacon 10 ml	1964,00	1686,00
		200 mg Solution à diluer pour perfusion1 flacon 20 ml	4494,00	4172,00
		400 mg Solution à diluer pour perfusion1 flacon 20 ml	8915,00	8710,00
Anakinra	Kineret®	1 boite de 7 injections SC	3138,00	

Tableau XXIX: Tableau récapitulatif des coûts des médicaments utilisés dans la PR au Maroc.

Prix

DCI	Nom commercial	Forme & Présentation	Prix Public de Vente (*PPV)	Prix Hospitalier (**PH)
Infliximab	Remicade®	Poudre pour perfusion1 flacon 20 ml	6340,00	6067,00
Infliximab	Remsima®	Poudre pour perfusion1 flacon 20 ml	4566	
Etanercept	Enbrel®	Solution injectable1 coffret 4 seringues préremplies	5937,00	5653,00
Adalimumab	Humira®	Solution injectable1 boite 2 seringues préremplies	11683,00	11434,00
Golimumab	Simponi®	Solution injectable1 boite 1 seringue préremplie	10386,00	10163,00

IX. Discussion globale :

1. Discussion des résultats :

Il conviendrait de discuter certaines données que nous avons générées concernant Les caractéristiques démographiques des malades sous DMARDs et sous biothérapie ; ainsi que les antécédents et comorbidités, le profil sérologique, la prise de la corticothérapie et les facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR (Tableau XXX).

Le pourcentage des malades dont le lieu de résidence est proche de l'hôpital est plus important chez les malades sous biothérapie (62%), ainsi que le pourcentage des malades qui ont une couverture sociale à savoir le CNOPS, la CNSS ou le RAMED (80%).

Les comorbidités cardio-vasculaires, la tuberculose pulmonaire et le syndrome de Gougerot Sjogren sont plus fréquents chez les malades sous biothérapie que ceux sous DMARDs (6.45%, 3.23% et 35.49% versus 2.32% et 2.31% et 28.85% respectivement).

La présence de thrombose veineuse profonde chez 2 malades sous MTX peut être expliquée par l'hyperhomocystéinémie par carence en acide folique [83].

Tableau XXX: Tableau comparatif des caractéristiques de chaque groupe.

variables	DMARDs	Biothérapie
Age (moyenne)	47.75	46.50
Sexe (prédominance féminine)	85%	92%
Lieu de résidence à proximité de CHU Mohamed VI	45%	62%
Niveau socio-économique :		
- Bas	64.80%	65%
- Moyen	29.70%	20%
- Elevé	5.50%	15%
Couverture sociale :		
- Oui	42.7%	80%
- Non	57.3%	20%
Comorbidités :		
- Gougerot Sjogren	28.85%	35.49%
- Tabac	5.50%	0%
- Tuberculose en cours	2.31%	3.23%
- Diabète	6.71%	0%
- Cardiopathie	1.16%	6.45%
- Hépatite Virale	8.30%	6.45%
- Ostéoporose	16.95%	12.90%
- Rhupus	2.37%	3.23%
- Sclérodemie	0.77%	0%
- Sharp	1.16%	0%
Profil séologique :		
- FR +	75.9%	73.5%
- ANTI-CCP +	71.6%	80%
Prise de la corticothérapie	89%	97%
Facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR	Comorbidités	- Déformations osseuses. - Syndrome inflammatoire positif.

2. Efficacité, tolérance et cout de prise en charge :

Notre objectif était de comparer l'efficacité clinique et structurale de traitement de fond classique et de la biothérapie. Chez les patients sous DMARDs à savoir le MTX seul et le MTX+APS le taux de réponse EULAR était de 78% et 91% respectivement, par rapport aux patients non-répondeurs au traitement de fond seul et qui sont sous biothérapie associée au DMARDs qui présentaient un taux de réponse EULAR de 84% ce qui ne montre pas une différence significative en termes d'efficacité.

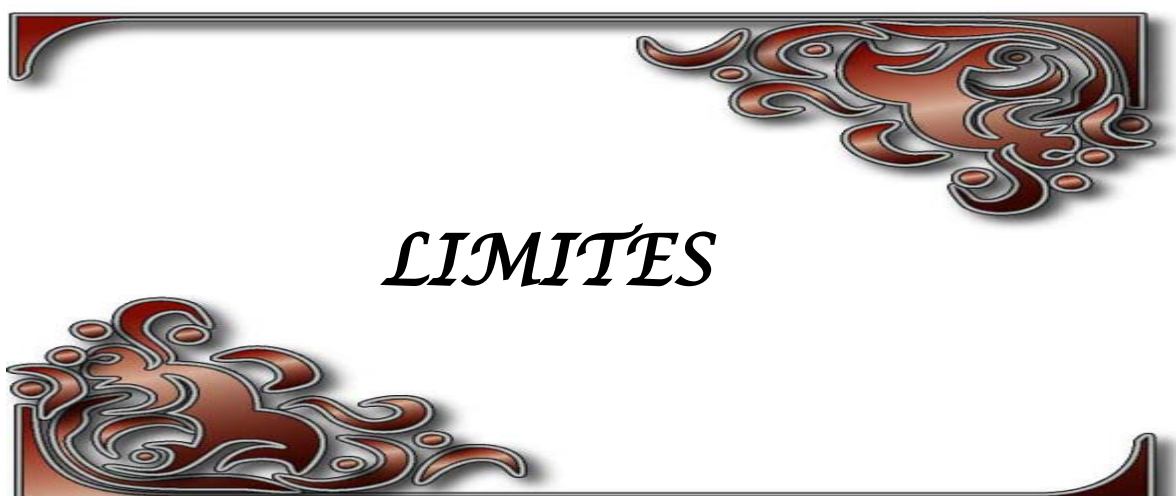
Ainsi, le DeltaDAS28 des malades sous MTX et sous MTX+APS est respectivement de -1.44 et -2.19 et le DeltaDAS28 des malades sous RTX est de -3.01 ce qui ne montre pas une grande différence statistiquement significative.

Quant à la tolérance, le pourcentage des malades sous MTX et MTX+APS qui ont présenté des effets secondaires est de 37.4% et 76.90% respectivement contre 32.4% des malades sous RTX, ce qui montre que le risque des effets est presque identique pour le MTX isolé et le RTX.

Cependant, la tuberculose pulmonaire qui est une maladie très fréquente dans notre contexte a été présente beaucoup plus chez les malades sous RTX (6.66%) que chez les malades sous MTX (1.63%), ainsi que l'arthrite septique et les autres infections sévères sont plus fréquentes chez les malades sous MTX (17.39% et 11.45% respectivement) que chez les malades sous RTX (6.66% pour les 2 effets indésirables).

Le taux de mortalité était très important chez les malades sous biothérapie (n=2/40) rapport aux malades sous DMARDs (n=1/253).

Le cout annuel de la biothérapie est largement plus important que les couts des DMARDs selon la pratique courante et les données de la littérature, et cela englobe le cout du produit, des bilans pré-biothérapie et de surveillance, et des DMARDs s'ils sont associés.



Notre étude a connu plusieurs limites :

- La taille de l'échantillon de chaque classe thérapeutique qui n'est pas similaire quantitativement (253 malades sous DMARDs contre 40 malades sous biothérapies) pourrait retentir sur l'analyse statistique comparative et ainsi nous avons été retrouvé face à l'exclusion de certaines classes thérapeutiques de taille non significative (L'exemple des malades sous trithérapie MTX+APS+SLZ qui n'étaient que 2).
- Nous avons retrouvé que des malades sous RTX et TCZ qui sont connus par leur bonne tolérance par rapport aux autres molécules, ce qui pourrait pencher à défaut la balance « Bonne tolérance » vers le côté de la biothérapie.
- Les données manquantes qui retentissent sur la taille de l'échantillon.
- L'absence de l'évaluation structurale et de la qualité fonctionnelle (HAQ) de tous les malades ; qui rentrent, outre le DAS28 et EULAR, dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.
- Le suivi des malades se fait de manières non standardisées par des médecins de compétences différentes ce qui pourrait retentir sur la psychologie du malade et par conséquence sur l'évaluation des paramètres relatifs à savoir le HAQ, EVA ainsi que l'évaluation du score de Sharp sur les radiographies peut être différente en fonction des compétences du médecin traitant.
- Etant donné que notre étude est rétrospective et nous n'avons pas les données nécessaires pour juger approximativement le cout annuel de la prise en charge pour chaque malade dans son dossier médical, nous étions incapable de comparer les différents types de traitement en se basant sur le cout annuel de chacun, et nous nous sommes contentés des données de la littérature.



RECOMMANDATIONS

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie fréquente et représente toujours un sujet d'actualité vu son poids lourd sur le plan qualité de vie des malades et de la santé publique.

A la lumière de notre étude et de la littérature nous avons tiré quelques recommandations :

- L'impact du diagnostic précoce sur la bonne évolution clinico-biologique et structurale « la fenêtre d'opportunité » nous amène à mettre le point sur la formation des futurs médecins dans ce propos, et la formation continue des médecins généralistes et rhumatologues pour les approcher de l'actualité.
- L'impact du suivi des malades afin d'atteindre la cible thérapeutique prédéfinie avant l'instauration du traitement nous oblige à avoir un bon contact médecin-malade et à mettre en place une stratégie de suivi avec un protocole standardisé pour tous les malades et noter toutes informations sur le dossier médical du malade.
- Assurer le suivi par le même médecin ou un autre médecin de compétences similaire afin d'éviter la surestimation ou la sous estimations des paramètres de suivi du même malade, par exemple le HAQ, EVA, le Sharp...etc.
- Notre population est d'un niveau socio-économique bas à moyen, ce qui retentit que l'accès au soins et la prise en charge optimale, d'où la nécessité de déclarer la PR comme une affection longue durée (ALD) même dans sa forme débutante pour pouvoir profiter d'une prise en charge à 100%.
- La fréquence élevée des comorbidités cardiovasculaires et leurs implications dans la mortalité nous poussent à instaurer un protocole de surveillance cardiovasculaire chez tout malade suivi pour la PR tout traitement confondu.
- En cas d'association de PR avec le syndrome de Sjogren, une surveillance plus rigoureuse est nécessaire du fait du risque surajouté de survenu de lymphome.
- Privilégier les DMARDs qui ont prouvé leur efficacité et leur tolérance comparable aux biothérapies avec un cout largement tolérable et pour le malade et pour la société et les assurances maladies qui commencent à toucher l'impact lourd des produits de la biothérapie sans avoir une différence significative par rapport aux DMARDs.



CONCLUSION

Le traitement de fond de la PR représente la pierre angulaire de la prise en charge de cette pathologie rhumatismale, représenté par les DMARDs et la biothérapie.

La molécule la plus prescrite et est de 1^{ère} intention dans les DMARDs étant le MTX, alors que la molécule la plus fréquemment prescrite en première intention au sein des biothérapies est l'anti-TNF alpha suivi du Rituximab.

Notre étude, qui est de nature comparative, illustre l'efficacité et la tolérance des deux types de traitement de fond ainsi que le cout de la prise en charge.

Les résultats encouragent d'avantage l'utilisation des DMARDs vu leur efficacité et tolérance qui sont comparable à celles de la biothérapie et avec un cout de prise en charge remarquablement diminué par rapport à ces dernières.

Notre étude rejoint l'actualité vu que le sujet actuel est de privilégier les DMARDs à savoir la trithérapie représentée par le méthotrexate le Sulfasalazine et les anti-paludéens de synthèse.

Sur le même courant, les sociétés savantes commencent à commercialiser des biosimilaires de biothérapie pour pouvoir s'échapper du cout énorme de ces dernières qui retentit sur la prise en charge de la PR.



	droite		gauche	
	Oui	Non	Oui	Non
Mains : <ul style="list-style-type: none"> • Dos de chameau • Touche de piano • Coup de vent cubital • Col de signe • Maillet • Boutonnière • Pouce en Z Pieds : <ul style="list-style-type: none"> • Hallux valgus • Quintus varus • Subluxation MTP • Affaissement de la voute plantaire • Valgus de l'arrière pied 				

- Signes extra-articulaires : oui 'nue'

Etat général :	Conservé <input type="checkbox"/> altéré <input type="checkbox"/>
Fièvre	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Sd sec :	xérophtalmie <input type="checkbox"/> xérostomie <input type="checkbox"/>
Cutanés :	Nodule rhumatoïde <input type="checkbox"/> purpura <input type="checkbox"/> nécrose digitale <input type="checkbox"/> ulcères profonds <input type="checkbox"/> autres : ..
ADP :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Localisation :
Cardiaque :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : myocardite : <input type="checkbox"/> Péricardite : <input type="checkbox"/> Autres : ...
Rénale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : amylose <input type="checkbox"/> GN interstitielle <input type="checkbox"/> GEM <input type="checkbox"/> IRC <input type="checkbox"/> autres : ...
Pulmonaire :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Infections pulm <input type="checkbox"/> Pleurésie rhumatoïde <input type="checkbox"/> PID <input type="checkbox"/> Fibrose <input type="checkbox"/> Bronchectasie <input type="checkbox"/> Nodules pulm <input type="checkbox"/> Autres : ...
Ophthalmique :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Episclérite Sclérite Scléromalacie perforante Autres : ...
Hématologique :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Anémie <input type="checkbox"/> Autres : ...
Neurologique :	Oui x Non x type : sd canalaire <input type="checkbox"/> Autres : ...

- Comorbidités : oui non

	Oui	non	Avant / Durant le ttt	
Tabac			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Tbk			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Diabète			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
HTA			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Cardiopathie			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
vascularites			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Ostéopathies : –ostéoporose			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–ostéomalacie			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–autres :			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Néphropathies			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Pneumopathies			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Hépatopathies : – Hépatite Virale			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–Cirrhose biliaire			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
– autres :...			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Hémopathies			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Cancers			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Patho. Digestives : –Gastrites			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–ulcères GD			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
– autres :			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Ophthalmologiques : –cataracte			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–Glaucome			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–autres :..			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Neurologique			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Connectivites : – Sd GS			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–Rhusus			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
–Sd Charpe			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
– autres :...			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>
Autres :..			AVANT <input type="checkbox"/>	DURANT <input type="checkbox"/>

5- Les éléments pronostics :

- Le début aigué de la polyarthrite : OUI NON
- Existence d'atteinte extra-articulaire : OUI NON
- Erosions radiologiques : OUI NON
- Syndrome inflammatoire : CRP ... mg/l VS ... mm/h
- DAS28 : ...
- HAQ : ...
- Facteur rhumatoïde : positif neg Valeur : ...
- Présence de l'anti-CCP: positif neg Valeur : ...
- Terrain génétique : OUI NON
- Réponse au ttt de fond : favorabl e non ACR : ...
- Statut socioéconomique : bon défavorisé
- Sharp érosions : Mains : .../160 Pieds : .../120
- Sharp pincement : Mains : .../120 Pieds : .../48

6- Traitement symptomatique :

Antalgiques	<p>Classe : palier 1 <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Lors des poussées <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> causes d'arrêt : -Gastrite <input type="checkbox"/></p> <p>Palier 2 <input type="checkbox"/> Dose : ... -Hépatite</p> <p>Palier 3 <input type="checkbox"/> Durée de ttt : ... -hemopathie <input type="checkbox"/></p> <p>-Cout <input type="checkbox"/></p> <p>- autres : ...</p>
AINS	<p>Classe : -anti- COX1 <input type="checkbox"/> continu <input type="checkbox"/> Lors des poussées <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> causes d'arrêt : - GI</p> <p>-anti-COX2 <input type="checkbox"/> Dose : ... - Rénale <input type="checkbox"/></p> <p>-non sélectifs <input type="checkbox"/> Durée de ttt : ... - CVx <input type="checkbox"/></p> <p>-Cout <input type="checkbox"/></p> <p>-autres : ...</p>
Corticothérapie	<p>Modalité: -Per os <input type="checkbox"/> posologie : durée : Causes d'arrêt: -infections sévères <input type="checkbox"/></p> <p>-bolus <input type="checkbox"/> posologie : nombre : -Ostéoporose cortisonique <input type="checkbox"/></p> <p>-locale (infiltrations) <input type="checkbox"/> posologie : nombre: -Syndrome de cushing <input type="checkbox"/></p> <p>-diabète cortico-induit <input type="checkbox"/></p> <p>-HTA ou décomp. Cardiaque <input type="checkbox"/></p> <p>Ttt adjuvant : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> -fonte musculaire <input type="checkbox"/></p> <p>-dyslipidémie <input type="checkbox"/></p> <p>Incidents : -C.dépendance <input type="checkbox"/> -préjudice esthétique <input type="checkbox"/></p> <p>-C.résistance <input type="checkbox"/> -cataracte/Glaucome cortico-ind <input type="checkbox"/></p> <p>-rechute <input type="checkbox"/> -C.neuropsychiatriques <input type="checkbox"/></p> <p>- mal dégression <input type="checkbox"/> -Ins.surrénalienne aigue <input type="checkbox"/></p> <p>-Cout <input type="checkbox"/></p> <p>-autres : ...</p>
Synoviorthèse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Orthèses d'ergothérapie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Rééducation	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

7- Traitement chirurgical :

Oui non Lequel :

8- Efficacité sur 12mois:

Molécule	MTX	Sulfasalazine	Leflunomide	APS (Plaquenil)	Association
Posologie					
Début					
Fin					
Efficacité	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :

9- Tolérance de chaque molécule sur 12mois:

Molécule utilisée: ...

Présence d'événements

Absence d'événements

	Tolérance	Délai	Traitement reçu	Traitement arrêté ?	Traitement repris ?
TBK : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Localisation :... - Evolution : -Guérison <input type="checkbox"/> - Rechute <input type="checkbox"/> Complications :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Autres infections:... oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Localisation:... agent pathogène:... nombre d'épisodes:..... sévérité:..... Evolution sous tt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Réaction allergique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Immédiate <input type="checkbox"/> retardée <input type="checkbox"/> Locale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type :... Générale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Diabète : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Evolution sous ttt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- HTA : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Evolution sous ttt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Cardiopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :....			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-vascularites: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :....			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Oculaires : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Uveite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Ostéopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Néphropathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	DFG :... PU24h :... Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Pneumopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Hématologiques : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	NFS: Normale Anomalie Evolution:			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

	Tolérance	Délai	Traitement reçu	Traitement arrêté ?	Traitement repris ?
-Tumeurs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type de :-cancers : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lequel :.... -Hémopathies : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lequel :....			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Affections digestives : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Hépatique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Transaminases: -normales <input type="checkbox"/> -cytolyse <input type="checkbox"/> à ... PAL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> GGT: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> Evolution: -persistance <input type="checkbox"/> -pendant <input type="checkbox"/> -régression <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Dyslipidémies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Cholestérol total: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> HDL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> LDL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> Triglycérides : -normale <input type="checkbox"/> -anormale <input type="checkbox"/> Evolution: :-persistance <input type="checkbox"/> -pendant <input type="checkbox"/> -régression <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-autres incidents : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Lequels : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

10- Le cout annuel :

Dhs/an



	droite		Gauche	
	Oui	Non	Oui	Non
Mains : <ul style="list-style-type: none"> • Dos de chameau • Touche de piano • Coup de vent cubital • Col de signe • Maillet • Boutonnière • Pouce en Z Pieds : <ul style="list-style-type: none"> • Hallux valgus • Quintus varus • Subluxation MTP • Affaissement de la voute plantaire • Valgus de l'arrière pied 				

- Signes extra-articulaires : oui 'nue'

Etat général :	Conservé <input type="checkbox"/> altéré <input type="checkbox"/>
Fièvre	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Sd sec :	xérophtalmie <input type="checkbox"/> xérostomie <input type="checkbox"/>
Cutanés :	Nodule rhumatoïde <input type="checkbox"/> purpura <input type="checkbox"/> nécrose digitale <input type="checkbox"/> ulcères profonds <input type="checkbox"/> autres :..
ADP :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Localisation :
Cardiaque :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : <input type="checkbox"/> myocardite : <input type="checkbox"/> Péricardite : Autres : ...
Rénale :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : amylose <input type="checkbox"/> GN interstitielle <input type="checkbox"/> GEM <input type="checkbox"/> IRC <input type="checkbox"/> autres : ...
Pulmonaire :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Infections pulm <input type="checkbox"/> Pleurésie rhumatoïde <input type="checkbox"/> PID <input type="checkbox"/> Fibrose <input type="checkbox"/> Bronchectasie <input type="checkbox"/> Nodules pulm <input type="checkbox"/> Autres : ...
Ophthalmique :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Episclérite Sclérite Scléromalacie perforante Autres : ...
Hématologique :	Ou <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> type : Anémie <input type="checkbox"/> Autres : ...
Neurologique :	Oui x Non x type : sd canalaire <input type="checkbox"/> Autres : ...

- Comorbidités : oui non

6- Traitement symptomatique :

Antalgiques	Classe : palier 1 <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Lors des poussées <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> causes d'arrêt :- Gastrite <input type="checkbox"/> Palier 2 <input type="checkbox"/> Dose :... -Hépatite <input type="checkbox"/> Palier 3 <input type="checkbox"/> Durée de ttt :... -hemopathie <input type="checkbox"/> -Cout <input type="checkbox"/> - autres : ...
AINS	Classe : -anti- COX1 <input type="checkbox"/> continu <input type="checkbox"/> Lors des poussées <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> causes d'arrêt :- GI <input type="checkbox"/> -anti-COX2 <input type="checkbox"/> Dose :... - Rénale <input type="checkbox"/> -non sélectifs <input type="checkbox"/> Durée de ttt :... - CVx <input type="checkbox"/> -Cout <input type="checkbox"/> -autres :...
Corticothérapie	Modalité : -Per os <input type="checkbox"/> posologie : durée : Causes d'arrêt : -infections sévères <input type="checkbox"/> -bolus <input type="checkbox"/> posologie : nombre : -Ostéoporose cortisonique <input type="checkbox"/> -locale (infiltrations) posologie : nombre : -Syndrome decushing <input type="checkbox"/> -diabète cortico-induit <input type="checkbox"/> -HTA ou décomp. Cardiaque <input type="checkbox"/> Ttt adjuvant : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> - fonte musculaire <input type="checkbox"/> -dyslipidémie <input type="checkbox"/> Incidents : -C.dépendance <input type="checkbox"/> -préjudice esthétique <input type="checkbox"/> -C.résistance <input type="checkbox"/> -cataracte/Glaucome cortico-ind <input type="checkbox"/> -rechute <input type="checkbox"/> -C.neuropsychiatriques <input type="checkbox"/> - mal dégression <input type="checkbox"/> -Ins.surrénalienne aigue <input type="checkbox"/> -Cout <input type="checkbox"/> -autres :...
Synoviorthèse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Orthèses d'ergothérapie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Rééducation	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

7- Traitement chirurgical :

Oui non Lequel :

8- Indications de la biothérapie :

- DAS 28 > 5,5: Oui Non
- Echec du traitement de fond : Oui Non
- Intolérance au traitement de fond : Oui Non
- contre-indication au ttt de fond : Oui Non
- PR corticodependante : Oui Non
- Atteinte structurale : Oui Non Laquelle :...
- Autres :...

9- Bilan pré-biothérapie :

NFS : Normale
Anormale Quelle anomalie :

CRP : Normale
Anormale

Transaminases : Normale
Anormale

EEP : Normale
Anormale Quelle anomalie :

AAN : Positif
Négatif

Anti-DNA natif : Positif
Négatif

Rx thorax : Normale
Anormale Quelle anomalie :

BK crachats : Positif combien :
Négatif combien :

IDR : Positif
Négatif

Sérologies hépatitiques : HVB : Positif Négatif

HVC : Positif Négatif

Sérologie VIH : Positif
Négatif

Foyers infectieux latent : Oui Lequel :...
Non

Prophylaxie anti bacillaire : Oui Non Laquelle :....

Vaccination : Oui Non Laquelle :....

10- Efficacité sur 12mois:

Molécule	Rituximab	Infliximab	Etanercept	adalimumab	tocilizumab	Autres :.....
Posologie						
Début						
Fin						
Efficacité	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :	DAS28 HAQ EVA Sharp RN RM NAD: NAG: VS : CRP :

11- Tolérance de chaque molécule sur 12mois:

Molécule utilisée: ...

Présence d'événements

Absence d'événements

	Tolérance	Délai	Traitement reçu	Traitement arrêté ?	Traitement repris ?
TBK : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Localisation :... - Evolution : -Guérison <input type="checkbox"/> - Rechute <input type="checkbox"/> -Complications :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Autres infections:... oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Localisation:... agent pathogène:... nombred'épisodes:..... sévérité:..... Evolution sous tt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Réaction allergique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Immédiate <input type="checkbox"/> retardée <input type="checkbox"/> Locale :Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type :... Générale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Diabète : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Evolution sous ttt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
- HTA : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-Evolution sous ttt :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Cardiopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-vascularites: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type :...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

	Tolérance	Délai	Traitement reçu	Traitement arrêté ?	Traitement repris ?
-Oculaires : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Uveite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Ostéopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Néphropathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	DFG : ... PU24h : ... Type : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Pneumopathies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Hématologiques : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	NFS: Normale <input type="checkbox"/> Anomalie <input type="checkbox"/> Evolution: ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Tumeurs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type de : -cancers : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lequel : ... -Hémopathies : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lequel : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Affections digestives : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Type : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Hépatique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Transaminases: -normales <input type="checkbox"/> -cytolyse <input type="checkbox"/> à ... PAL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> GGT: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> Evolution: -persistance <input type="checkbox"/> -pendant <input type="checkbox"/> -régression <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-Dyslipidémies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Cholestérol total: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> HDL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> LDL: -normale <input type="checkbox"/> -anomalie <input type="checkbox"/> Triglycérides : -normale <input type="checkbox"/> -anormale <input type="checkbox"/> Evolution: -persistance <input type="checkbox"/> -pendant <input type="checkbox"/> -régression <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
-autres incidents : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Lequels : ...			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

12- Le cout annuel :

Dhs/an

Annexe 2 :

Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde

Critères ACR 1987

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

• **Des critères cliniques:**

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

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

Un critère biologique:

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

Un critère radiologique:

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

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

Annexe 3 :

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

Domaines	Items	Score
A- Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
B- Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles*	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux*	3
C- Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D- Durée d'évolution	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

ACR : American College of Rheumatology ; EULAR : European League Against Rheumatism ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées ; CRP : c-réactive protéine ; VS : vitesse de sédimentation

Le diagnostic de PR est posé si le score est supérieur ou égale à 6/10

Annexe 4 :

Le DAS (Disease Activity Score)

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

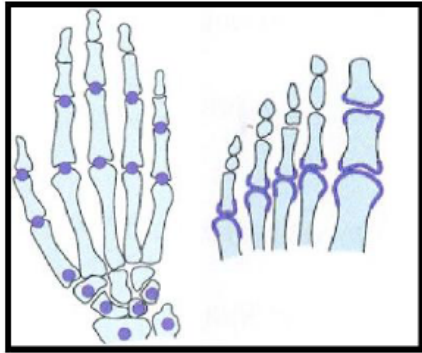
Le calcul du DAS 28, se fait selon la formule suivante: $DAS\ 28 = [0,56 \sqrt{TJC}] + [0,28\sqrt{SJC}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \text{ (appréciation globale de la maladie par le patient)}]$.

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:

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

Annexe 5 :

Le Score de Sharp modifié par Van den Heijde

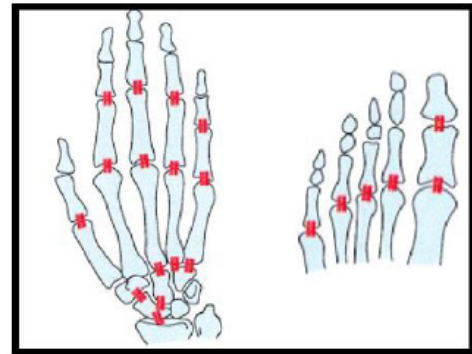


Score d'érosion

16 sites/main x 2 + 6 sites/pied x 2

échelle graduée de 1 en 1 avec une valeur maximale de 5 aux mains et de 10 aux pieds

score maximum : $(5 \times 32) + (10 \times 12) = 280$



Score de pincement de l'interligne

15 sites/main x 2 + 6 sites/pied x 2

échelle graduée de 1 en 1 avec une valeur maximale de 4

score maximum : $4 \times 42 = 168$

Score maximum = 448

Annexe 6 :

Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Définition:

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

Mode d'emploi en pratique:

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

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

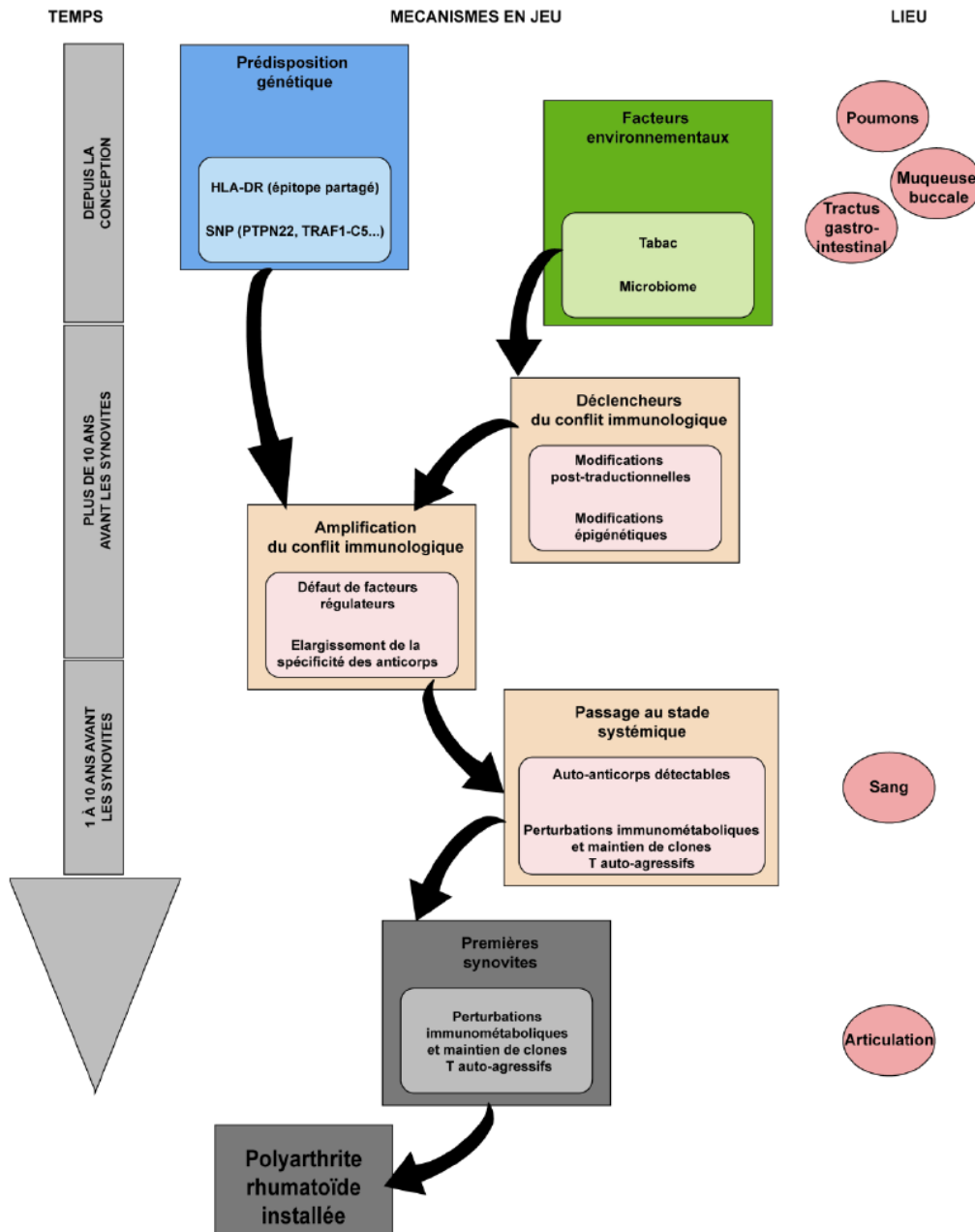
La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable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

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

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

Annexe 7

Organisation temporelle des différents événements impliqués dans le développement de la PR



Annexe 8 :

Les recommandations EULAR 2016

Table 2 The 2016 EULAR updated recommendations	
<i>Overarching principles</i>	
A	Treatment of patients with RA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist
B	Treatment decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues
C	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for patients with RA
D	RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist
<i>Recommendations</i>	
1.	Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made
2.	Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient
3.	Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted
4.	MTX should be part of the first treatment strategy
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered
8.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD* ^{1,2} or a tsDMARD* ³ should be considered; current practice would be to start a bDMARD ⁵
9.	bDMARDs* ^{1,2} and tsDMARDs* ³ should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs
10.	If a bDMARD* or tsDMARD ⁵ has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action
11.	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD
12.	If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered

Annexe 9 :

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

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

Activité de la PR	Score DAS 28
Rémission	DAS 28 < 2.6
Faible ou LDA « low disease activity »	$2.6 \leq \text{DAS 28} < 3.2$
Modérée ou MDA « moderate disease activity »	$3.2 \leq \text{DAS 28} \leq 5.1$
Forte	DAS 28 > 5.1

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

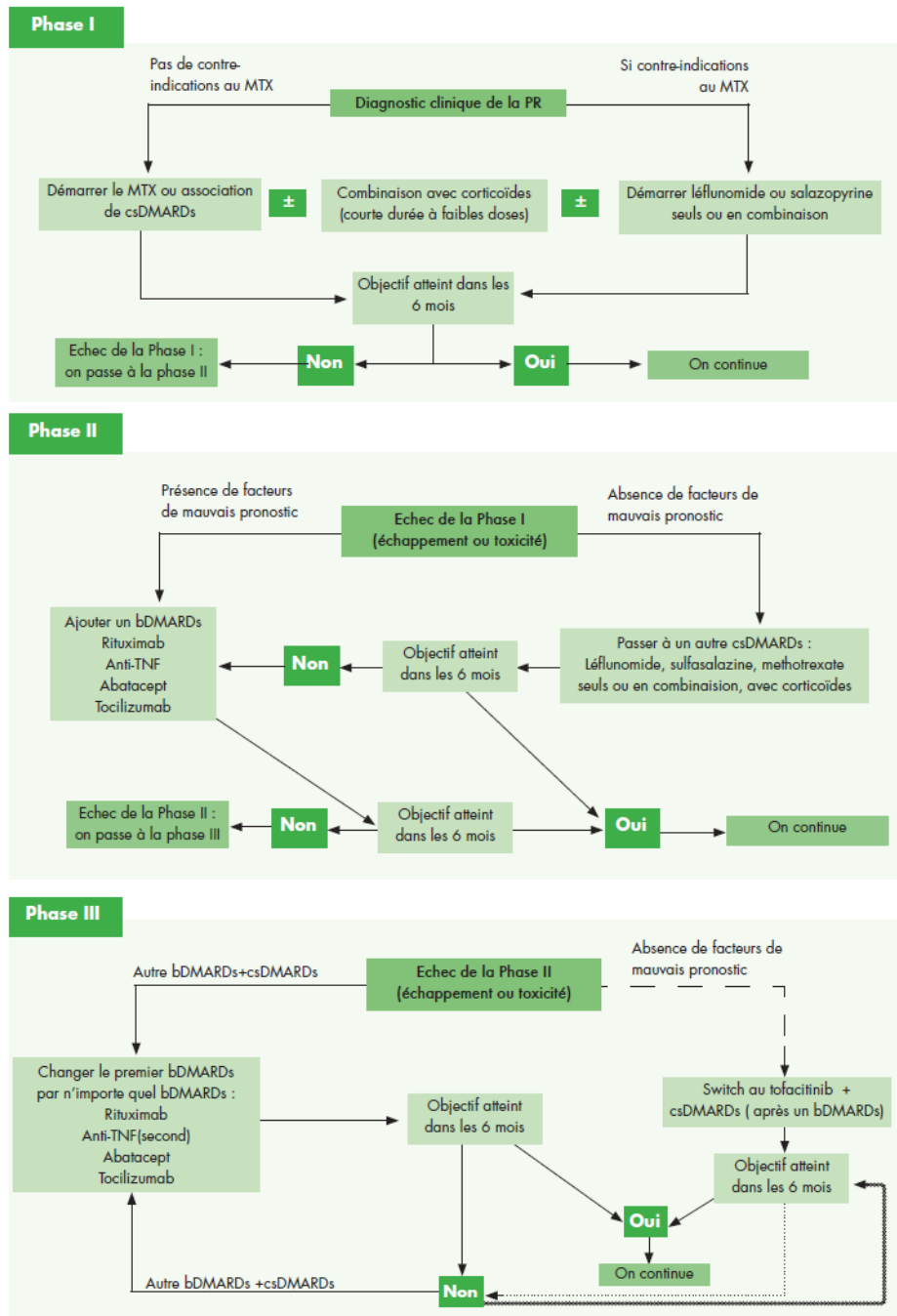
Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28 (delta DAS)		
	> 1.2	$0.6 < \text{delta DAS} \leq 1.2$	≤ 0.6
Faible	bonne	modérée	nulle
Modérée	modérée		
Forte		nulle	

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

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

Annexe 10 :

Les recommandations de la société marocaine de rhumatologie 2014 (Algorithmme)





RESUME

Résumé

La prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde est un sujet qui est toujours d'actualité, étant donné la fréquence de la pathologie, sa complexité physiopathologique et son rôle dans la dégradation de qualité de vie des malades.

Le but de notre étude est de comparer l'efficacité, la tolérance et le coût des Disease-ModifyingAntirheumaticDrugs (*DMARDs*) et des biothérapies chez des malades atteints de Polyarthrite Rhumatoïde.

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative qui s'étend sur une durée de dix ans au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech.

Nous avons retenu au total 293 malades suivis pour une Polyarthrite Rhumatoïde. Deux cent vingt-deux patients étaient traités par le Méthotrexate (*MTX*) seul, 13 par Méthotrexate et Antipaludéens de synthèse (*APS*), 5 par Métotrexate et Sulfasalazine (*SLZ*), 4 par Antipaludéens seuls, 1 sous Leflunomide, 4 sous Sulfasalazine seul, 2 étaient traités par la trithérapie *MTX+APS+SLZ* et enfin 2 malades étaient sous association *SLZ+APS*. Pour les malades sous biothérapies associées aux Disease-ModifyingAntirheumaticDrugs, 37 étaient sous Rituximab et 3 sous Tocilizumab.

Notre étude illustre les effets du traitement de fond sur le plan efficacité et tolérance dans notre population marocaine connue par le niveau socio-économique moyen et de profil épidémiologique différent notamment l'épidémie de la tuberculose.

Nous avons constaté ; que l'efficacité des DMARDs et celle de la biothérapie ne présentent pas une grande différence sur le plan statistique puisque la bonne réponse EULAR et le DeltaDas28 était respectivement de 78% et -1.44 pour le MTX, 91% et -2.19 MTX+APS, 84% et -3.01 pour le RTX.

Les facteurs prédictifs de la non-réponse EULAR chez les patients sous DMARDs sont la présence de comorbidités associées à la PR (OR=0.430 IC=0.205-0.902). Pour les malades sous biothérapie, les facteurs prédictifs de la non-réponse sont les déformations osseuses et le syndrome biologique inflammatoire positif (OR= 0.812 et 0.777 et un IC=0.518-0.871 et 0.067-0.519 respectivement).

Quant à la tolérance, les effets secondaires ont été rencontrés chez 27.47% des malades sous MTX, 46.15% pour MTX+APS, et 40.54% pour RTX.

En conclusion les résultats retenus encouragent davantage l'utilisation des DMARDs en vu leur efficacité et tolérance qui sont comparable à celles de la biothérapie et avec un cout de prise en charge notablement plus faible. Toutefois, la revue de la littérature confortenos recommandations vues que récemment il y a recours à la triple thérapie faite par trois molécules des DMARDs à savoir le MTX+APS+SLZ, et le cout lourd des biothérapies nous amène à la prescription de ces derniers aussi bien que les biosimilaires des biothérapies.

Abstract

The management of rheumatoid arthritis is a topic that is still relevant, given the frequency of the pathology, its physiopathological complexity and its role in the degradation of quality of life of patients.

The aim of our study is to compare the efficacy, safety and cost of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) and biotherapies in patients with Rheumatoid Arthritis.

This retrospective and comparative study spans a ten-year period at the Mohamed VI Hospital-University Center in Marrakech.

We retained a total of 293 patients followed for Rheumatoid Arthritis, 222 patients were treated with methotrexate (*MTX*) alone, 13 with methotrexate and synthetic antimalarials (*APS*), 5 with methotrexate and sulfasalazine (*SLZ*), 4 with antimalarials alone, 1 with leflunomide, and 4 patients treated with sulfasalazine alone. Two patients treated with triple therapy *MTX+APS+SLZ* and 2 patients treated with *SLZ+APS*. For patients under biotherapy associated with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, 37 were on Rituximab and three on Tocilizumab.

Our study illustrates the effects of the treatment in terms of efficacy and safety in our Moroccan population known by the average socioeconomic level and epidemiological profile, including the epidemic of tuberculosis.

We noticed ; that the efficacy of DMARDs and biotherapy have minimal statistical difference (The good EULAR response and DeltaDas28 were respectively 78% and -1.44 for *MTX*, 91% and -2.19 *MTX + APS*, 84% and -3.01 for the *RTX*).

The predictive factors of EULAR No-response in DMARD patients are the presence of comorbidities associated with RA (OR = 0.430 IC = 0.205–0.902). For patients on biotherapy, the predictors of No-response are bone deformities and the positive inflammatory biological syndrome (OR = 0.812 and 0.777 and one IC = 0.518–0.871 and 0.067–0.519 respectively).

As for tolerance, side effects were found in 27.47% of patients on MTX, 46.15% on MTX + APS, and 40.54% on RTX.

In conclusion, the results obtained further encourage the use of DMARDs in view of their efficacy and safety, which are comparable to those of biotherapy and with a significantly lower cost of care. However, the review of the literature supports our recommendations since recently there is recourse to triple therapy with three DMARDs namely MTX + APS + SLZ, and the heavy cost of biotherapies leads us to prefer use of the latter, as well as the biosimilars of biotherapies.

ملخص

يعتبر علاج التهاب المفاصل الروماتويدي من المواضيع الأكثر اهتماما على مدى العقود، نظرا لكثرة المرضى المصابين بهذا المرض، والتعقيد الفيزيولوجي ودوره في تدهور النشاط اليومي للمرضى.

الهدف من دراستنا هو مقارنة فعالية ودرجة سلامة الأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم (DMARDs) والأدوية البيوعلاجية وتكلفة المرض لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي.

هذه دراسة بأثر رجعي تمتد على مدى عشر سنوات في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش.

اهتمت الدراسة بمائتين وثلاثة وتسعون مريضا مصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي. تم علاج 222

مريضا مع الميثوتريكسيت (MTX)، 13 مع الميثوتريكسيت والمضادة للملاريا الاصطناعية (APS)، 5 مع

الميثوتريكسيت وسولفاسالازين (SLZ)، 4 مع الأدوية المضادة للملاريا وحدها، 1 مع لفونوميدي

(Leflunomide)، 4 مرضى تعالجو بسولفاسالازين (SLZ) و تم علاج 2 بالعلاج الثلاثي

MTX+APS+SLZ و اثنان بـ SLZ+APS. اما بالنسبة للعلاج الحيوي المرتبط بالأدوية المعدلة المضادة

للروماتيزم (DMARDs)، 37 يتعالجون بالريتوكسيمات (Rituximab) و 3 على توسيليزوماب .

(Tocilizumab)

توضح دراستنا كيفية تعبير هذه الأدوية في مجتمعنا المغربي - على مستوى الفعالية ودرجة السلامة-

المعروفة بالمستوى الاقتصادي المتوسط ومختلف الوبائيات مثلا وباء السل.

وجدنا أن فعالية الأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم (DMARDs) والعلاج البيوحيوي لا تحدث فرقا إحصائيا كبيرا (الرد الجيد ل تقييم EULAR وDeltaDas28 على التوالي هو 78% و-1.44 ل MTX و91% و2.19 - MTX+APS، و84% 3.01 - بالنسبة ل Rituximab).

العوامل التنبؤية من عدم استجابة EULAR لدى المرضى المعالجون ب DMARDs هي وجود أمراض مصاحبة (نسبة الأرجحية OR = 0.430 تصنيف الثقة IC = 0.205-0.902). أما بالنسبة للعلاج الحيوي، فالمؤشرات التنبؤية من عدم استجابة EULAR هي تشوهات العظام والمتلازمة البيولوجية الالتهابية الإيجابية (نسبة الأرجحية OR = 0.812 و0.777 وتصنيف الثقة IC = 0.518-0.871 و0.067-0.519 على التوالي).

أما بالنسبة لسلامة الأدوية، فقد وجدت الآثار الجانبية بنسبة 27.47% لدى المرضى المعالجون بالميتوكتسيت (MTX) ، 46.15% بالنسبة للميثوتريكسيت والمضادة للملاريا الاصطناعية (APS) و 40.54% بالنسبة للريتوكسيمات (RTX).

في الختام، إن النتائج المطروحة تشجع استخدام الأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم (DMARDs) نظرا لفعاليتها وسلامتها المماثلين لفعالية وسلامة العلاج البيوحيوي وبتكلفة علاجية أقل بكثير. تمكننا نتائج المقالات المراجعة من تقوية صحة وفعالية توصياتنا منذ الأونة الأخيرة وذلك باللجوء إلى العلاج الثلاثي الذي يتجلى في ثلاث جزيئات من الأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم (DMARDs) وهي MTX + APS + SLZ، والتكلفة الثقيلة للعلاجات الحيوية تقودنا إلى التفكير في تفضيل ال DMARDs. وكذلك الأدوية البيوحيوية المشابهة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet M.E**
La Polyarthrite Rhumatoïde: une physiopathologie mieux connue?
Revue du Rhumatisme Monographies. 2017 ; 84(4) :311–317.
2. **Dieude P, Cornelis F.**
Genetic basis of rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine. 2005;72(6):520–6.
3. **Firestein GS, McInnes IB.**
Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis.
Immunity. 2017;46(2):183–96.
4. **Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, et al.**
DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins.
Nat Genet. 2009;41(2):240–5.
5. **Holoshitz J.**
The rheumatoid arthritis HLA–DRB1 shared epitope.
Curr Opin Rheumatol. 2010;22(3):293–8.
6. **Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al.**
Five aminoacids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis.
Nat Genet. 2012;44(3):291–6.
7. **Law SC, Street S, Yu CH, Capini C, Ramnouruth S, Nel HJ, et al.**
T-cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA–DRB1 shared epitope alleles.
Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R118.
8. **Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L.**
Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis.
Annual Review Immunology. 2008;26:651–75.
9. **Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al.**
Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke.
Ann Rheum Dis. 2011;70(3):508–11.

10. **Lundstrom E, Kallberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L.**
Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti–citrullinated protein antibody–positive rheumatoid arthritis: all alleles are important.
Arthritis Rheum. 2009;60(6):1597–603.
11. **Liu X, Zeng B, Zhang J, Li W, Mou F, Wang H, et al.**
Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice.
Sci Rep. 2016;6:30594.
12. **Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al.**
Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha–enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 2010;62(9):2662–72.
13. **Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al.**
Aggregatibacter actinomycetemcomitans–induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis.
Sci Transl Med. 2016;8(369):369ra176.
14. **Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al.**
Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis.
Elife. 2013;2:e01202.
15. **Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi–Roodsaz S, Ockinger J, Kullberg S, et al.**
The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity.
Microbiome. 2016;4(1):60
16. **Ruysen–Witrand A, van Steenbergen HW, van Heemst J, Gourraud PA, Nigon D, Lukas C, et al.**
A new classification of HLA–DRB1 alleles based on acid–base properties of the amino acids located at positions 13, 70 and 71: impact on ACPA status or structural progression, and meta–analysis on 1235 patients with rheumatoid from two cohorts (ESPOIR and EAC cohort).
RMD Open. 2015;1(1):e000099.
17. **Tan EM, Smolen JS.**
Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor.
J Exp Med. 2016;213(10):1937–50.

18. **Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al.**
Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss.
Ann Rheum Dis. 2016; 75(4):721–9.
19. **Yang Z, Fujii H, Mohan SV, Goronzy JJ, Weyand CM.**
Phosphofructokinase deficiency impairs ATP generation, autophagy, and redox balance in rheumatoid arthritis T cells.
J Exp Med. 2013;210(10):2119–34.
20. **O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J.**
A guide to immunometabolism for immunologists.
Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553–65.
21. **Yang Z, Shen Y, Oishi H, Matteson EL, Tian L, Goronzy JJ, et al.**
Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis.
SciTransl Med. 2016;8(331):331ra38.
22. **Cécile Gaujoux-Viala**
Evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis
Service de rhumatologie, CHU de Nîmes. 2017.
23. **Gaujoux-Viala C.**
C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate in estimating the 28-joint disease activity score.
J Rheumatol. 2013;40:1785–7.
24. **Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al.**
Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score.
Arthritis Res Ther. 2005;7:R796–806.
25. **Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y.**
RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories.
J Rheumatol 2008;35:2136–47.

26. **Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward**
A multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format.
Arthritis Rheum 1999;42:2220-30.
27. **Pincus T, Richardson B, Strand V, Bergman MJ.**
Relative efficiencies of the 7 rheumatoid arthritis Core Data Set measures to distinguish active from control treatments in 9 comparisons from clinical trials of 5 agents.
Clin Exp Rheumatol 2014;32:S47-54.
28. **Smolen, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.
Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977.
29. **Raza K.**
The Michael Mason prize: Early rheumatoid arthritis--The window narrows.
Rheumatol Oxford 2010;49:406-10.
30. **Boers M.**
Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 2003;48:1771-4.
31. **Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P.**
Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis.
Arthritis Rheum 2006;55:864-72.
32. **Gremese E, Salaffi F, Bosello SL.**
Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study.
Ann Rheum Dis 2013;72:858-62.
33. **Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al.**
Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies.
Am J Med 2001;111:446-51.

34. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.
Ann Rheum Dis 2013;69:964-75.
35. **Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X.**
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 Res Ther 2012;14:R249.
36. **Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Roodman CD, Seys PE, Kerstens PJ, et al.**
A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study.
Ann Rheum Dis 2010;69:1333-7.
37. **Scheinberg MA, Azevedo VF.**
Biosimilars in rheumatology: perspective and concerns.
Rheumatology 2013, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket210> [Epub ahead of print].
38. **Minichiello E, Semerano L, Boissier MC.**
Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review.
Joint Bone Spine. 2016;83(6):625-630.
39. **Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, Macgregor AJ, Dixey J, Kiely P, et al.**
Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged : results from two UK inception cohorts. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1081-9.
40. **Nystad TW, Fenstad AM, Furnes O, Havelin LI, Skrederstuen AK, Fevang BT .**
Reduction in orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis : a Norwegian register-based study.
Scand J Rheumatol. 2015 ;25:1-7.
41. **El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, Allali F, Bahiri R, Benbouazza K, et al.**
Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014.
Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13.

42. **Goekoop–Ruiterman YP, de Vries–Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, 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 Rheum 52; 3381–90, 2005.
43. **Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ,**
Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open–label strategy trial).
Ann RheumDis 66; 1443–9,2007.
44. **de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al.**
Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial.
Ann Rheum Dis 72; 72–8,2013.
45. **den UD, ter WM, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al.**
A non–inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA–light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks.
Ann Rheum Dis 73; 1071–8.
46. **Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al.**
Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD–naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator–initiated study.
Ann Rheum Dis 72; 844–50,2013.
47. **Horslev–Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al.**
Adalimumab added to a treat–to–target strategy with methotrexate and intra–articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigatorinitiated, randomised, double–blind, parallel–group, placebo–controlled trial.
Ann Rheum Dis 73; 654–61, 2014.
48. **O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK, Moreland LW; TEAR Trial Investigators.**
Validation of the methotrexate–first strategy in patients with early, poor–prognosis rheumatoid arthritis: results from a two–year randomized, double–blind trial.
Arthritis Rheum 65; 1985–94,2010.

49. **Lisbona MP, Maymó J, Solano A et al.**
Comparative Assessment of Methotrexate and Leflunomide by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Early Rheumatoid Arthritis.
Ann.Rheum.Dis. 71(Suppl 3), 603. 2012. *Abstract*.
50. **Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P.**
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.
ArthritisRheum 54; 1401-9,2010.
51. **Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al.**
Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial.
Ann Intern Med 156; 329-39,2012.
52. **Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al.**
Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use.
Ann Rheum Dis. 2015 Jan;74(1):89-95
53. **Roivainen A, Hautaniemi S, Mottonen T**
Correlation of 18F-FDG PET/CT assessments with disease activity and markers of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis following the initiation of combination therapy with triple oral antirheumatic drugs.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Feb;40(3):403-10
54. **Murawski N, Pfreundschuh M.**
New drugs for aggressive B-cell and T-cell lymphomas.
Lancet Oncol 2010;11:1074-85.
55. **Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X.**
Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine 2008;75:526-32.
56. **Assous N, Gossec L, Dieudé P.**
Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice.
J Rheumatol 2008;35:31-4.

57. **Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T.**
Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunit and Rituximab (AIR) registry.
Arthritis Rheum 2010;62:2625–32
58. **Isvy A, Meunie M, Gobeaux–Chenevier C, Maury E, Wipff J, Job–Deslandre C, et al.**
Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde: expérience monocentrique du suivi au long cours des concentrations sériques de gammaglobulines et de la survenue d'infection, 2012.
Revue de Rhumatisme Volume 79, Issue 4, July 2012, Pages 312–316
59. **Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K, et al.**
Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial.
Ann Rheum Dis 2009;68:797–804.
60. **Emery P, Fleischmann R, Filipowicz–Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, 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 Rheum 2006;54:1390–400.
61. **Saraux A, Combe B, Blin P, Bregman B, Chartier M, Durieux–Mehlman S, et al.**
Survey of the therapeutic management of rheumatoid arthritis in France: the OPALE study.
Clin Exp Rheumatol 2010;28:325–32 [Epub 2010 Jun 23].
62. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.
Ann Rheum Dis 2010;69:964–75 [Epub 2010 May 5].
63. **Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al.**
Adverse effects of biologics: a network meta–analysis and Cochrane overview.
Cochrane Database Syst Rev 2011;2:CD008794.
64. **El Rharras S, NIAMANE R**
Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, Service de rhumatologie CHU Mohamed VI Marrakech, 2014.
65. **Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez–Almazor ME, Buchbinder R, Lopez–Olivo MA, et al.**
Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews.
Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD007848.

66. **Lunt M, Watson KD, Dixon WG,**
British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Symmons DP, Hyrich KL, et al. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.
Arthritis Rheum 2010;62:3145-53.
67. **Simard JF, Neovius M, Askling J, ARTIS Study Group.**
Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: drug-specific comparisons in the Swedish Biologics Register.
Arthritis Rheum 2012;64:3502-10.
68. **Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al**
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview.
Cochrane Database Syst Rev 2011;2:CD008794.
69. **Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al.**
Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry.
Ann Rheum Dis 2010;69:380-6.
70. **Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al.**
Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly.
Rheumatology (Oxford) 2011;50:124-31.
71. **Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M, et al.**
Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents.
Arthritis Rheum 2013;52:3403-12.
72. **Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al.**
High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2011;70:785-91.
73. **Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al.**
Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:353-61.

74. **Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al.**
Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population.
Rheumatology (Oxford) 2013;52:91-8.
75. **Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al.**
Tumor necrosis factor inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases.
Arthritis Rheum 2013;65:48-58.
76. **Baecklund E, Sundström C, Ekblom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, et al.**
Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma.
Arthritis Rheum 2003;48:1543-50.
77. **Baecklund E, Smedby KE, Sutton L-A, Askling J, Rosenquist R.**
Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders - What are the driving forces?
Semin Cancer Biol 2014;24:61-70.
78. **Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, et al.**
Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France.
Blood 2002;99:3909-15.
79. **Kojima M, Itoh H, Hirabayashi K, Igarashi S, Tamaki Y, Murayama K, et al.**
Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases.
Pathol Res Pract 2006;202:679-85.
80. **Balandraud N, Roudier J.**
Virus d'Epstein-Barr et polyarthrite rhumatoïde,
Revue du Rhumatisme, 2017.
81. **Velten M, Michel B**
Master « Santé Publique et Environnement » - Spécialité « Épidémiologie, Recherche Clinique, Évaluation » - Université de Nancy, 2013-2014.France.
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 63 (2015) 54-57

82. **G. Haour , S. Lucier , K. Chevreul , I. Durand-Zaleski , F. Guillemin , B. Fautrel**
Évaluation des coûts directs sur quatre ans de la polyarthrite rhumatoïde débutante : impact du délai d'initiation des biothérapies. Analyse économique de la cohorte étude et suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (ESPOIR).
Revue d'épidémiologie et de Sante Publique 62S (2014).
83. **FZ. El Mangad, M. Ghazi, H. Qacif, M. Zyani, R. Niamane.**
Rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis : the role of hyperhomocysteinemia.
Rev Mar Rhum 2013; 25: 45-7

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 001

سنة 2018

**علاج التهاب المفاصل الروماتويدي:
مقارنة بين الأدوية البيوعلاجية
والأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/01/05
من طرف

السيد ياسين شوقي

المزداد في 11 مارس 1990 بالعطاوية

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب المفاصل الروماتويدي - الأدوية المعدلة المضادة للروماتيزم - البيوعلاجية - الفعالية -
السلامة - التكلفة

اللجنة

الرئيس	السيد	ر. نعمان
المشرف	السيدة	أستاذ في أمراض الروماتيزم أ. بلخو
الحكام	السيد	أستاذة مبرزة في أمراض الروماتيزم م. زياني
	السيد	أستاذ مبرز في الطب الباطني ر. شفيق
		أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل