



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

Année 2018

Thèse N° 140

# Les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde: Profils d'efficacité et de tolérance.

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2018

PAR

Mlle. Ghita EL BAROUDI

Née Le 14 Décembre 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES

Polyarthrite rhumatoïde - Biothérapie - Rituximab -  
Anti-TNF $\alpha$  - Efficacité - Tolérance

---

JURY

Mme. I. EL BOUCHTI

Professeur de Rhumatologie

PRESIDENTE

Mr. R. NIAMANE

Professeur de Rhumatologie

RAPPORTEUR

Mr. M. ZYANI

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mme. M. EL GHAZI

Professeur agrégée de Rhumatologie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا

إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





# *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.*

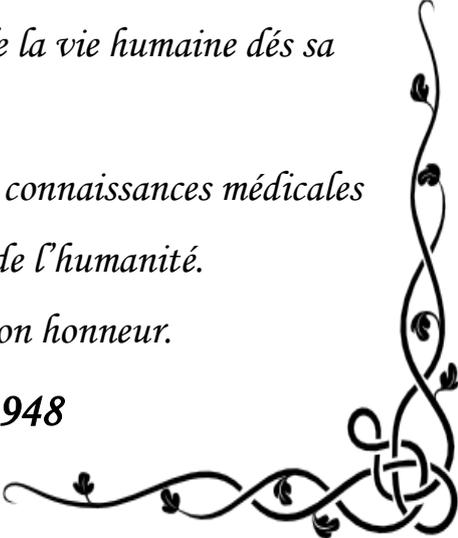
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*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.*

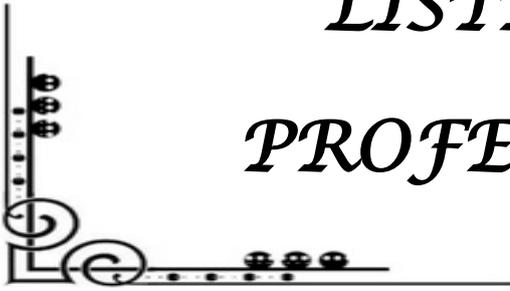
*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES*

*PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUY 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	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
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
BENELKHAÏAT 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
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### 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	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
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 péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie

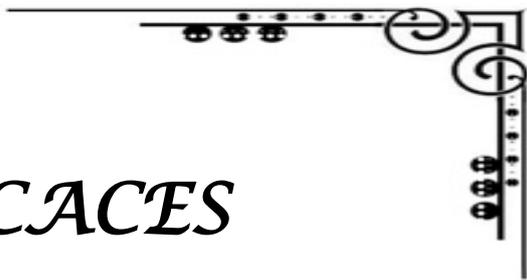
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
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	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
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
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018**



*DÉDICACES*



## *Je dédie cette thèse à ...*

### *TOUT 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 devenue.*

*Louange et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.*

### *A ma très chère mère Mme. JIDDI Bahija*

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens  
envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de  
L'honnêteté, la gentillesse, la serviabilité et la simplicité.*

*Que Dieu, le tout puissant, te protège et t'assure  
une bonne santé et une longue vie.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes  
sacrifices que tu t'es imposée afin d'assurer mon bien être.*

### *A mon très cher père Mr. EL BAROUDI Najib*

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

*Ce travail est le fruit de tes efforts et énormes sacrifices  
que tu as consenti pour mon éducation et ma formation.  
J'espère de tout mon coeur qu'en ce jour tu es fier de moi.*

*Que Dieu te garde et te procure une longue vie.*

***A mon cher frère Taïeb***

*Je remercie Dieu, le clément, de m'avoir offert un frère comme toi.*

*Je te remercie pour tous les conseils que tu m'as donnés  
pour me faciliter mon parcours.*

*Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements  
ce travail n'aurait vu le jour.*

*Je ne peux être que fière d'être ta sœur.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.*

***A Ma Chère et adorable cousine Laïla***

*En témoignage de mon affection, ma profonde tendresse et  
reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et  
que Dieu, le tout puissant, te protège toi et ton mari Ayoub.*

***Aux familles EL BAROUDI et JIDDI***

*Petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de  
mon affection.*

***A la mémoire de mes amis: Abdelkarim et Hamza***

*Puissent vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous  
couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mes très chères amies Zainab, Khaoula, Sara, Jihane et Basma*

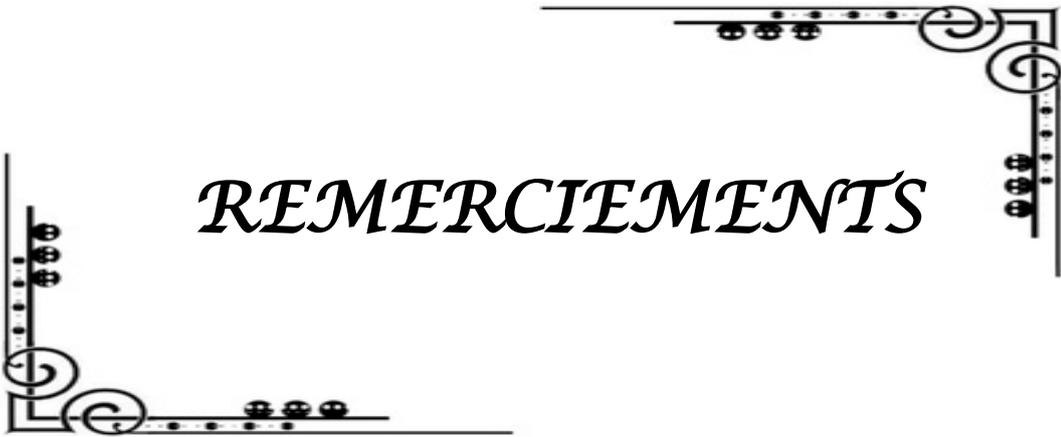
*Vous êtes pour moi plus que des amies ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments d'amitié que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleures.*

*A mes amis et collègues: Kaoutar, Jihane, Mehdi, Imane, Nezha, Mariam, Yasmina et Kossay*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous une 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 partagé.*

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

***A TOUS LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM !***



*REMERCIEMENTS*

*A notre maître et présidente du jury,*

*Madame IMANE EL BOUCHTI,*

*Chef du service de Rhumatologie (CHU MED VI),*

*Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté avec tant de spontanéité la  
présidence de cette thèse.*

*Vos connaissances et votre rigueur sont un modèle pour tous les  
étudiants.*

*Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de notre profond  
respect et l'expression de nos sentiments les plus distingués.*

*A notre maître et rapporteur de thèse,*

*Monsieur RADOUANE NIAMANE,*

*Chef du service de Rhumatologie (HMA)*

*J'ai eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et  
vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont  
énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma  
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et mon profond  
respect.*

*A notre maître et juge de thèse,  
Monsieur MOHAMMED ZYANI,  
Chef du service de Médecine interne (HMA)*

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

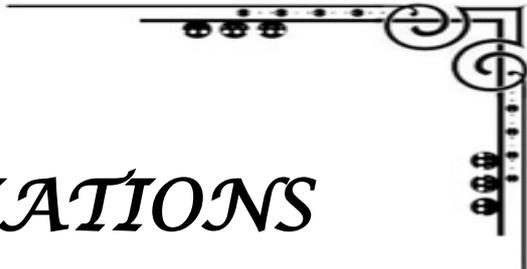
*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de  
cette thèse.*

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

*A mon Maître et juge de thèse,  
Madame MIRIEME EL GHAZI,  
Professeuse agrégée de Rhumatologie (HMA)*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. La qualité de  
votre enseignement et votre sens intellectuel font de vous un maître  
exemplaire. Je vous remercie et vous prie d'accepter l'assurance de mon  
profond respect.*

*A tout le personnel médical et paramédical du service de Rhumatologie  
HMA.*



*ABBREVIATIONS*



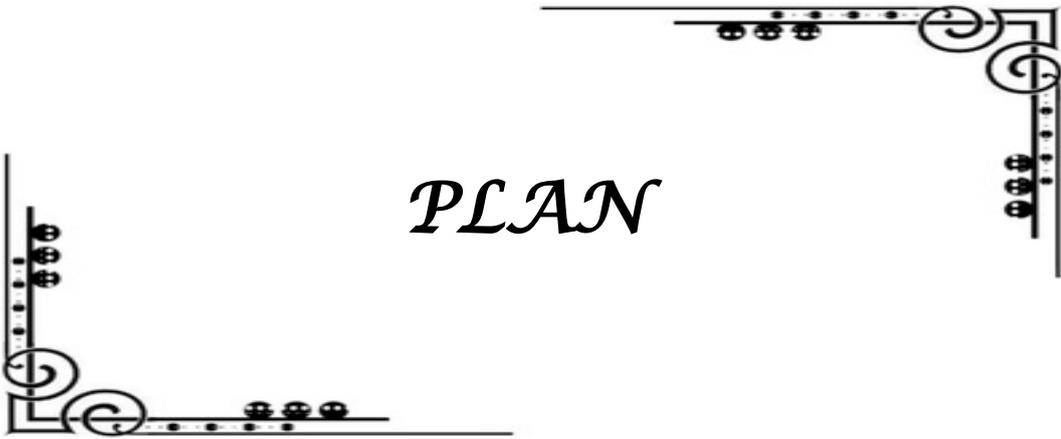
## Liste des abréviations

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ACR</b>	: American college of rheumatology
<b>Anti-CCP ou ACPA</b>	: Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.
<b>ADA</b>	: Adalimumab
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>AINS</b>	: Anti inflammatoire non stéroïdien
<b>ANSM</b>	: Agence nationale de sécurité du médicament
<b>APS</b>	: Antipaludéens de synthèse
<b>BAAR</b>	: Bacille acido-alcool résistant
<b>BAV</b>	: Bloc auriculo ventriculaire
<b>BK</b>	: Bacilles de Koch
<b>CD4</b>	: Cluster de différenciation 4
<b>CDAI</b>	: Clinical disease activity index
<b>CI</b>	: Contre indication
<b>Ciclosp</b>	: Ciclosporine
<b>Cp</b>	: Comprimé
<b>CPA</b>	: Cellule présentatrice d'antigène
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CTLA</b>	: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen
<b>DAS 28</b>	: Disease activity score
<b>DDB</b>	: Dilatation des bronches
<b>DH</b>	: Dirham
<b>DM</b>	: Déverouillage Matinal
<b>DMARDs</b>	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
<b>bDMARDs</b>	: biological DMARDs
<b>bsDMARDs</b>	: biosimilar DMARDs

<b>csDMARDs</b>	: conventional synthetic DMARDs
<b>nbDMARD</b>	: non biological DMARDs
<b>ETN</b>	: Etanercept
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>EVA</b>	: Echelle Visuelle Analogique
<b>FR</b>	: Facteur Rhumatoïde
<b>G</b>	: Gramme
<b>HAQ</b>	: Health Assessment Questionnaire
<b>HLA</b>	: Human Leukoctyte Antigen
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>http</b>	: Hypertension portale
<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>IDR</b>	: Intra Dermo Réaction
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>INF</b>	: Infliximab
<b>IPP</b>	: Inter-phalangienne proximale
<b>Kg</b>	: Kilogramme
<b>LDA</b>	: Low disease activity
<b>LEF</b>	: Leflunomide
<b>LOCF</b>	: Last Observation Carried Forward
<b>M-CSF</b>	: Macrophage Colony-Stimulating Factor
<b>MAPK</b>	: Mitogen-activated protein kinases
<b>MCP</b>	: Métacarpo-phalangienne
<b>MDA</b>	: Moderate disease activity
<b>Mg</b>	: Milligramme
<b>MMP</b>	: Métalloprotéases matricielles

<b>MTP</b>	: Métatarso-phalangienne
<b>MTX</b>	: Méthotrexate
<b>NAD</b>	: Nombre d'articulations douloureuses
<b>NAG</b>	: Nombre d'articulations gonflées
<b>NASH</b>	: Hépatite Stéatosique Non Alcoolique
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear factor-kappa B
<b>NFS</b>	: Numeration formule sanguine
<b>OPG</b>	: ostéoprotégérine
<b>PI</b>	: Phosphoinositide
<b>PR</b>	: Polyarthrite Rhumatoïde
<b>Rank</b>	: Receptor Activator of Nfkb
<b>Rankl</b>	: Receptor Activator of Nfkb Ligand
<b>RN</b>	: Réveil Nocturne
<b>RTX</b>	: Rituximab
<b>SC</b>	: Sous-cutanée
<b>SDAI</b>	: Simplified disease activity index
<b>SLZ</b>	: Sulfasalazine
<b>SMR</b>	: Société Marocaine de Rhumatologie
<b>TA</b>	: Tension artérielle
<b>TCZ</b>	: Tocilizimab
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Factor
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>UI</b>	: Unités internationales
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VS</b>	: Vitesse de Sédimentation

*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type d'étude.....	5
1. But de l'étude.....	5
2. Critères d'inclusion.....	5
3. Critères d'exclusion.....	5
II. Considérations éthiques.....	5
III. Méthodologie.....	6
1. Recueil des données.....	6
2. Analyse des données.....	7
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>9</b>
I. Caractéristiques globales.....	10
1. Répartition selon le sexe.....	10
2. Répartition selon l'âge.....	10
II. Caractéristiques de la PR.....	11
1. Ancienneté, délai du diagnostic et délai de prise en charge.....	11
2. Atteinte articulaire.....	12
3. Atteinte extra-articulaire.....	14
4. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR.....	15
5. Evaluation des paramètres biologiques d'activité de la maladie.....	17
6. Evaluation de l'atteinte structurale.....	19
7. Evaluation du retentissement fonctionnel par l'indice HAQ.....	19
8. Facteurs pronostiques.....	19
III. Étude des comorbidités.....	20
IV. Les thérapeutiques instaurées avant biothérapie.....	22
1. traitements symptomatiques.....	22
2. Traitements de fond classiques.....	23
V. Indications de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique.....	24
1. Indications de la biothérapie.....	24
2. Bilan pré biothérapie.....	25
VI. Etude de l'efficacité des biologiques.....	26
1. Efficacité du Rituximab.....	27
2. Efficacité des Anti-TNF $\alpha$ .....	34
VII. Etude de la tolérance des biothérapies.....	41
1. Tolérance du Rituximab.....	41
2. Tolérance des anti-TNF $\alpha$ .....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
I. Présentation de la polyarthrite rhumatoïde.....	45
1. Définition.....	45
2. Epidémiologie.....	47

3. Physiopathologie.....	47
4. Clinique .....	50
5. Diagnostic.....	52
6. Critères d'évaluation.....	53
II. Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde .....	56
1. Les moyens thérapeutiques.....	56
2. Les recommandations .....	61
III. Efficacité des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde.....	65
1. Efficacité du Rituximab .....	65
2. Efficacité des anti-TNF $\alpha$ .....	70
IV. Tolérance des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde.....	77
1. Tolérance du Rituximab.....	83
2. Tolérance des anti-TNF $\alpha$ .....	85
<b>LIMITES.....</b>	<b>89</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>95</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>119</b>

The page features four decorative corner ornaments, one in each corner. Each ornament consists of a vertical line on the left and a horizontal line on the top, meeting at a right angle. The lines are adorned with small circles and dots. At the corner, there are stylized scroll-like flourishes. The word "INTRODUCTION" is centered in the middle of the page.

# *INTRODUCTION*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) correspond à une inflammation chronique et destructrice de la membrane synoviale entraînant des douleurs, gonflements et déformations des articulations. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, elle s'accompagne parfois de manifestations systémiques, pouvant devenir ainsi très invalidante et condamner le malade à l'handicap, voire même mettre en jeu son pronostic vital.

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale et prédomine chez la femme. Elle constitue un véritable problème de santé publique.

Le diagnostic de PR est parfois difficile et repose sur la confrontation de manifestations cliniques et de tests biologiques. Une fois le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde soulevé, un traitement de fond doit être prescrit le plus tôt possible. Le Méthotrexate reste le traitement de référence à utiliser en première intention, mais d'autres traitements de fond peuvent être utilisés comme l'Hydroxychloroquine, le Léflunomide ou la Sulfasalazine.

La prise en charge thérapeutique de la PR a connu de profonds changements au cours de ces dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition de nouveaux médicaments plus performants et à l'élaboration de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux.

Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie ont permis de proposer des traitements plus ciblés. La cible choisie peut être une protéine circulant dans le sang, telle que le TNF-alpha, ou bien des protéines présentes à la surface des cellules et servant de récepteur à des cytokines ou des cellules impliquées dans la genèse de la maladie.

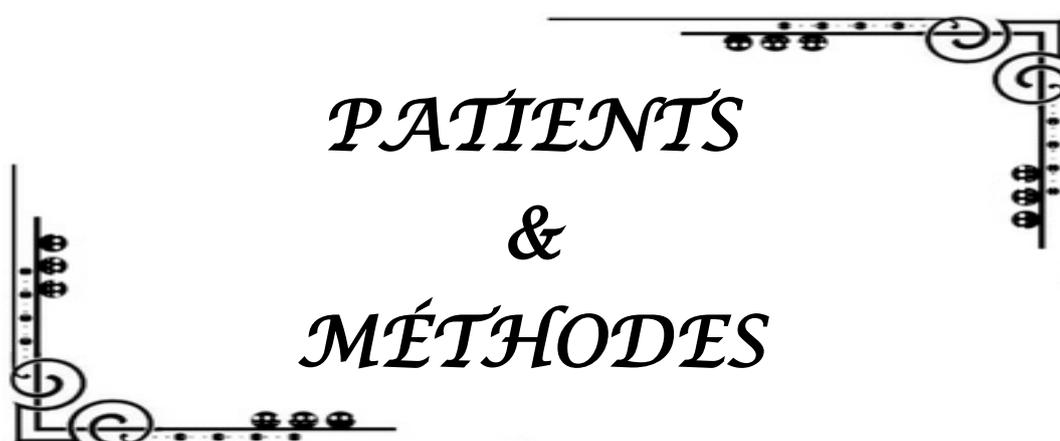
Au Maroc, six molécules sont disponibles: les inhibiteurs du TNF alpha (Infliximab, Golimumab, Etanercept et Adalimumab), l'anticorps monoclonal anti CD20 chimérique (Rituximab) et les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Tocilizumab) et l'inhibiteur de l'IL1 (Anakinra).

Mais si ces médicaments transforment la vie des patients, ils ne sont pas sans effets indésirables. Les essais cliniques et l'expérience pratique ont montré qu'une proportion non négligeable de patients ne répond pas à ces traitements ou échappe après un succès initial. Ajouté à cela, les effets secondaires rapportés avec ces produits notamment la résurgence de la tuberculose, particulièrement menaçante dans un pays d'endémie comme le notre.

Pour toutes ces raisons, la détermination des profils d'efficacité et de tolérance des biothérapies chez les malades atteints de PR serait la première étape qui permettra d'améliorer la qualité de prise en charge thérapeutique de ces patients.

Ainsi, on a réalisé cette étude rétrospective incluant tous les cas de polyarthrite rhumatoïde traités entre 2000 et 2016 au service de Rhumatologie à l'hôpital militaire Avicenne ayant bénéficié d'un traitement par biothérapie.

L'objectif de notre travail est d'étudier chez ces patients les profils d'efficacité et de tolérance des biothérapies.



*PATIENTS*  
&  
*MÉTHODES*

## **I. Type d'étude:**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de type transversale portant sur 49 dossiers de malades souffrant de PR et ayant bénéficié d'un traitement par biothérapie, recueillis dans le service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre l'année 2000 et 2016.

### **1. But de l'étude :**

L'objectif de notre travail est d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité et la tolérance des biothérapies chez des patients atteints de PR.

### **2. Critères d'inclusion :**

Patients suivis pour PR au service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech et qui ont bénéficié d'un traitement par biologique. Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères de l'ACR 1987 pour les PR anciennes et établies et les critères ACR/EULAR 2012 pour les PR débutantes et précoces (annexe 1)

### **3. Critères d'exclusion :**

Patients atteints d'autres rhumatismes inflammatoires ou métaboliques et les connectivites.

Trois dossiers furent exclus pour données insuffisantes.

Dix patients perdus de vue étaient éliminés de l'analyse d'efficacité et de tolérance.

## **II. Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

### **III. Méthodologie :**

#### **1. Recueil des données :**

Le recueil des données relatives aux patients a été réalisé à partir des dossiers médicaux archivés. A l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte 6 rubriques (annexe 2).

La fiche précisait les données socio-démographiques de la population étudiée, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution post thérapeutique.

##### **1.1. Les données démographiques et cliniques des patients :**

Identité, âge, sexe, numéro de téléphone, les antécédents médicaux (diabète, HTA, cardiopathie et maladie auto-immune), le tabagisme, année de début de la maladie, le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), EVA douleur du malade, déverrouillage matinal (DM), réveils nocturnes (NR), manifestations extraarticulaires.

##### **1.2. Evaluation de la maladie avant le début de la biothérapie par:**

- L'évaluation de l'activité initiale de la maladie par le score DAS 28 (annexe 3).
- Le syndrome inflammatoire biologique, représenté par la VS et la CRP.
- Le bilan immunologique : facteur rhumatoïde et les ACPA.
- L'atteinte structurale reflétée par le score de Sharp modifié de Van der Heijde (annexe 4).
- Le degré d'handicap socio-professionnel et la qualité de vie traduits par l'indice fonctionnel HAQ (annexe 5).

##### **1.3. Analyse des traitements reçus avant toute biothérapie:**

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

**1.4. Etude des indications de la biothérapie :**

**1.5. Étude de l'efficacité:**

Vu la nature rétrospective du travail, l'évolution sous traitement de l'indice de Sharp et de l'indice fonctionnel HAQ n'ont été relevés que chez un nombre restreint de malades. Nous nous sommes donc focalisés pour évaluer l'efficacité à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois sur :

- L'évolution des paramètres cliniques et biologiques (NAD, NAG, VS, CRP).
- L'évolution du DAS28.
- Le delta DAS28 ( $\Delta$ DAS28) qui correspond à la différence entre le DAS28 initial avant instauration de la biothérapie et le DAS28 à l'instant t (3 mois, 6 mois et 12 mois).
- La réponse EULAR au traitement (annexe 6).

**1.6. Étude de la tolérance:**

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par biothérapie et on les a classés selon l'agent responsable, leur délai de survenu et leur gravité.

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

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

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

**2. Analyse des données :**

La saisie et l'étude statistique ont été faites sur Microsoft Excel 2007.

A partir des différents paramètres saisis, la réponse EULAR a été calculée dans trois périodes : à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois.

**2.1. Les 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 :

**a. Lorsque le DAS 28 initial manquait:**

Si l'un des composants du DAS 28 initial manquait, le dossier était exclu.

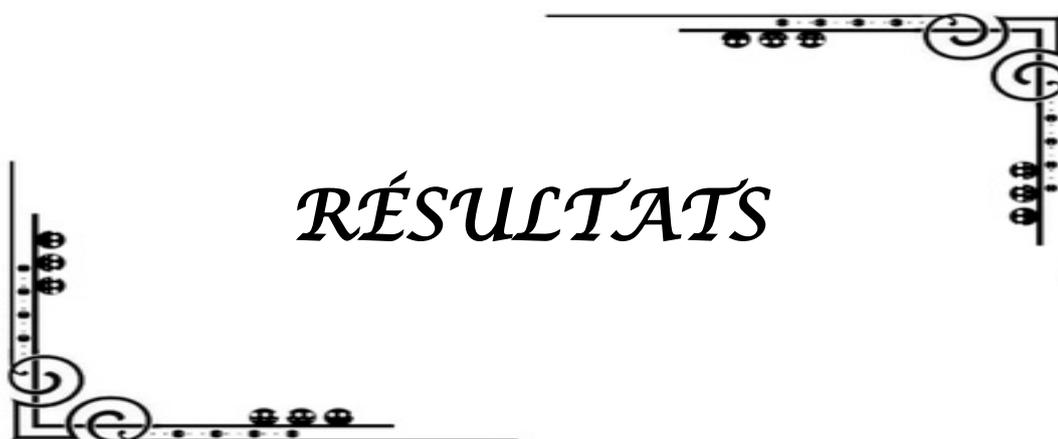
Si l'EVA douleur initiale, était le seul composant manquant du DAS 28 initial, elle était considérée comme égale à sa valeur maximale (100 mm).

**b. Lorsque le DAS 28 du suivi manquait:**

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 spécifiait pas l'activité de la maladie, nous avons adopté l'analyse LOCF ou « Last Observation Carried Forward » qui consiste à la projection de la variable précédente.

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a vertical line with a series of small circles and a horizontal line with a series of small circles, meeting at a corner with a stylized scrollwork design.

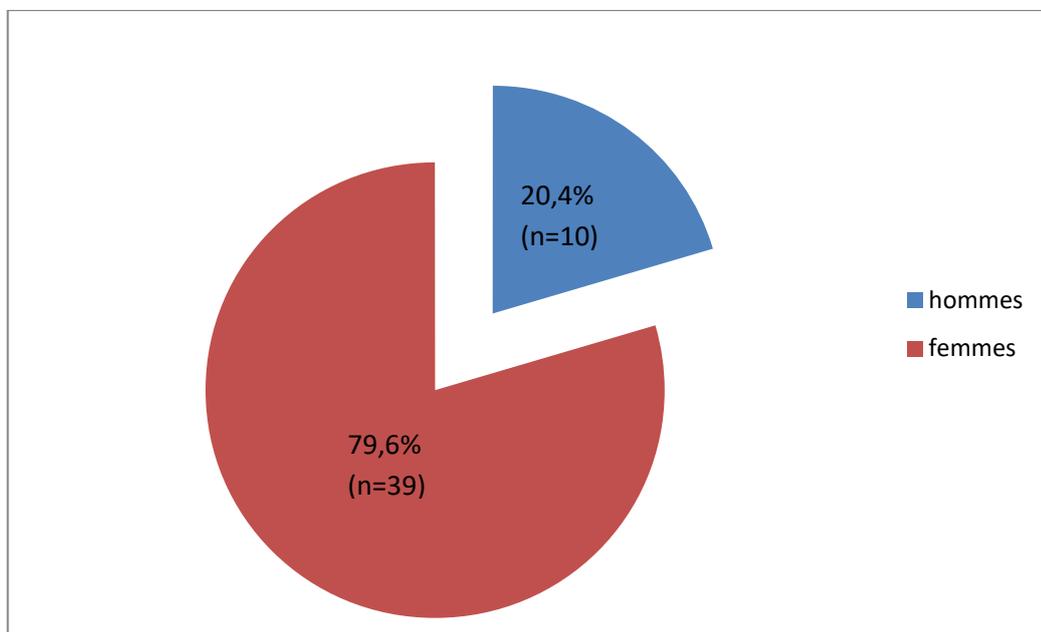
# *RÉSULTATS*

## I. Caractéristiques globales :

Dans notre étude on a inclus 49 personnes présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR/EULAR 2010 et ayant été traitées par biothérapie.

### 1. Répartition selon le sexe :

Les 49 cas concernaient 39 femmes (79,6%) et 10 hommes (20,4%) soit un sexe-ratio de 3,9 (figure1).



**Figure 1: Répartition des patients selon le sexe. N=49**

### 2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge était de  $46.7 \pm 11,06$  ans avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans. 57,1% des patients avaient un âge entre 50 et 69 ans (figure 2).

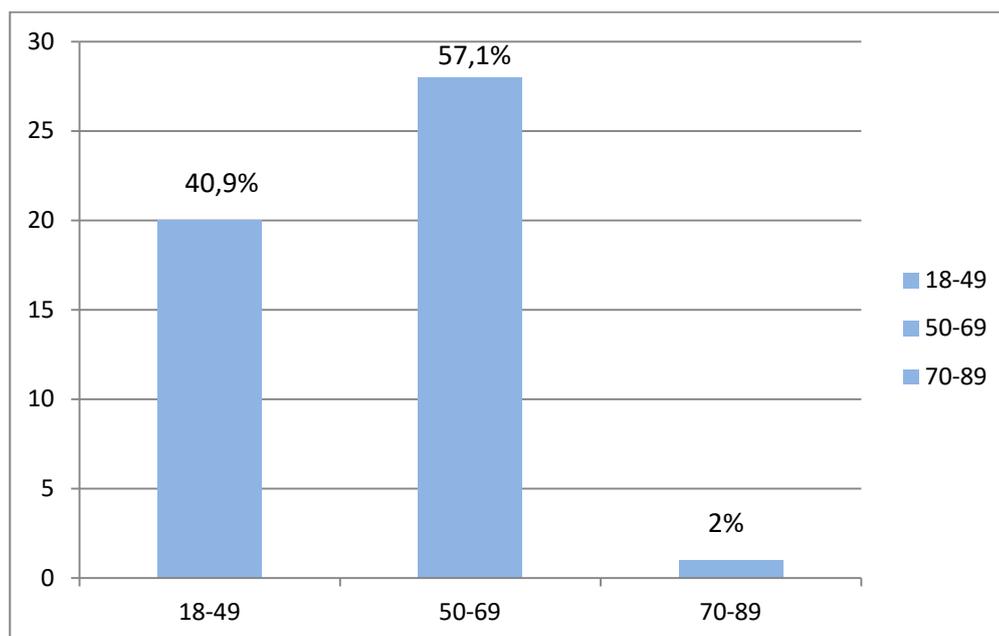


Figure 2: Répartition des patients étudiés selon les tranches d'âge. N=49

## II. Caractéristiques de la PR:

### 1. Ancienneté, délai du diagnostic et délai de prise en charge:

La durée moyenne d'évolution de la PR était de  $14 \pm 8,2$  ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 36 ans. La majorité des patients (65,8 %) avaient une PR ancienne de plus de 10 ans (figure 3).

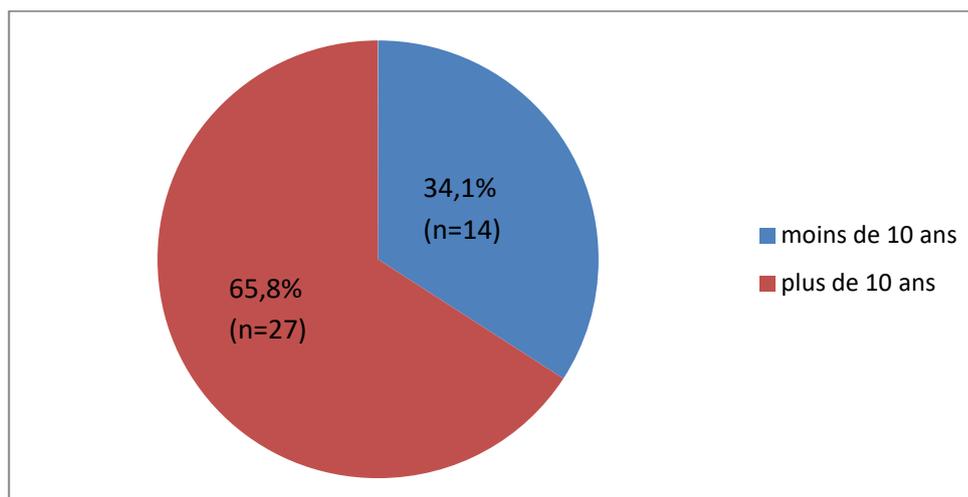
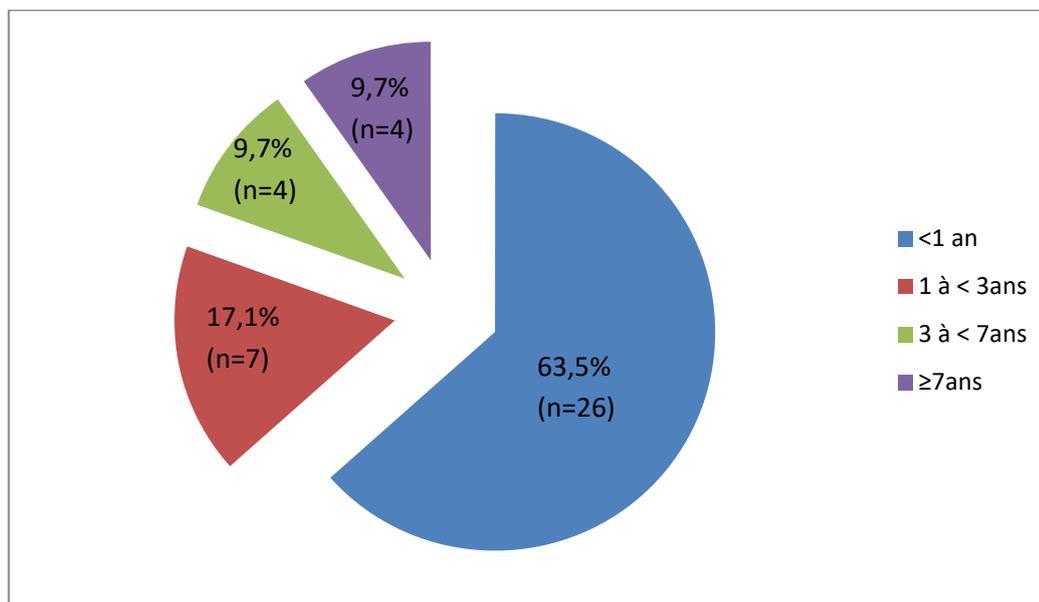


Figure 3: Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR (n=41).

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était chez la plupart des patients (63,5%) inférieur à une année (figure 4).

Le délai diagnostique moyen était de  $4,1 \pm 2,95$  ans et des extrêmes allant de 0 mois jusqu'à 15ans.



**Figure 4:** Répartition des malades selon le délai diagnostique de la maladie (n=41)

Le délai moyen de prise en charge était de 1,7 mois  $\pm$  1,8 mois avec des extrêmes allant de 0 mois à 10 ans.

## 2. Atteinte articulaire:

### 2.1. Topographie de l'atteinte articulaire:

De façon globale, l'atteinte était poly-articulaire symétrique intéressant les membres supérieurs chez 49 patients particulièrement aux petites et moyennes articulations (poignets et MCP). L'atteinte des membres inférieurs prédominait aux genoux à 97,7 % (tableau I).

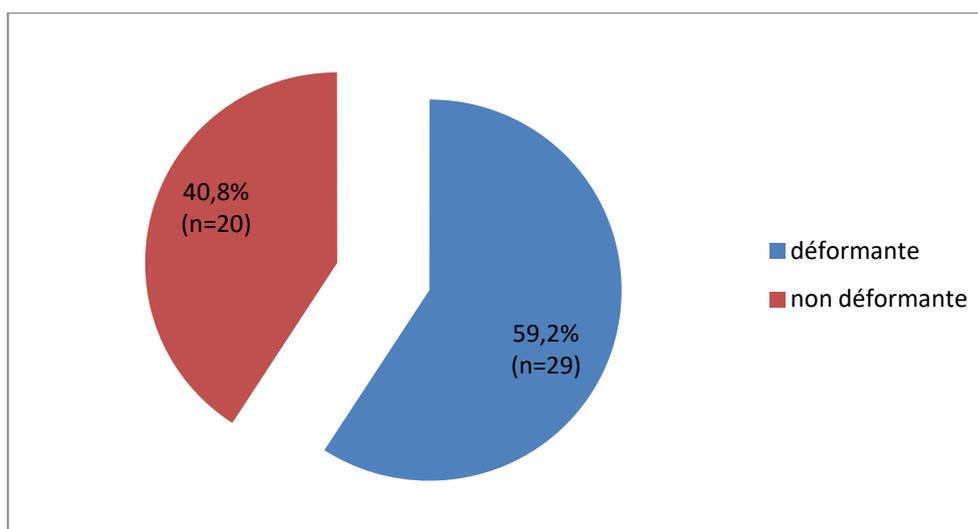
**Tableau I: Etude de la topographie de l'atteinte articulaire (N=49).**

Topographie de l'atteinte articulaire	Nombre de patients	% de patients
Membres supérieurs	49	100 %
Epaules	37	75,5 %
Coudes	36	73,5 %
Poignets	40	81,6 %
MCP	42	85,7 %
IPP	38	77,5 %
Membres inférieurs	45	91,8 %
Hanches	20	44,4 %
Genoux	44	97,7 %
Chevilles	37	82,2 %
MTP	37	82,2 %

**2.2. Etude des déformations articulaires:**

Dans cette série, 59,2% des patients recrutés avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge (figure 5). Les déformations les plus fréquemment constatées étaient :

- Le coup de vent cubital (15,4%) et l'aspect en boutonnière (15,4%) au niveau des membres supérieurs.
- Les pieds plats triangulaires (13,2%) et l'hallux valgus (12,1%) aux membres inférieurs (tableau II).



**Figure 5: Répartition des malades selon les déformations (N=49).**

**Tableau III : Etude des déformations articulaires.**

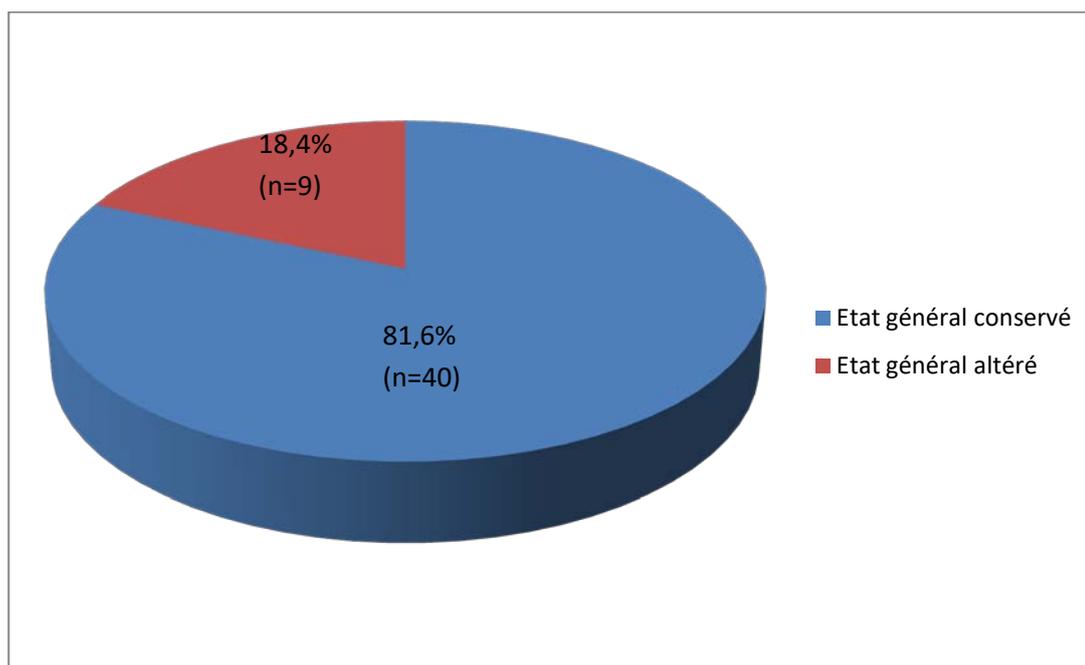
Types de déformations (n=122)	Nombre de cas	% de patient
<b>Luxation atloïdo-axoïdienne (LAA)</b>	1	0,8 %
<b>Mains</b>	29	23,8 %
Coup de vent cubital	18	14,7 %
Boutonnière	14	11,5 %
Pouce en Z	10	8,2 %
Dos de chameau	9	7,4 %
Maillet	8	6,6 %
Touche de piano	8	6,6 %
Col de cygne	5	4,1 %
<b>Pieds</b>	20	16,4 %
Pieds plats triangulaires	15	12,3 %
Hallux-valgus	11	9 %
Quintus varus	6	4,9 %
Orteils en griffe	3	2,5 %
Sub luxation des MTP	2	1,6 %
Valgus de l'arrière-pied	2	1,6 %
Flessum des coudes	9	7,4 %
Flessum des genoux	1	0,8 %

Le seul patient qui avait une luxation atloïdo-axoïdienne (LAA), présentait un diastasis de 4mm sans compression médullaire.

### **3. Atteinte extra-articulaire:**

Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 31 malades soit 63,3 %. Elles sont détaillées dans le tableau III.

Quarante malades soit 81,6% de nos patients avaient un état général conservé.



**Figure 6:** Répartition des malades selon l'état général (N=49).

**Tableau III:** Etude des manifestations extra articulaires (N=49).

	Nombre de patients	% de patients
Syndrome de Gougerot Sjögren	19	38,8 %
Nodules rhumatoïdes cutanés	5	10,2 %
Atteinte pleuro pulmonaire : • fibrose pulmonaire (2 cas) • DDB (2 cas) • DDB, nodule rhumatoïde et fibrose pulmonaire (1 cas)	5	10,2 %
Atteinte cardiaque • BAV au 1er degré (1 cas) • Péricardite (1 cas)	2	4,1 %
Atteinte rénale	0	0 %
Vascularite rhumatoïde	0	0 %

#### 4. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR:

##### 4.1. Dérouillage matinal et réveils nocturnes:

- Le dérouillage matinal (DM) était supérieur à 30 minutes chez 75,6 %.
- 64,3 % des malades avaient des réveils nocturnes multiples (RN).

**4.2. Indice articulaire et indice synovial:**

Dans notre série, les patients avaient en moyenne  $23 \pm 8$  articulations douloureuses (NAD) et  $8,4 \pm 5,04$  articulations gonflées (NAG) (tableau VI).

**4.3. Étude de l'EVA douleur (annexe 7):**

La moyenne de l'EVA douleur était de  $6,9 \pm 2,03 /10$ .

**4.4. Score DAS 28:**

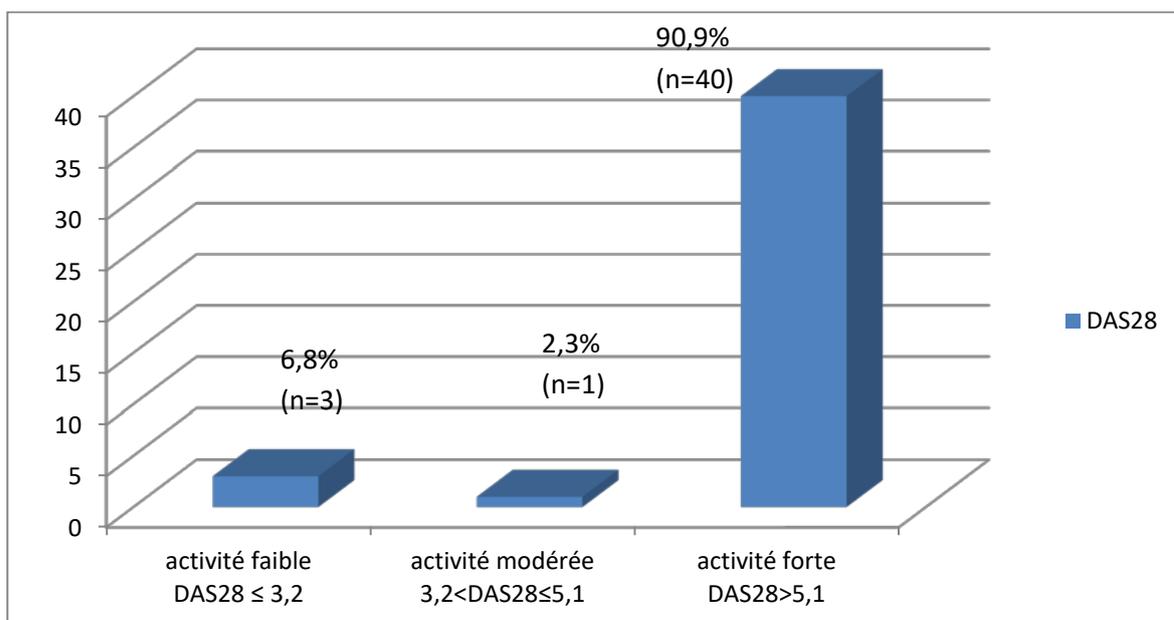
Tous les patients présentaient une PR active.

Le DAS 28 moyen avant l'instauration de la biothérapie était de  $6,25 \pm 1,23$  allant de 3,14 à 8,11 (tableau IV). Cela traduisait le haut niveau d'activité de la maladie chez la majorité de nos patients.

En effet, 40 malades (90,9%) avaient un score DAS 28 > 5,1 alors que seulement 1 malade (2,3%) avait une PR modérément active ( $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$ ) et 3 patients (6,8%) avaient une PR de faible niveau d'activité ( $\text{DAS 28} \leq 3,2$ ) (figure 7).

**Tableau IV : Score DAS 28 et ses composants.**

	Moyenne	Extrêmes
Indice articulaire (N=49)	$23 \pm 8$	[4-28]
Indice synovial (N=49)	$8,4 \pm 5,04$	[0-22]
EVA douleur (N=27)	$6,9 \pm 2,03$	[2-10]
DAS 28-VS (N=44)	$6,25 \pm 1,23$	[3,14-8,11]



**Figure 7:** Répartition des patients selon l'activité de la PR évaluée par le DAS 28 (n=44).

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

### 5.1. Syndrome inflammatoire biologique:

Quarante et un patients (soit 87,2%) sur un total de 47 avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la protéine C réactive (CRP). Le tableau V détaille ces deux paramètres.

**Tableau V : Etude de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive.**

	Moyenne	Extrêmes
VS (N=46)	62,9 ± 34,62	[2-140]
CRP (N=44)	34,7 ± 39,16	[1-223]

### 5.2. Facteur rhumatoïde et ACPA:

L'étude du facteur rhumatoïde était positive chez 27 patients (64,3%). Il était négatif chez 7 malades soit 16,7 % et dissocié chez 8 malades (19 %) (figure 8).

Les ACPA étaient présents chez 32 malades soit 84,2 % des cas (figure9).

La moyenne des ACPA et du facteur rhumatoïde (détecté par les tests au Latex et au Waaler-Rose) étaient respectivement de l'ordre de : 138,25 UI, 325,5 UI et 148 UI (tableau VI).

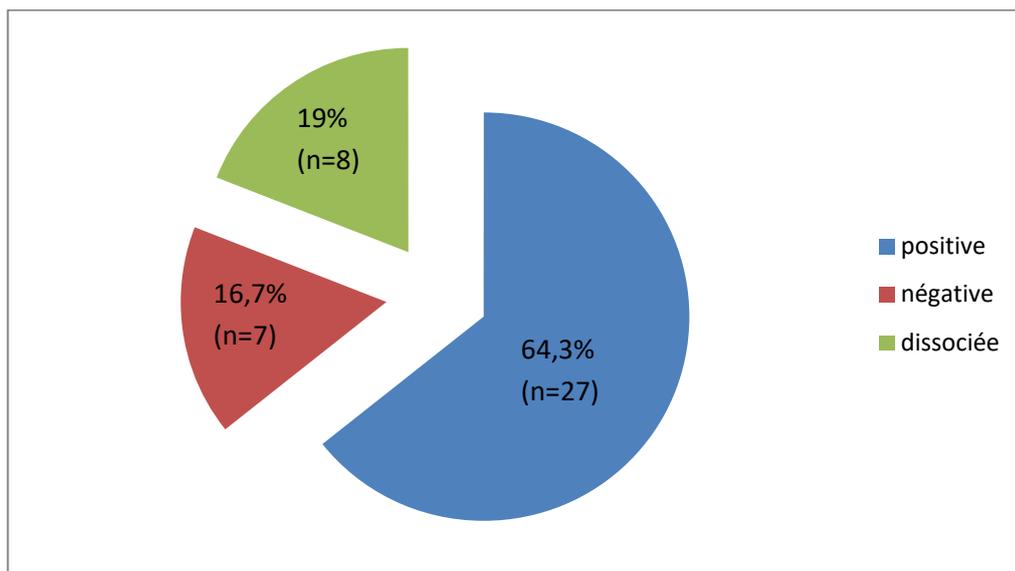


Figure 8: Répartition des patients selon le facteur rhumatoïde (N=42).

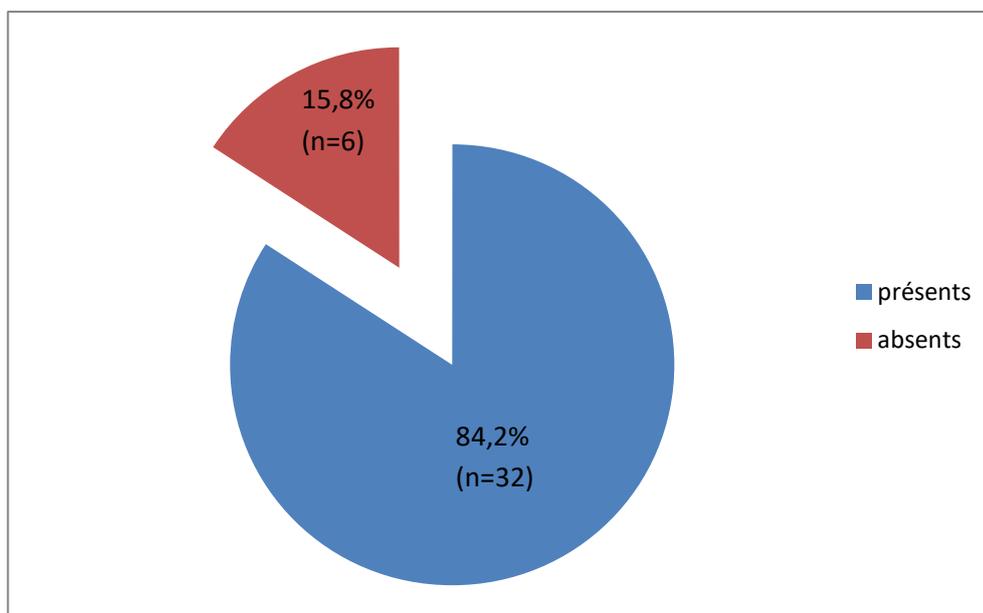


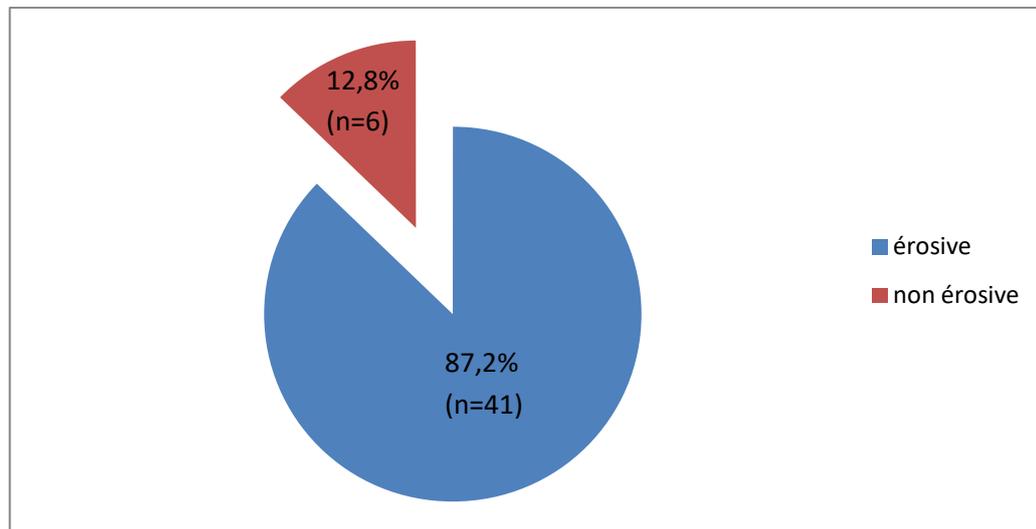
Figure 9: Répartition des patients selon la présence d'ACPA (N=38).

Tableau VI: Etude des ACPA et du facteur rhumatoïde.

	Pourcentage de positivité	Moyenne	Extrêmes
ACPA (N=38)	84,2 %	138,25	[28-465]
Latex (n=42)	71,4 %	325,5	[16-1920]
Waler Rose (n=42)	64,4 %	148	[16-3290]

## 6. Evaluation de l'atteinte structurale:

Sur cet échantillon, 83,8% présentaient des érosions radiologiques caractéristiques de la PR, tandis que 12,8% ne présentaient pas d'érosions (figure 10).



**Figure 10:** Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR (N=47).

## 7. Evaluation du retentissement fonctionnel par l'indice HAQ:

Vu la nature rétrospective de l'étude, nous disposons des données de seulement 17 patients chez qui l'indice HAQ a été calculé. Il était supérieur à 0,5 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de  $1,9 \pm 0,9$  allant de 1 à 3.

## 8. Facteurs pronostiques:

L'évaluation globale des paramètres de sévérité symptomatique, structurale et fonctionnelle a permis de réunir les différents facteurs de mauvais pronostic de la PR (figure 11) (voir annexe 8).

Dans notre série, chaque malade avait en moyenne 4 facteurs de mauvais pronostic sur les 9 facteurs étudiés. Les facteurs les plus répandus étaient par ordre décroissants :

- L'activité élevée de la maladie (DAS 28 > 3,2) chez 41 patients.

- Le nombre élevé d'articulations gonflées ou douloureuses, défini par des valeurs supérieures à trois, chez tous nos patients.
- L'importance du syndrome inflammatoire biologique chez 37 malades, défini par une VS > 30 mm la 1<sup>ère</sup> heure ou une CRP > 20 mg/l.
- La présence d'ACPA chez 32 malades.
- La présence d'érosions chez 41 malades.

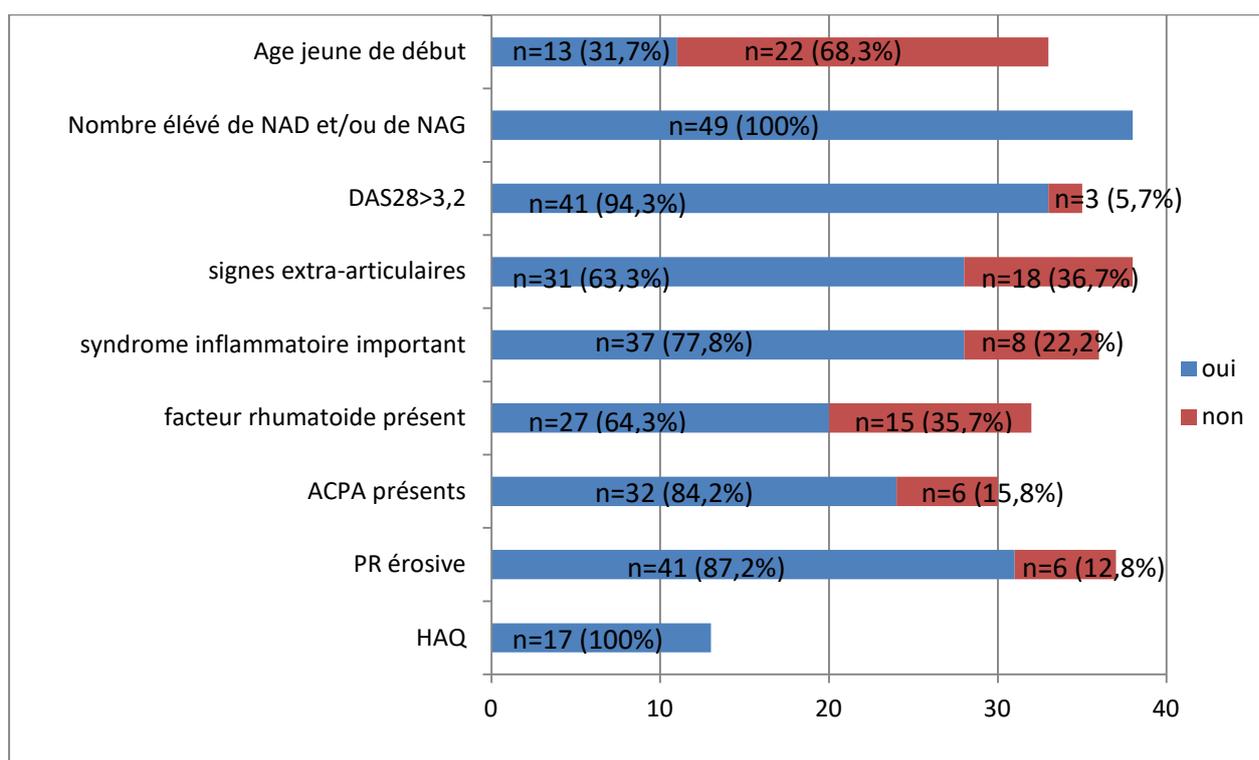


Figure 11: Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR.

### III. Étude des comorbidités:

Nous avons relevé la présence de pathologies associées chez 34 patients, soit 69,4% des malades.

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

**Tableau VII : Comorbidités et antécédents des patients recrutés**

Comorbidités (N=49)	Nombre de patients	% de patients
<b>Diabète</b>	<b>17</b>	<b>34,7%</b>
<b>Ostéoporose</b>	<b>10</b>	<b>20,4%</b>
<b>Hépatopathies:</b>	<b>9</b>	<b>18,4%</b>
- NASH seul.	3	
- NASH+ Portage sain d'une HVB.	1	
- NASH+ HVB immunisée.	1	
- Hépatite virale B guérie.	2	
- Cirrhose + hypertension portale. - Cirrhose biliaire primitive + cholangite destructive.	1 1	
<b>Hypertension artérielle</b>	<b>7</b>	<b>14,3%</b>
<b>Pathologie oculaire:</b>	<b>7</b>	<b>14,3%</b>
- Glaucome bilatéral.	2	
- Uvéite.	1	
- Kératite.	1	
- Maculopathie.	1	
- Cataracte. - Rétinopathie diabétique.	1 1	
<b>Pathologie pulmonaire :</b>	<b>6</b>	<b>12,2%</b>
-Antécédent de tuberculose pulmonaire.	4	
-Asthme. -Dilatation des bronches.	1 1	
<b>Pathologie digestive :</b>	<b>5</b>	<b>10,2%</b>
-Gastrite/ ulcère gastro-duodéal.	4	
-Oesophagite nodulaire.	1	
<b>Cardiopathie :</b>	<b>3</b>	<b>6,1%</b>
-Arythmie complète par fibrillation auriculaire.	1	
-Bloc auriculo-ventriculaire 1 <sup>er</sup> degré. -Souffle systolique au foyer mitral.	1 1	
<b>Tabagisme</b>	<b>3</b>	<b>6,1%</b>
<b>Pathologie neurologique :</b>	<b>2</b>	<b>6,1%</b>
- Syndrome du canal carpien. -Parkinson.	1 1	
<b>Pathologie vasculaire:</b>	<b>2</b>	<b>4,1%</b>
- Thrombophlébite du membre inférieur gauche. - Artériopathie oblitérante du membre inférieur.	1 1	
<b>Dyslipidémie</b>	<b>2</b>	<b>4,1%</b>
<b>Etat névrotique chronique</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Leishmaniose cutanée</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Fibrome utérin</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Insuffisance surrénalienne</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>lupus</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Syphilis traitée</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Hyperhomocystéinémie</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>
<b>Protéinurie</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>

Le diabète et l'ostéoporose sont les comorbidités les plus présentes dans notre population d'étude :

- 17 patients souffraient de diabète soit 34,7%
- 10 patients souffraient d'ostéoporose soit 20%

Concernant les hépatopathies associées:

Le profil sérologique d'une hépatite B guérie (Ac anti HBc présents, Ag HBs absents, Ac anti HBs présents) a été retrouvé chez 2 patientes. Une patiente avait le profil de portage sain (Ac anti HBc présents, Ag HBs présents, Ac anti HBs absents, Ac anti HBe présents et Ag HBe absents). Une autre patiente avait le profil d'une hépatite B immunisée (Ac anti HBc absents, Ag HBs absents, Ac anti HBs présents, Ac anti HBe absents et Ag HBe absents).

La NASH a été retrouvée chez 5 patients, dont un présentait un portage sain de l'hépatite B et un autre était immunisé contre l'hépatite B. Une patiente avait une cirrhose compliquée d'hypertension portale et dont la ponction biopsie hépatique avait révélé des lésions en faveur d'une NASH (hépatite stéatosique non alcoolique) d'origine métabolique. Une autre patiente avait une cirrhose biliaire primitive stade2 selon Ledwig associée à une cholangite destructive.

## **IV. Les thérapeutiques instaurées avant biothérapie:**

### **1. Traitements symptomatiques :**

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

Trente huit patients soit 77,5 % avaient déjà reçu une corticothérapie avant l'instauration d'une biothérapie. La dose moyenne était de 9,8 mg/j de prédnisone allant de 5 à 20 mg/j.

## 2. Traitements de fond classiques:

### 3.1. Traitements de fond classiques avant biothérapie:

Tous les malades avaient au moins reçu un traitement de fond classique avant la biothérapie, pendant une durée moyenne de 3,9 ans allant de 0 mois à 34 ans (tableau VIII).

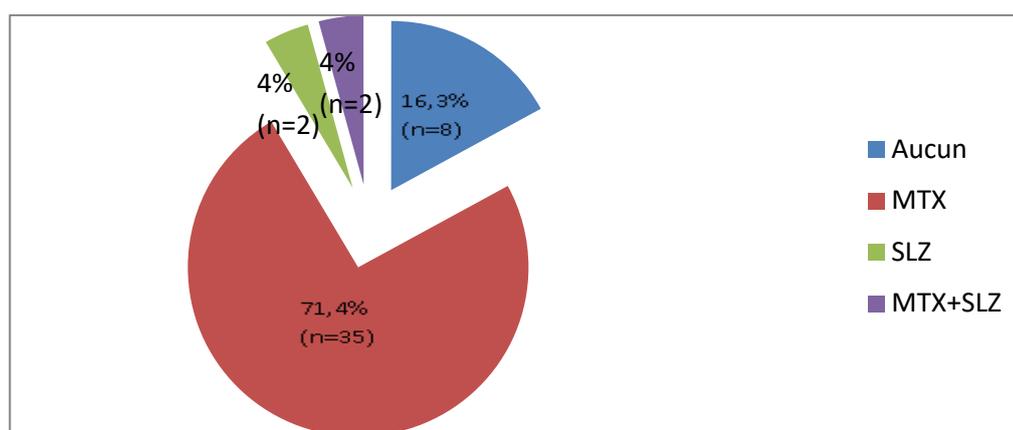
**Tableau VIII : Types de traitements de fond classiques administrés.**

Type de traitement de fond administré (n=80)	Nombre de patients	% de patients
Méthotrexate	49	100 %
Sulfasalazine	17	34,7 %
Anti paludéens de synthèse	6	12,2 %
Leflunomide	5	10,2 %
Azathioprine	1	2 %
Sels d'or	1	2 %

Tous les patients avaient déjà reçu le Méthotrexate, soit en monothérapie (65,3%), soit en association à d'autres traitements de fond dans 34,7 % des cas (soit 17 malades). Il s'agissait principalement d'association avec la Sulfasalazine (58,8% des cas) ou avec les Antipaludéens de synthèse (23,5% des cas).

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

Seulement 8 patients n'étaient pas sous traitement de fond classique au début de la biothérapie. Ce dernier étant contre indiqué chez eux. Tous les autres étaient sous traitement de fond au début de la biothérapie (figure 12).



**Figure 12:** Répartition des malades selon les types de traitements de fond classiques reçus au cours de l'initiation de la biothérapie (N=49).

Ces données montrent que 35 malades étaient sous Méthotrexate seul à la dose moyenne de 11,8 mg/semaine, alors que 2 patients recevaient une association Méthotrexate et Sulfasalazine. Deux autres, recevaient uniquement la Salazopyrine à la dose de 1,5 g/j, en raison d'intolérance au Méthotrexate pour les deux cas (cytolyse hépatique+ cholestase chez le premier et intolérance digestive +dyspnée pour le second).

## V. Indications de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique :

### 1. Indications de la biothérapie:

Les indications majeures de la biothérapie dans notre série étaient :

- L'échec du traitement de fond chez la majorité des patients soit 91,8 %.
- L'activité sévère de la maladie chez 38 malades soit (77,5%).
- Le caractère déformant ou érosif chez 36 malades (73,5%) (tableau IX).
- Il y'avait 9 cas d'intolérance au traitement de fond et 2 cas de contre-indication (le premier présentait une cirrhose hépatique + HTP et le deuxième présentait une fibrose pulmonaire).
- Un cas de cortico-dépendance.

L'étude de ces indications est détaillée dans le tableau IX.

**Tableau IX : Etude des indications de la biothérapie.**

Indication	% de patients	Nombre de patients
Echec du traitement de fond	91,8%	45 / 49
Activité sévère	77,5%	38 / 49
PR érosive et ou déformante	73,5%	36 / 49
Intolérance au traitement de fond	18,4%	9 / 49
Contre indication au traitement de fond	4,1%	2 / 49
Cortico-dépendance	2,1%	1 / 49

**Tableau X : Répartition des 9 cas d'intolérance au traitement de fond classique.**

	Nombre de cas	Traitement de fond
Intolérance digestive	3	MTX
Hépatite cytolytique	2	MTX
Hépatite choléstatique	1	MTX
Pneumopathie interstitielle hypoxémiante	1	MTX
Thrombose veineuse étendue de la veine iliaque droite arrivant à la veine cave inférieure en rapport avec une hyperhomocystéinémie associée à une anémie mégalo-blastique.	1	MTX
HTA	1	LEF

## **2. Bilan pré biothérapie:**

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé chez tous les patients conformément aux recommandations de l'EULAR (annexe 9). Ce bilan était dans les normes chez 30 malades tandis que 8 situations pathologiques ont été retrouvées :

- 3 cas d'infections évolutives: il s'agissait d'un cas de pneumonie communautaire, un cas d'onychomycose et un cas de cystite. Aucune biothérapie n'a été entamée qu'après évolution favorable sous traitement adapté chez ces patients.
- 3 cas de tuberculose latente suspectée devant la positivité de l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine (2 cas sous Rituximab et un sous Etanercept ) avec absence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les bacilles de Koch (BK) expectorations. Les clichés radiologiques thoraciques ne montraient pas de signes de tuberculose active. Le dosage du Quantiferon était positif dans ces deux cas. La prophylaxie anti-bacillaire a été démarrée au moins un mois avant biothérapie. Le schéma adopté était 3 mois de Rifampicine et d'Isoniazide.
- 2 cas d'HVB guérie (Ag Hbs-, Ac Hbc+, Ac Hbs+).
- 1 cas de portage chronique asymptomatique d'hépatite virale B qui fut vacciné avant d'entamer la biothérapie.
- 1 cas d'hépatite B immunisée.

- 1 cas de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).
- Aucun cas d'insuffisance cardiaque décompensée n'a été noté.
- Aucun antécédent personnel de néoplasie n'a été rapporté.

## **VI. Etude de l'efficacité des biologiques:**

Dans notre série de 49 patients :

### **39 patients étaient sous Rituximab:**

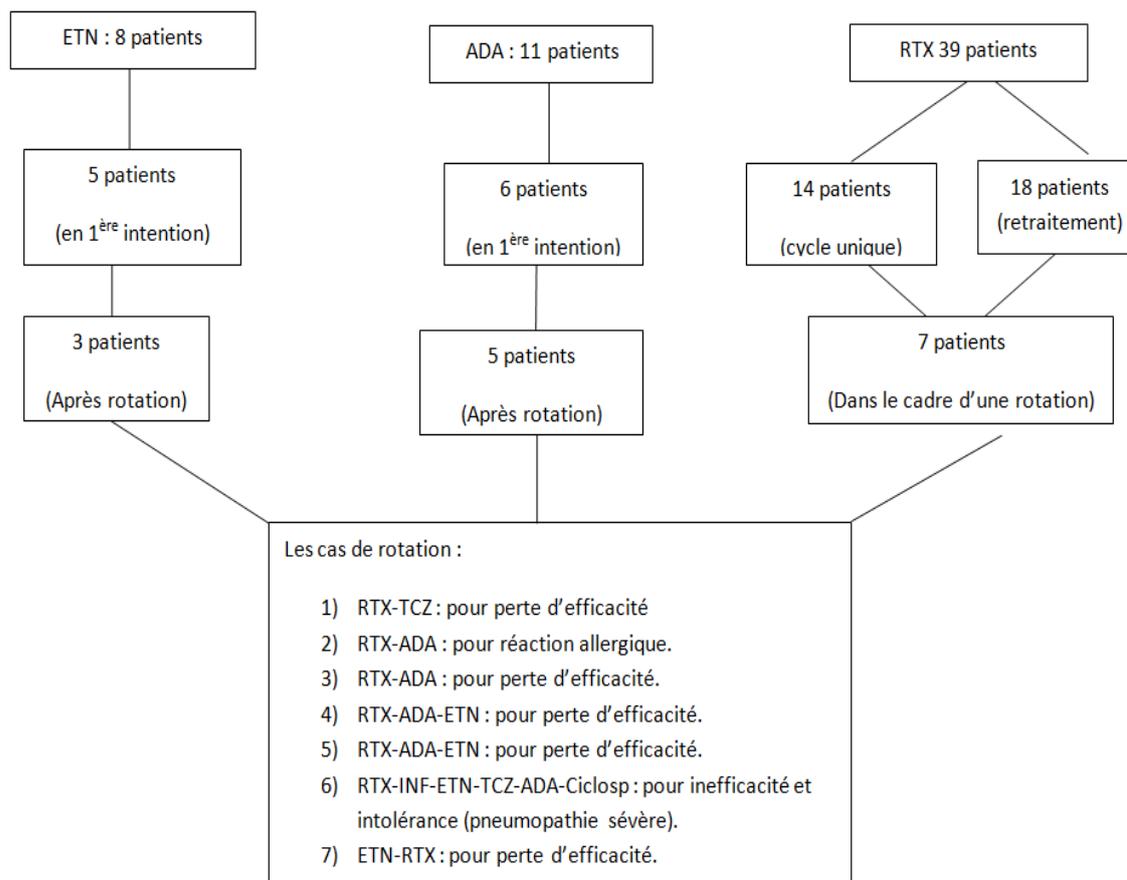
- 14 patients l'ont reçu en cycle unique.
- 18 patients l'ont reçu en retraitement.
- 6 patients l'ont reçu en 1<sup>ère</sup> intention, puis ils ont eu une rotation pour un autre biologique.
- 1 patient l'a reçu après perte d'efficacité de l'Etanercept

### **11 patients étaient sous Adalimumab:**

- 6 patients l'ont reçu en 1<sup>ère</sup> intention.
- 5 patients l'ont reçu après rotation.

### **8 patients étaient sous Etanercept:**

- 5 patients l'ont reçu en 1<sup>ère</sup> intention dont un patient a eu une rotation vers le Rituximab pour perte d'efficacité.
- 3 patients l'ont reçu après rotation.



**Figure 13:** Flow chart des biothérapies reçues.

## 1. Efficacité du Rituximab:

C'est un traitement séquentiel, habituellement administré par voie IV sous forme de cure de 1000 mg suivie d'une 2<sup>ème</sup> perfusion de 1000 mg à deux semaines d'intervalle, une fois par an.

Dix-huit patients ont reçu plusieurs cycles de RTX et 14 autres patients ont reçu un cycle unique, donc un total de 32 patients sous Rituximab dont 10 étaient perdus de vue.

Chez 6 patients, la décision d'une rotation vers un autre biologique a été prise en raison d'inefficacité primaire pour 5 patients et en raison d'une réaction allergique pour un patient (figure 13). Il s'agissait d'une rotation vers:

- L'Adalimumab chez deux patients.

- L'Adalimumab puis l'Etanercept chez deux patients.
- Le Tocilizumab chez un patient.
- Un dernier patient présentait une PR hautement sévère, ayant présenté une intolérance à type de pneumopathie sévère à l'Adalimumab et n'ayant répondu à aucun des 4 biologiques restants (Rituximab, Infliximab, Etanercept et Tocilizumab).

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

**1.1 Evaluation des paramètres d'efficacité du Rituximab à 3, 6, 9 et 12 mois après perfusion du Rituximab (tableau XI):**

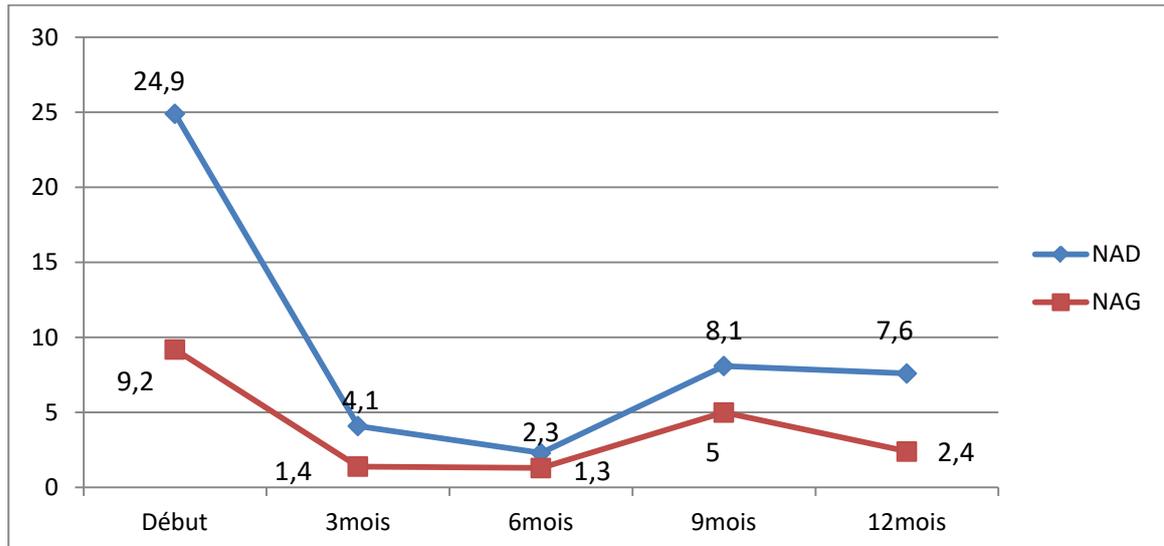
**Tableau XI : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous Rituximab.**

	Avant RTX Moyenne	A 3 mois Moyenne	A 6 mois Moyenne	A 9 mois Moyenne	A 12 mois Moyenne
NAD	24,9 (n=39)	4,1 (n=29)	2,3 (n=29)	8,1 (n=27)	7,6 (n=26)
NAG	9,2 (n=39)	1,4 (n=29)	1,3 (n=25)	5 (n=23)	2,4 (n=24)
VS (mm/1 <sup>ère</sup> heure)	67,9 (n=37)	20,9 (n=29)	24,2 (n=26)	49,1 (n=29)	23,6 (n=29)
CRP (mg/l)	38,4 (n=37)	15,6 (n=29)	20 (n=28)	36,5 (n=29)	17,1 (n=29)
DAS 28-VS	6,6 (n=36)	2,7 (n=29)	2,4 (n=23)	3 (n=23)	5,7 (n=23)

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

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

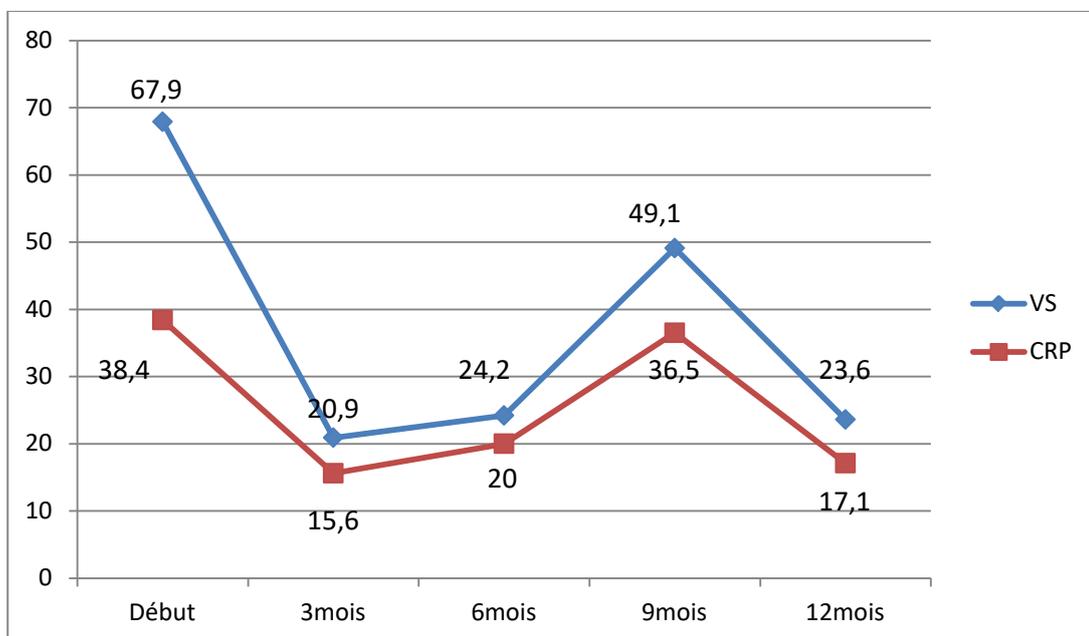
- une diminution significative constatée dès 3 mois jusqu'à 6 mois de 24,9 à 2,3 NAD et de 9,2 à 1,3 NAG.
- puis une ascension de ces deux paramètres à partir de 9 mois (figure 14).



**Figure 14 : Cinétique d'évolution du NAD et du NAG sous Rituximab (médiane).**

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

Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique a été notée dès le 3ème mois. La moyenne est passée respectivement de 67,9 à 20,9 mm pour la VS, et de 38,4 à 15,6 mg/l pour la CRP. Cette amélioration avait persisté jusqu'au 6ème mois après perfusion du RTX. Une augmentation progressive des deux paramètres était constatée entre 6 et 12 mois (figure 15).



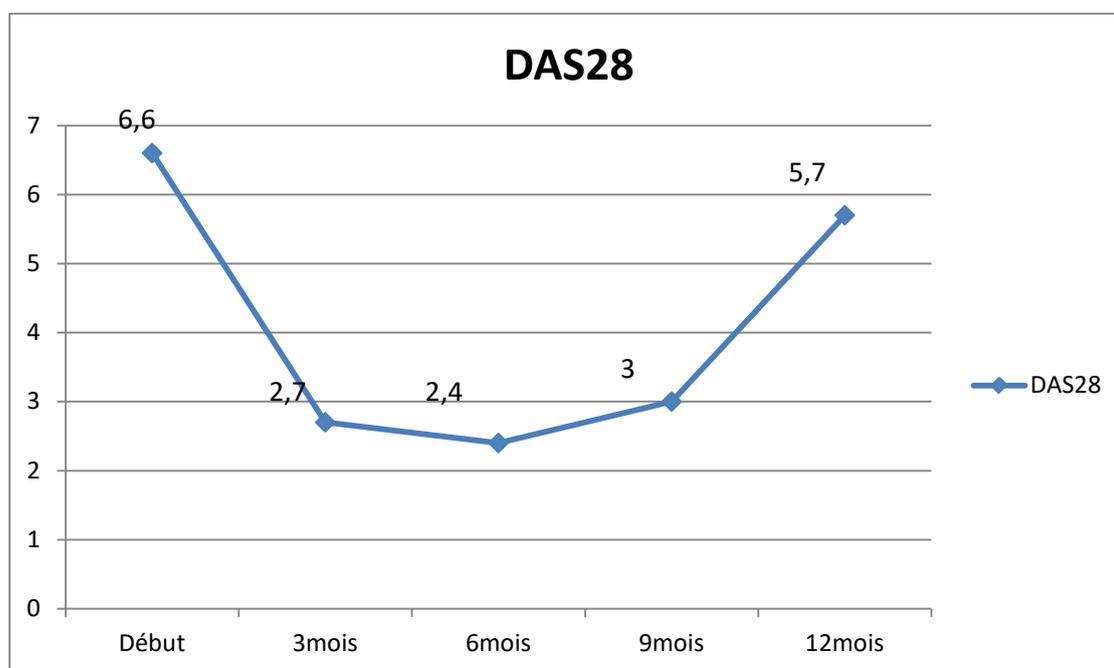
**Figure 15 : Cinétique d'évolution de la VS et de la CRP sous Rituximab (moyenne)**

**c. Cinétique d'évolution du DAS 28:**

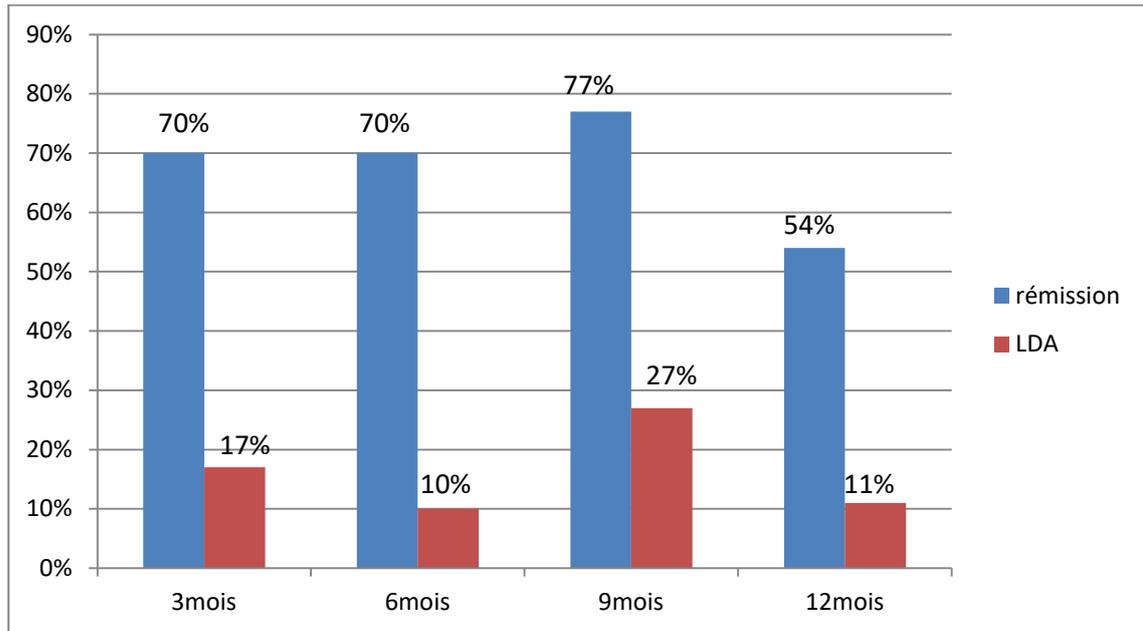
L'activité de la maladie suivait la même cinétique que les paramètres cliniques et biologiques, c'est-à-dire une amélioration du DAS 28 constatée à 3 mois (de 6,6 à 2,7), maintenue jusqu'à 9 mois, puis une reprise de l'activité à 12 mois (5,7) (figure 16). La plus grande amélioration était notée à 3 et 6 mois.

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2,6) était élevée et constante à 70%, au 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois et à 77% au 9<sup>ème</sup> mois, puis elle a régressé jusqu'à 54% à partir du 12<sup>ème</sup> mois.

Et la proportion de patients avec une PR de faible activité (LDA: 2,6 < DAS ≤ 3,2) était de l'ordre de 17%, 10%, 27% et 11% aux 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois respectivement (figure 17).



**Figure 16 : Cinétique d'évolution du DAS 28 moyen sous Rituximab.**

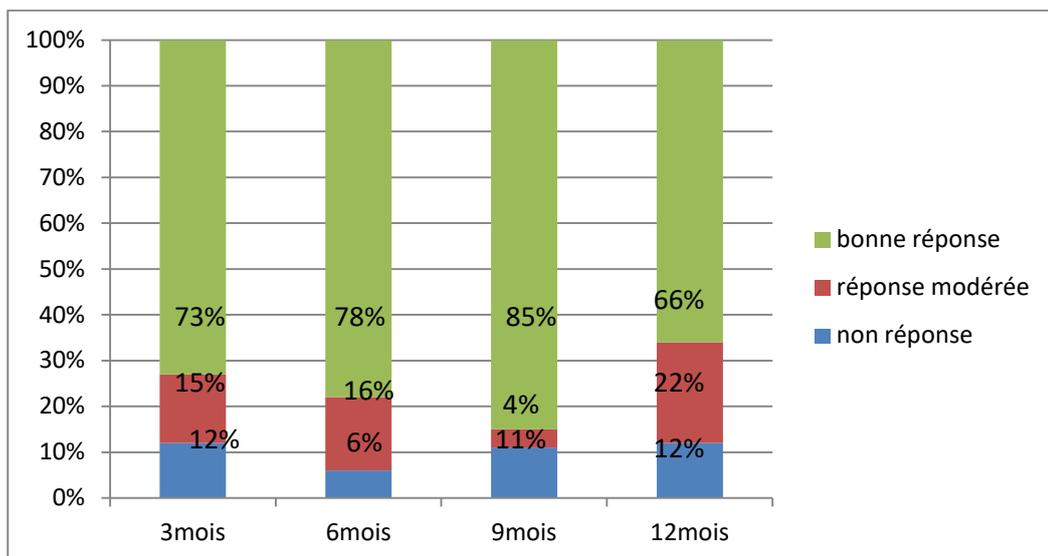


**Figure 17 :** Proportion des patients en rémission DAS 28 et en LDA sous Rituximab (n= 17).

**d. Variation du DAS28 sous traitement:**

L'amélioration du DAS 28 était importante et stable durant les 6 premiers mois (-3,9,-4,2) puis elle a diminué légèrement à 3,6 à 9 mois et puis de façon importante à -0,9 à 12 mois.

**e. Réponse EULAR:**



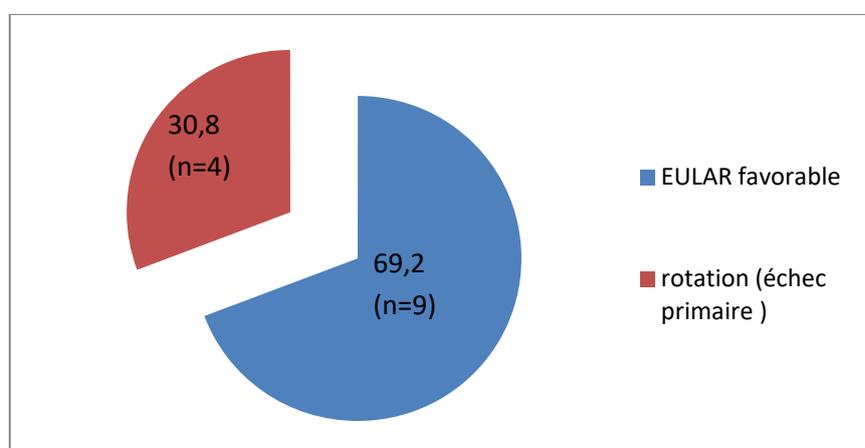
**Figure 18 :** Réponse EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois après perfusion du Rituximab.

Quatre vingt huit pour cent des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 3 mois. Ce pourcentage était maintenu élevé à 6,9 et 12 mois avec 94%, 89% et 88% respectivement.

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

La proportion des réponses EULAR « bonnes » avait sensiblement diminué à 66% au 12<sup>ème</sup> mois aux dépens des patients avec réponse modérée qui atteignaient 22%.

### **1.2 Efficacité du Rituximab chez les patients ayant reçu un cycle unique:**



**Figure 19 :** Evolution du groupe ayant reçu une seule cure de RTX (n=13).

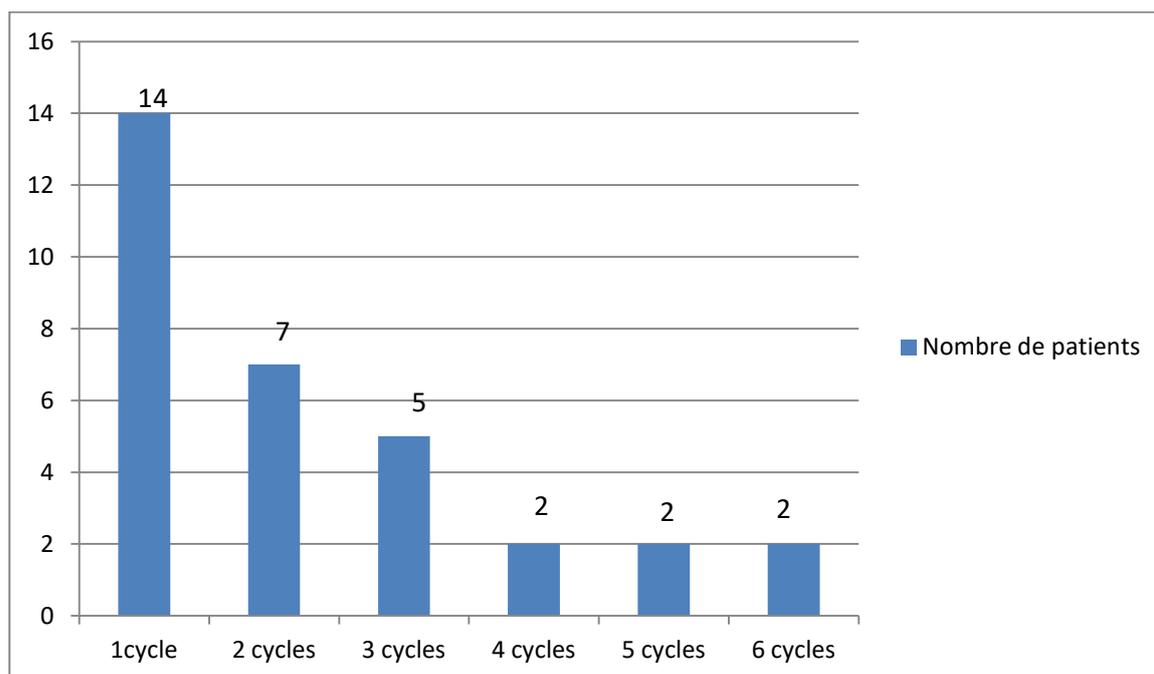
Le suivi moyen du groupe de patients ayant reçu un cycle unique de RTX était de 17,56 mois. Dont 7 patients (53,8%) étaient suivis pendant plus de 12 mois.

Les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas reçu de cycles itératifs étaient:

- 69,2 % avaient une réponse EULAR favorable qui s'est maintenue dans le temps.
- 30,8 % étaient en échec primaire nécessitant la rotation vers un autre biologique.
- Aucun patient n'était en attente de retraitement (échec secondaire).

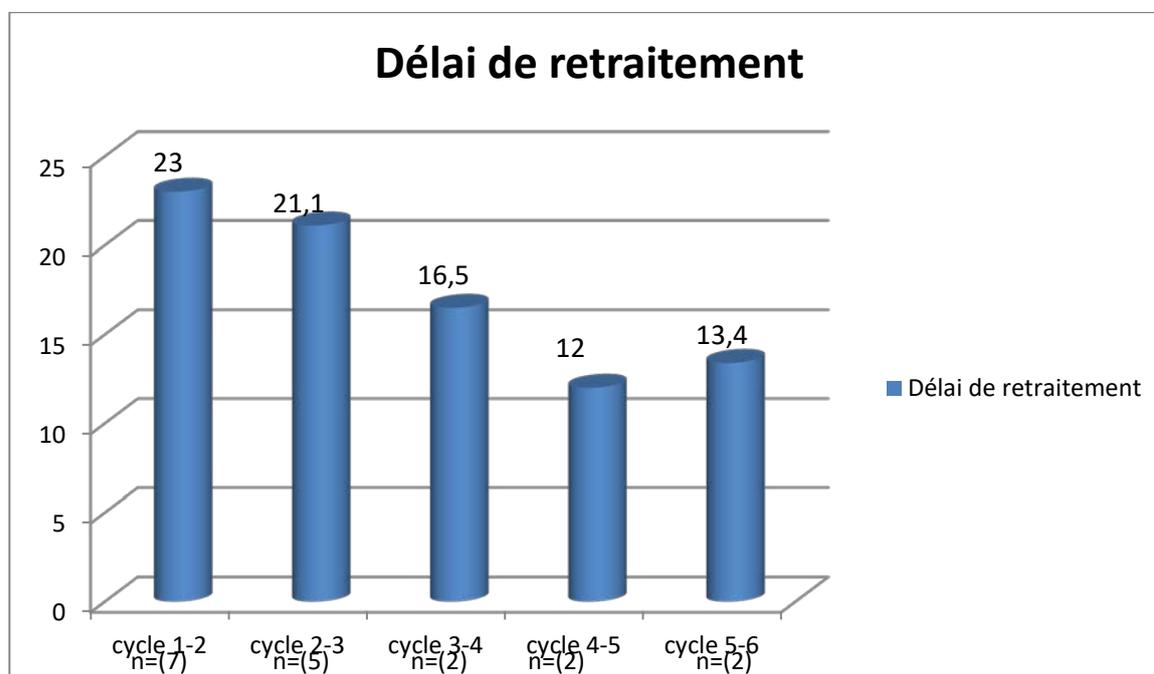
### **1.3 Efficacité du Rituximab au cours des retraitements:**

Dans notre étude, 18 malades (soit 46,1 %) ont reçu un total de 41 cures de retraitement par RTX dont 38,9 % (n=7) avaient reçu 2 cycles (figure 20).



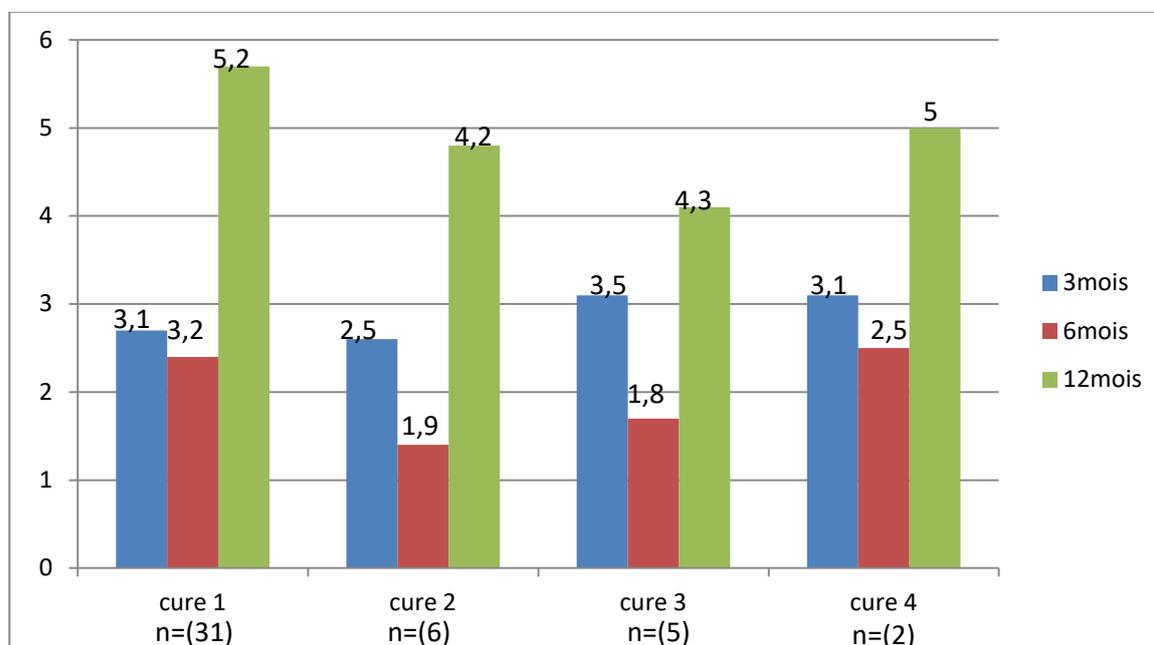
**Figure 20** : Répartition des patients en fonction du nombre de cycles de RTX reçus.

Le délai moyen de retraitement était de 12,1 mois. Il était stable entre les différentes cures, avec des extrêmes comprises entre 12 et 48 mois (figure 21).



**Figure 21** : Délai de retraitement.

L'activité de la maladie au cours des retraitements était maintenue en rémission ou en faible activité (LDA) jusqu'à 6 mois, puis reprenait à 12 mois où elle devenait modérée (MDA). Une rémission prolongée a été constatée dans 19,5% des cures (n=8).



**Figure 22 : Evolution du DAS 28 moyen au cours des retraitements.**

## 2. Efficacité des Anti-TNF $\alpha$ :

### 2.1. L'Etanercept :

La dose recommandée de l'Etanercept est de 50 mg par semaine sous forme d'injection sous cutanée.

Cinq patients ont reçu l'Etanercept en première intention et trois après rotation, soit un total de 8 patients qui ont été sous Etanercept.

Pour les 5 patients qui ont reçu l'Etanercept en première intention, un patient a été perdu de vue et un patient a eu une rotation en RTX pour perte d'efficacité.

a. Evaluation des paramètres d'efficacité de l'Etanercept: à 3, 6, 9 et 12 mois (tableau XII):

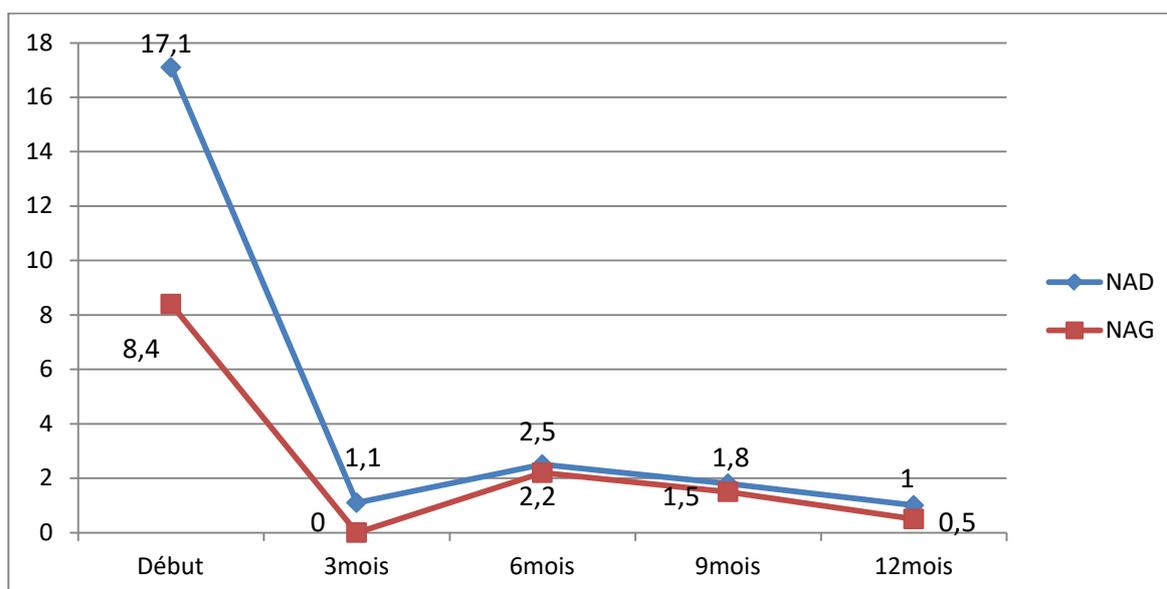
**Tableau XII : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous Etanercept.**

	Avant ETN Moyenne	A 3 mois Moyenne	A 6 mois Moyenne	A 9 mois Moyenne	A 12 mois Moyenne
NAD	17,1 (n=7)	1,1 (n=7)	2,5 (n=7)	1,8 (n=7)	1 (n=7)
NAG	8,4 (n=7)	0 (n=7)	2,2 (n=7)	1,5 (n=7)	0,5 (n=7)
VS (mm/1 <sup>ère</sup> heure)	84 (n=7)	32,2 (n=7)	23,3 (n=7)	40 (n=7)	32,2 (n=7)
CRP (mg/l)	46 (n=7)	7,1 (n=7)	14,3 (n=7)	9,2 (n=7)	11,5 (n=7)
DAS 28	6,8 (n=7)	3 (n=7)	3,4 (n=7)	3,1 (n=7)	3,4 (n=7)

b. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques sous Etanercept:

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

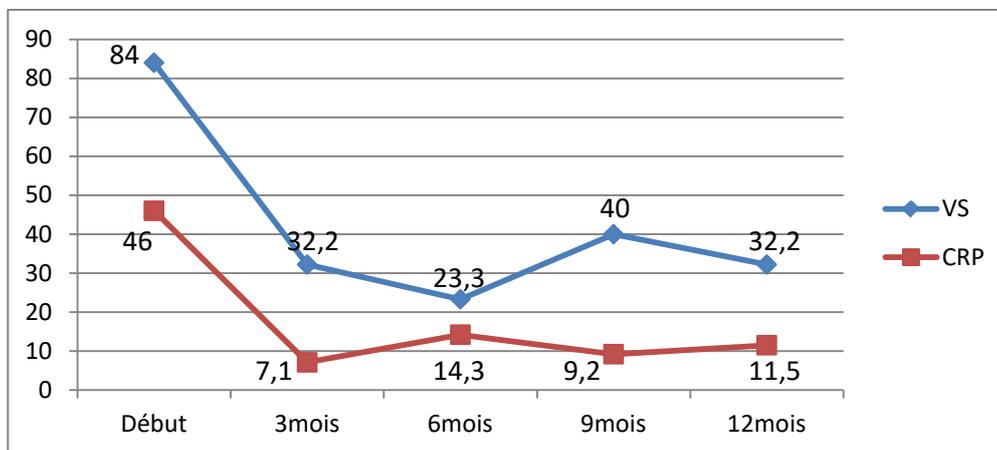
- Une importante diminution constatée au 3<sup>ème</sup> mois de 17,1 à 1,1 NAD et de 8,4 à 0 NAG et maintenue au fil des mois.



**Figure 23 : Cinétique d'évolution du NAD et du NAG sous Etanercept (médiane).**

**c. Cinétique d'évolution des paramètres para-cliniques sous Etanercept:**

Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique a été notée dès le 3<sup>ème</sup> mois. La moyenne est passée respectivement de 84 à 32,2 mm pour la VS, et de 46 à 7,1 mg/l pour la CRP. Cette amélioration avait persisté tout au long des mois suivants (figure 24).



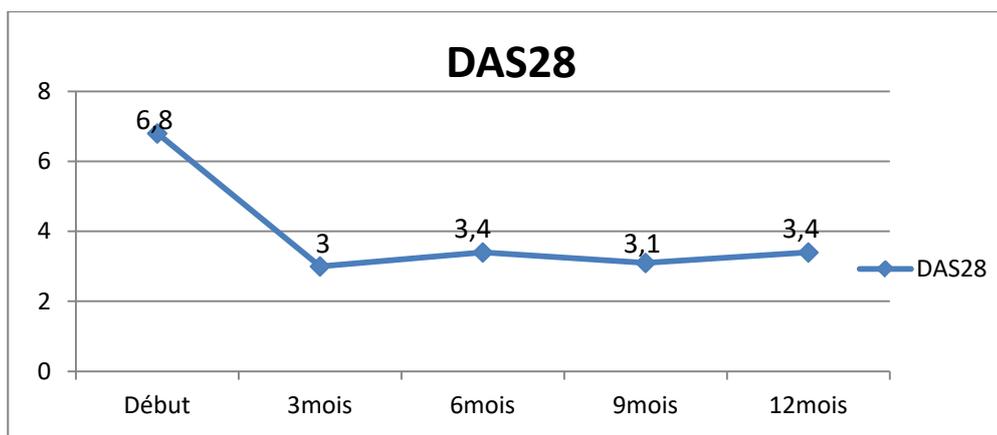
**Figure 24 :** Cinétique d'évolution de la VS et de la CRP sous Etanercept (moyenne).

**d. Cinétique d'évolution du DAS 28:**

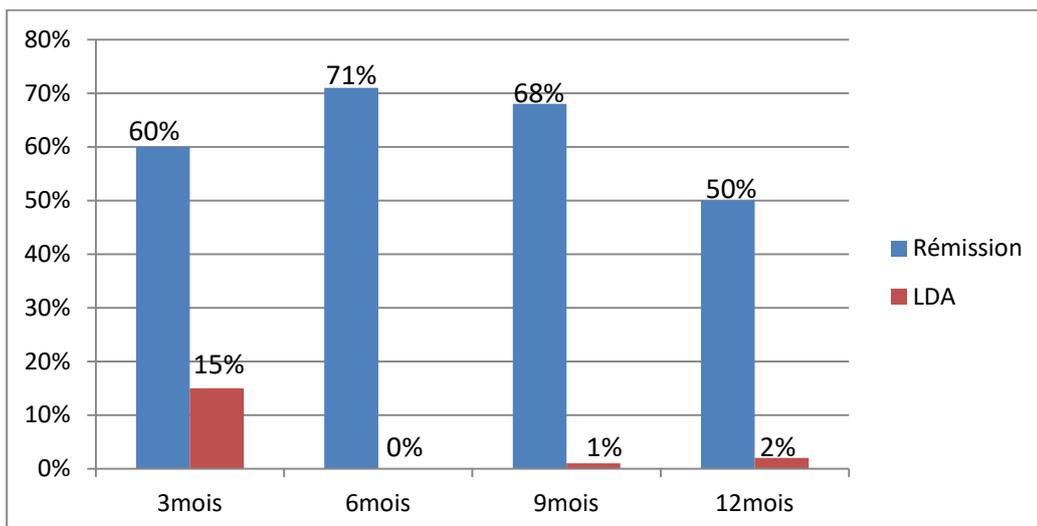
L'activité de la maladie suivait la même cinétique que les paramètres cliniques et biologiques, c'est-à-dire une amélioration du DAS 28 constatée à 3 mois (de 6,8 à 3), maintenue au fil des mois (figure 25).

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2,6) était à 60%, au 3<sup>ème</sup> mois, 71% au 6<sup>ème</sup> mois, 68% au 9<sup>ème</sup> mois et 50% au 12<sup>ème</sup> mois.

Et la proportion de patients avec une PR de faible activité (LDA: 2,6 < DAS ≤ 3,2) était de l'ordre de 15%, 0%, 1% et 2% aux 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois respectivement (figure 26).



**Figure 25 :** Cinétique d'évolution du DAS 28 moyen sous Etanercept.

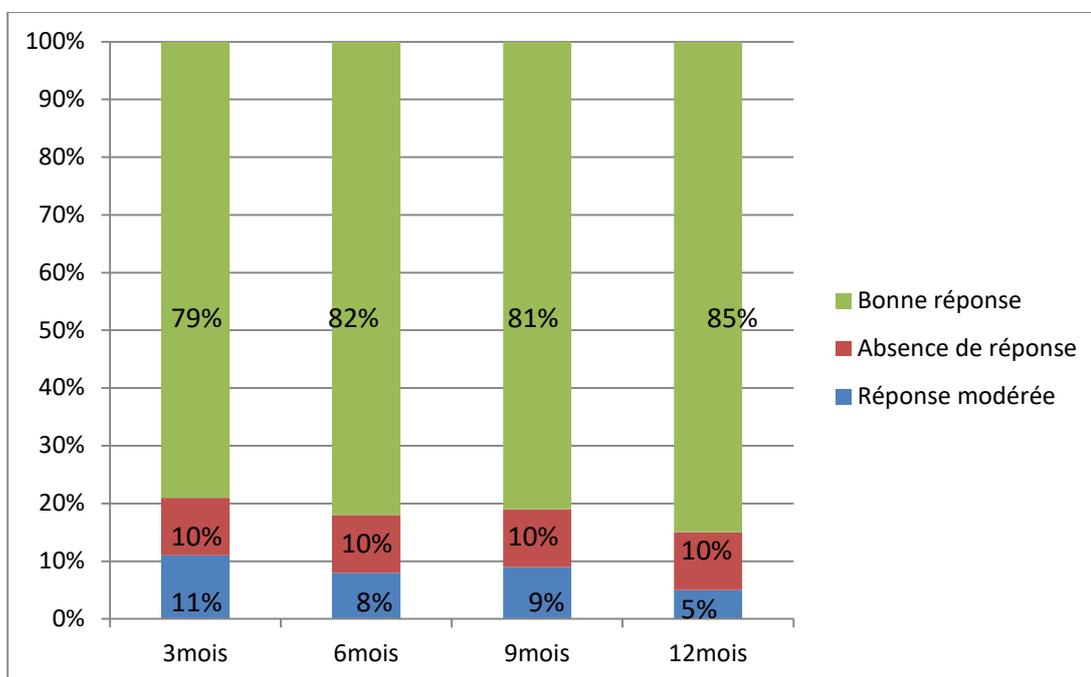


**Figure26** : Proportion des patients en rémission DAS 28 et en LDA sous Etanercept (n=7).

**e. Variation du DAS28 sous traitement :**

L'amélioration du DAS 28 était importante et stable à -3,2, -2,4, -3 et -3,1 au 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois respectivement.

**f. Réponse EULAR:**



**Figure 27** : Réponse EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois après Etanercept.

Quatre vingt dix pour cent des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 3, 6, 9 et 12 mois.

La proportion des réponses EULAR « bonne » dépassait sensiblement celles des réponses EULAR «modérée » et les « non réponse ».

## 2.2. Etude de l'efficacité de l'Adalimumab:

L'adalimumab s'administre en injection sous-cutanée, à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines.

Six patients ont reçu l'adalimumab en première intention et cinq autres après rotation, soit un total de 11 patients qui ont été sous Adalimumab.

Pour les 6 patients qui ont reçu l'Adalimumab en première intention, deux patients ont été perdus de vue.

### a. Evaluation des paramètres d'efficacité de l'Adalimumab: à 3, 6,9 et 12 mois (tableau XIII):

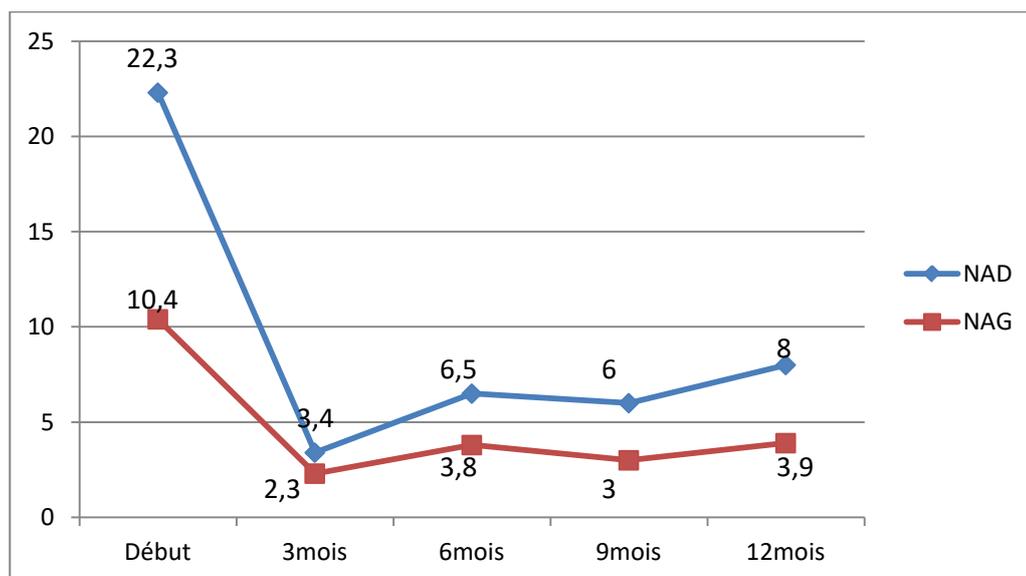
**Tableau XIII : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous Adalimumab.**

	Avant ADA Moyenne	A 3 mois Moyenne	A 6 mois Moyenne	A 9 mois Moyenne	A 12 mois Moyenne
NAD	22,3 (n=9)	3,4 (n=9)	6,5 (n=9)	6 (n=9)	8 (n=9)
NAG	10,4 (n=9)	2,3 (n=9)	3,8 (n=9)	3 (n=9)	3,9 (n=9)
VS (mm/1 <sup>ère</sup> heure)	59,5 (n=9)	34 (n=9)	14 (n=9)	16,5 (n=9)	20 (n=9)
CRP (mg/l)	36,2 (n=9)	20 (n=9)	3 (n=9)	8 (n=9)	18,7 (n=9)
DAS 28	6,6 (n=9)	4 (n=9)	3,7 (n=9)	4,2 (n=9)	4,1 (n=9)

### b. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques sous Adalimumab :

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

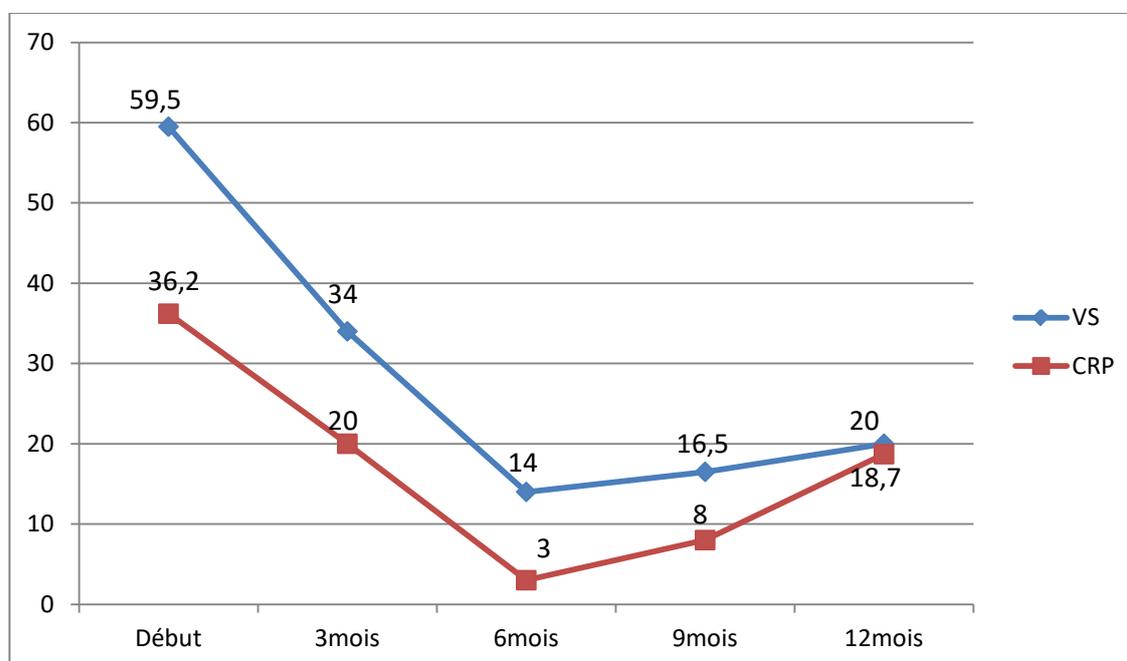
- Une importante diminution constatée au 3<sup>ème</sup> mois de 22,3 à 3,4 NAD et de 10,4 à 2,3 NAG et maintenue au fil des mois.



**Figure 28** : Cinétique d'évolution du NAD et du NAG sous Adalimumab (médiane).

**c. Cinétique d'évolution des paramètres para-cliniques sous Adalimumab:**

Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique a été notée dès le 3ème mois. La moyenne est passée respectivement de 59,5 à 34 mm pour la VS, et de 36,2 à 20 mg/l pour la CRP. Cette amélioration avait persisté tout au long des mois suivants (figure 29).



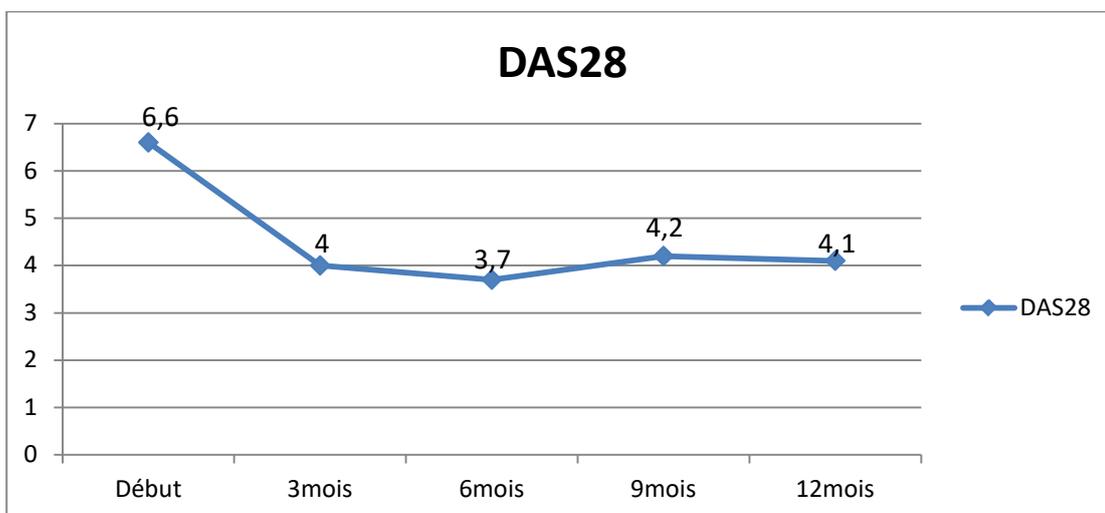
**Figure 29** : Cinétique d'évolution de la VS et de la CRP sous Adalimumab (moyenne).

**d. Cinétique d'évolution du DAS 28:**

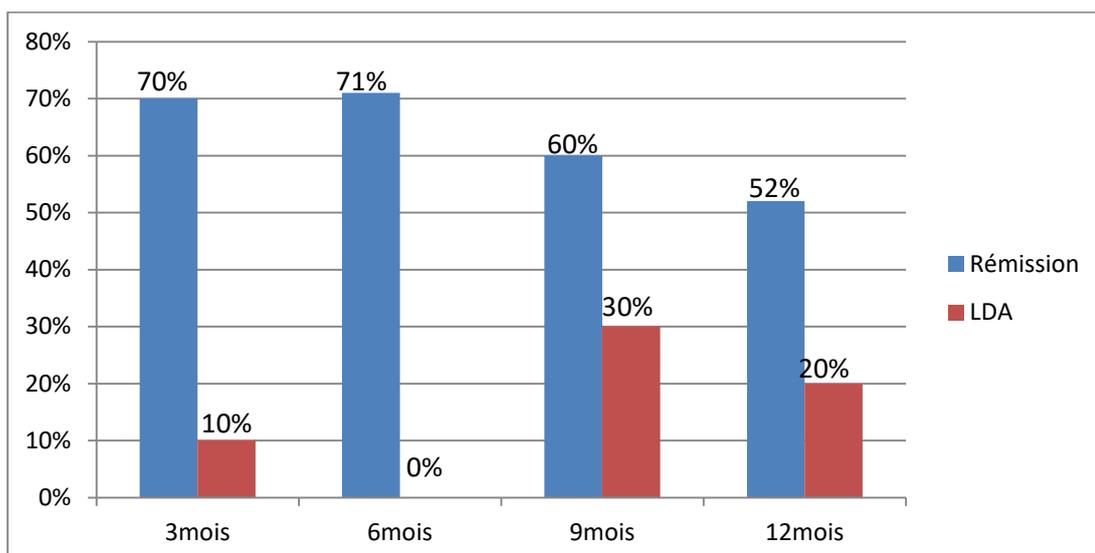
L'activité de la maladie suivait la même cinétique que les paramètres cliniques et biologiques, c'est-à-dire une amélioration du DAS 28 constatée à 3 mois (de 6,6 à 4), maintenue au fil des mois (figure 30).

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2,6) était à 70% au 3<sup>ème</sup> mois, 71% au 6<sup>ème</sup> mois, 60% au 9<sup>ème</sup> mois et 52% au 12<sup>ème</sup> mois.

Et la proportion de patients avec une PR de faible activité (LDA: 2,6 < DAS ≤ 3,2) était de l'ordre de 10%, 0%, 30% et 20% aux 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois respectivement (figure 31).



**Figure 30 :** Cinétique d'évolution du DAS 28 moyen sous Adalimumab.

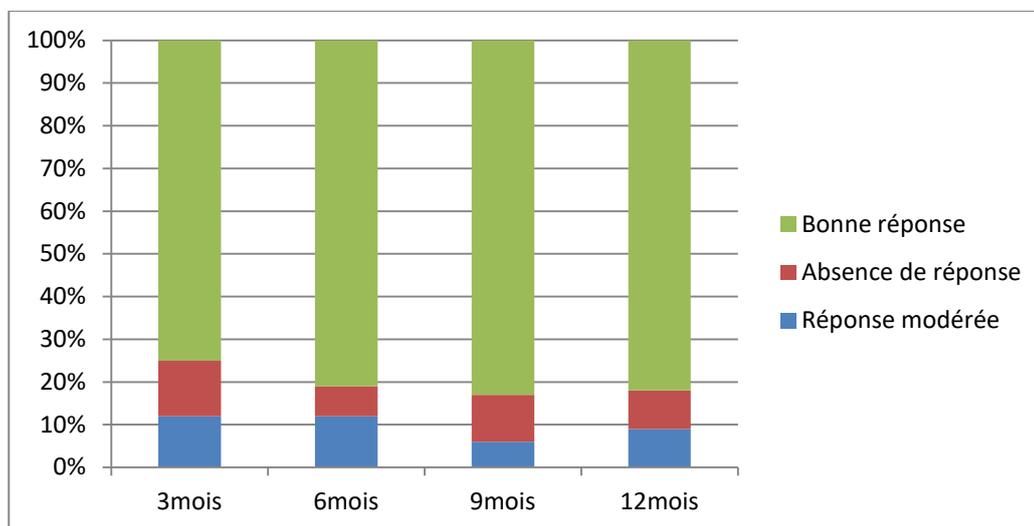


**Figure31 :** Proportion des patients en rémission DAS 28 et en LDA sous Adalimumab.

**e. Variation du DAS28 sous traitement:**

L'amélioration du DAS 28 était importante et stable -2,6, -2,9, -2,4 et -2,5 au 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois respectivement.

**f. Réponse EULAR:**



**Figure 32 :** Réponse EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois après Adalimumab.

Quatre vingt sept pour cent des patients avaient une réponse EULAR jugée bonne ou modérée à 3 mois. Ce pourcentage était maintenu élevé à 6,9 et 12 mois avec 88 %, 94 % et 91 % respectivement.

La proportion des réponses EULAR « bonne » dépassait sensiblement celles des réponses EULAR «modérée » et les « non réponse ».

## VII. Etude de la tolérance des biothérapies:

### 1. Tolérance du Rituximab:

#### 1.1. Données générales:

Pour les 39 patients qui étaient sous Rituximab :

Quatorze effets secondaires ont été notés, apparus après la première cure dans 71,4 % des cas. Il s'agissait de :

- 3 réactions à la perfusion.

- 10 infections.
- Une pangastrite très érosive avec antrite nodulaire survenant 3 mois après la perfusion.

Aucun événement indésirable n'est survenu chez 28 malades (71,8 %). Aucun décès n'a été déploré, ni néoplasie, ni leucopénie. Et on n'a pas constaté d'activation des deux cas de primo-infection tuberculeuse latente découverts en pré-biothérapie.

### **1.2. Réactions à la perfusion:**

Les réactions liées à la perfusion sont survenues dans 7,7% des cas (n=3). Elles étaient toutes immédiates à la première perfusion du RTX. Dont deux, étaient sévères, conduisant à l'arrêt définitif du RTX : il s'agissait dans le premier cas d'une hypotension avec sensation d'oppression thoracique et hématuries nécessitant le transfert en milieu de réanimation et dans le 2<sup>ème</sup> cas une éruption cutanée généralisée avec urticaire et palpitations (tableau XIV).

**Tableau XIV : Réactions liées à la perfusion du Rituximab (n=39)**

Réactions à la perfusion	Nombre	Délai de survenue
Total	3	
Hypotension+ hématuries+ Oppression thoracique	1	Au moment de la perfusion (après passage de 10cc de RTX)
Eruption cutanée généralisée +urticaire+palpitations	1	Immédiatement après la première perfusion
Prurit localisé	1	Après quelques jours de la perfusion

n=39 : Nombre de patients sous RTX.

### **1.3. Infections:**

Les infections sont survenues dans 25,6 % des cas (n=10). Elles sont survenues dans 70% des cas lors du premier cycle après un délai moyen de 6 mois. Les infections sévères étaient dominées par les infections ostéo-articulaires (tableau XIII).

**Tableau XIII : Infections survenues sous Rituxima (n=39)**

Infections communautaires	Nombre (%) (n=39)	Délai de survenue
Total	10 (25,6 %)	7 (70 %) après cycle 1
Arthrite septique	3 (7,7 %)	2 après cycle 3 - 1 après cycle 1
Infection urinaire	2 (5,1 %)	2 après cycle 1
Pneumonie	2 (5,1 %)	2 après cycle 1
Infection postopératoire sur matériel d'ostéosynthèse	1 (2,5 %)	1 après cycle 3
Candidose buccale	1 (2,5 %)	1 après cycle 1
Pustulose et pseudo folliculite	1 (2,5 %)	1 après cycle 1

n=39 : Nombre de patients sous RTX.

## 2. Tolérance des anti-TNF $\alpha$ :

### 2.1. Etanercept :

Pour les sept patients qui avaient reçu l'Etanercept soit en première intention ou après rotation, quatre effets secondaires ont été notés chez trois malades (42,9 %). Dont un était sévère, il s'agissait d'une dermatophytie extensive ayant conduit à l'arrêt définitif de l'Etanercept (tableau XIV).

On n'a pas constaté d'activation du cas de primo-infection tuberculeuse latente découvert en pré-biothérapie.

**Tableau XIV : Les événements indésirables survenus sous Etanercept (n=7).**

Infections	Nombre de fois	A conduit à l'arrêt ?
Réaction allergique à type d'urticaire localisé aux membres supérieurs	1	Temporaire
Dermatophytie extensive à tout le corps	1	Définitif
Zona intercostal	1	Temporaire
Hidrosadénite axillaire gauche	1	Temporaire

n=7 : Nombre de patients sous ETN.

### 2.2. Adalimumab:

L'Adalimumab était prescrit chez 10 patients soit en première intention ou après rotation, deux effets secondaires ont été notés chez deux malades (20%).

- Un cas de pneumopathie sévère nécessitant l'arrêt définitif du traitement.
- Un cas de lymphocytose nécessitant un arrêt temporaire de 8 mois du traitement.

The page features four decorative corner ornaments, one in each corner. Each ornament consists of a vertical line on the left and a horizontal line on the top, meeting at a right angle. The lines are adorned with small circles and dots. At the corners, there are stylized scroll-like flourishes. The word "DISCUSSION" is centered in the middle of the page.

*DISCUSSION*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquemment rencontré. La PR est une maladie avec une hétérogénéité importante compliquant ainsi sa prise en charge thérapeutique. Il est possible de rencontrer des formes bénignes et des formes très agressives.

Deux aspects cliniques sont identifiables dans une PR et parfois simultanément. Dans la majorité des cas, la PR se définit en tant que rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées. Cette atteinte articulaire est susceptible d'entraîner des déformations ou des destructions de l'articulation. L'autre aspect clinique de la PR est sa composante systémique qui engendre des atteintes extra-articulaires pouvant être importantes et parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient. En conséquence, l'évaluation de l'activité de la maladie et l'analyse des facteurs pronostiques se révèlent des composantes importantes dans le choix de la stratégie thérapeutique personnalisée à adapter, afin de freiner la dégradation articulaire et le handicap fonctionnel ultérieur.

Il y a une vingtaine d'années, les moyens thérapeutiques à disposition étaient limités. Ils ne permettaient pas un bon contrôle de l'inflammation articulaire et étaient grevés d'effets secondaires importants, notamment la corticothérapie prolongée. L'introduction des biothérapies au début a révolutionné la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes avec une augmentation du taux de rémission, et une baisse de l'atteinte fonctionnelle et du risque de séquelles articulaires.

Cependant, il s'agit de traitements d'introduction assez récente, et à la lumière des résultats obtenus à partir de nos 49 observations, nous allons comparer et discuter l'efficacité et la tolérance de ces traitements avec celles de la littérature, et en tirer des conclusions.

## **I. Présentation de la polyarthrite rhumatoïde :**

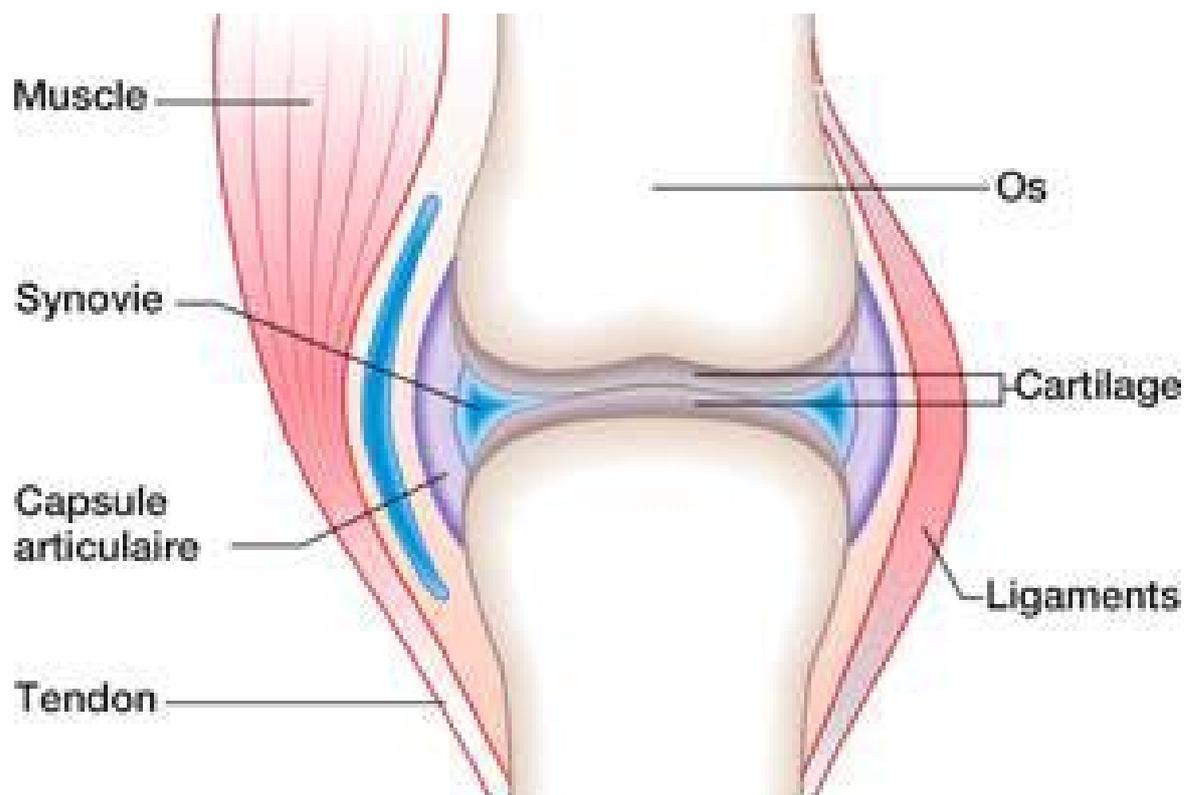
### **1. Définition :**

Appelée par le passé polyarthrite chronique évolutive, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique. En d'autres termes, il s'agit d'une pathologie touchant les articulations, ayant pour point de départ une inflammation de la membrane synoviale qui va devenir persistante (1).

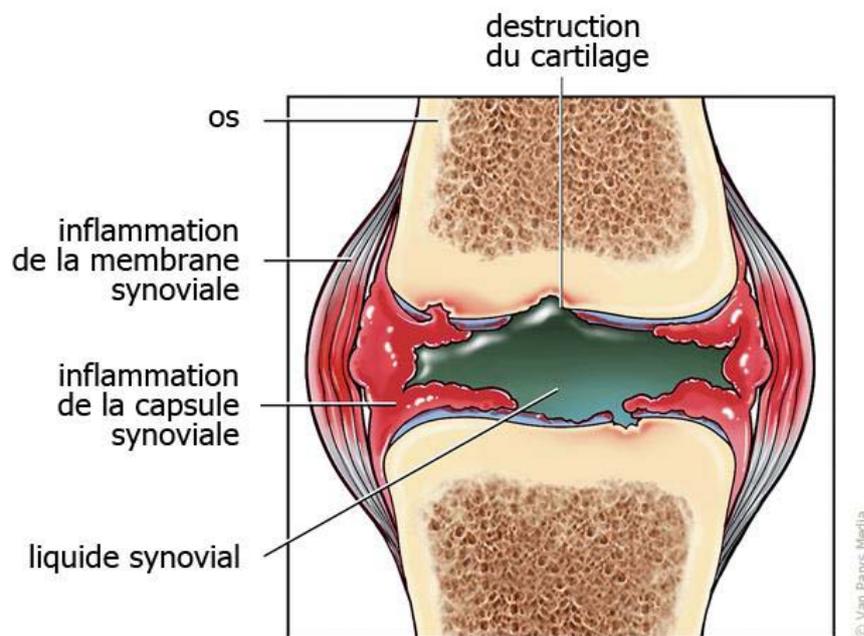
Si l'inflammation de la synoviale persiste, par exemple en l'absence de prise en charge, tous les éléments de l'articulation et ceux l'entourant (tendons, ligaments) vont subir des lésions dues au pannus synovial et surtout aux enzymes contenues dans le liquide synovial. Ces lésions amènent à l'érosion des articulations et tendons entraînant les déformations articulaires bien connues de la polyarthrite rhumatoïde (2).

Elle fait également partie des maladies systémiques, car les articulations ne sont pas les seuls éléments touchés, divers organes peuvent être également atteints.

Elle est aussi classée en tant que maladie auto-immune, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto anticorps. Dans les cas d'altération de ce système, comme au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations du patient sont susceptibles d'être reconnues comme étrangères (1).



**Figure 33** : Schéma d'une articulation saine  
(Société française de rhumatologie 2012)



**Figure 34 : Arthrite : inflammation d'une articulation**  
(Medipedia l'encyclopédie des maladies 2014)

## 2. Epidémiologie :

La PR est présente dans le monde entier. Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale (21 millions de personnes dans le monde et 300 000 personnes seraient atteintes au Maroc).

La PR peut survenir à tout âge mais on observe son début surtout entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe ratio s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans (3).

## 3. Physiopathologie:

Il s'agit d'une maladie multifactorielle comprenant (4) :

- Des facteurs génétiques tels que les antigènes HLA DR4 et/ou DR1, les antécédents familiaux de PR ou d'autres maladies auto-immunes.

- Des facteurs environnementaux : un agent infectieux, le stress, l'alimentation.
- Des facteurs hormonaux.
- Tabac.

Les mécanismes déclenchant le processus inflammatoire, bien que encore non complètement compris, laissent supposer que le développement de la PR est la résultante d'une interaction entre le profil génétique des patients et leur environnement quotidien, entraînant une anomalie de la réponse immunitaire et le déclenchement d'une réaction inflammatoire incontrôlée (5).

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

Plusieurs phases peuvent être schématiquement caractérisées lors de l'évolution de la maladie:

### **3.1. initiation :**

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique et des facteurs environnementaux.

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (6).

### **3.2. recrutement cellulaire et inflammation :**

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

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri-cellulaire :

- **CPA** : Macrophages, lymphocytes B et les cellules dendritiques.
- **Lymphocytes**: lymphocytes T producteurs d'interféron, d'IL2 ou encore d'IL17.

- **Synoviocytes** : Stimulés par l'IL1, le TNF alpha et les lymphocytes T, elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1 et l'IL6.

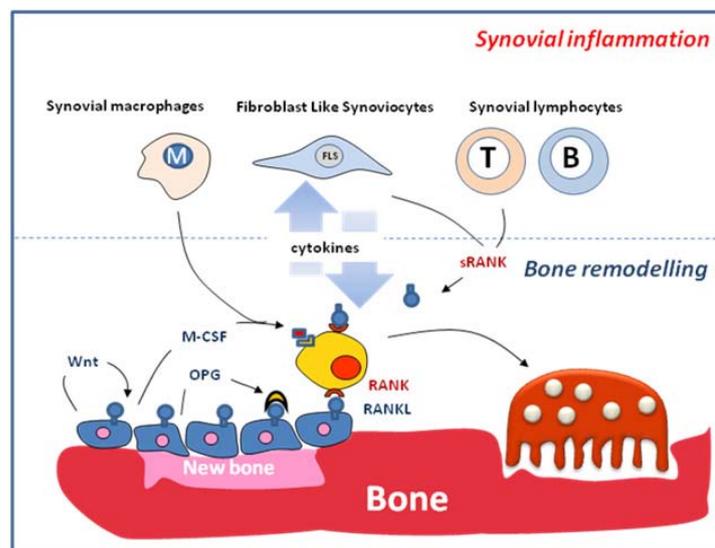
Les voies de signalisation intracellulaire en particulier les protéines kinases MAPk, PI3 Kinase, et les facteurs de transcription NF-κB contribuent à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse et constituent des cibles potentielles (7,8).

### 3.3. prolifération synoviale :

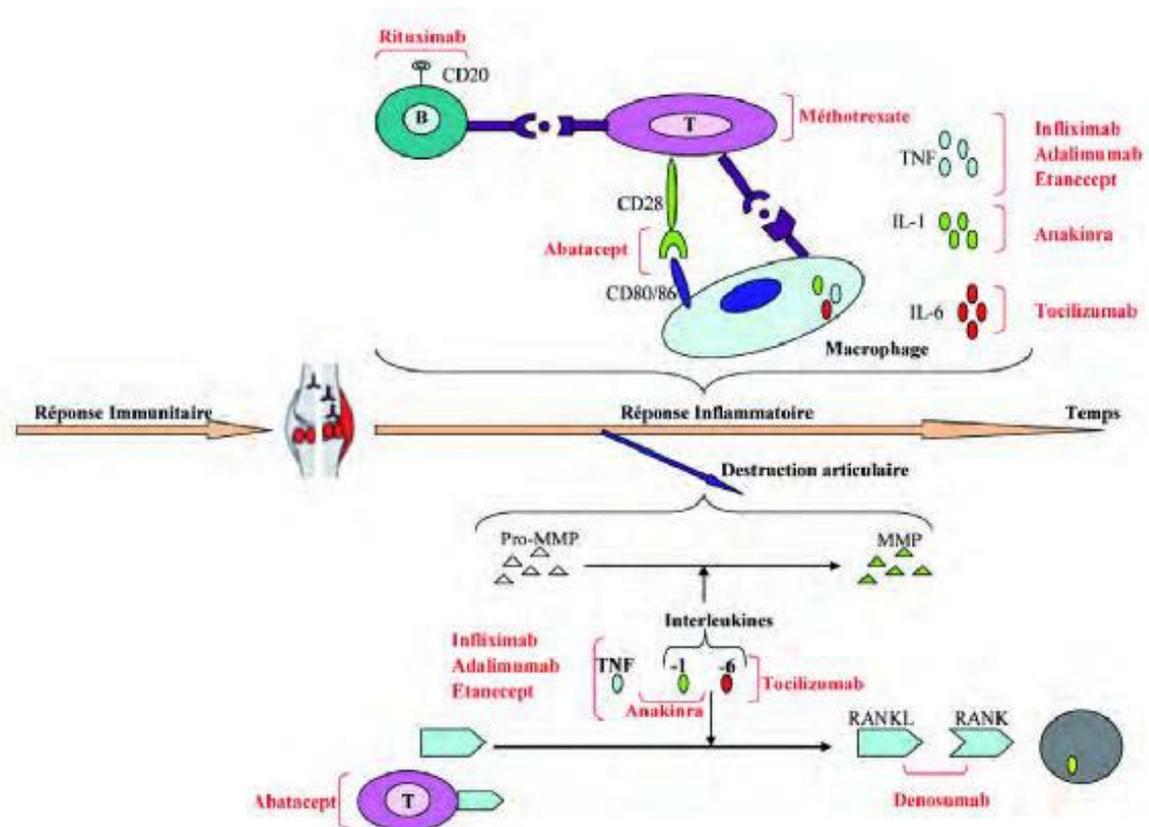
Le recrutement et l'activation de ces cellules puis l'amplification de la réaction inflammatoire conduit à un déséquilibre entre les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-13) et les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL1, IL6, IL8, IL18). Tout ceci a pour conséquence le développement de la synovite rhumatoïde.

### 3.4. destruction de l'articulation et réparation :

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction mais ne la compense pas. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF bêta (9,10).



**Figure 35** : Pathogénèse de l'arthrite rhumatoïde.  
(Rheumatoid arthritis- Etiology, consequences and co-morbidities  
Andrew B. Lemmey, Sebastian Kaulitzki, 2011)



**Figure 36 :** Différents traitements impliqués dans la prise en charge de la PR et leurs cibles.  
 (Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, et al.  
 Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Mar Rhum. 2012)

#### 4. Clinique :

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, bilatéral, symétrique, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires à des stades différents de la maladie.

Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires surtout en seconde partie de nuit, associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite) principalement au niveau des poignets, des articulations métacarpo-phalangiennes ou inter-phalangiennes proximales, et les métatarso-phalangiennes .

Les déformations les plus typiques aux mains sont: le pouce en Z (hyperflexion de la 1<sup>ère</sup> métatarso phalangienne), les doigts en maillet, en col de cygne, en boutonnière (rupture des

extenseurs et fléchisseurs de doigts), le coup de vent ulnaire par subluxation des articulations métacarpo-phalangiennes.

Pour le pied : hallux valgus, pied plat triangulaire, orteils en griffe. D'autres atteintes sont fréquentes: le flessum des coudes, l'arthrite cervicale entre les deux premières vertèbres responsables de compression médullaire (11).

Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap (12).

Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations. Ces lésions peuvent toucher les tendons ainsi que les organes vitaux comme les poumons, le cœur et les vaisseaux (13).



**Figure 37 : Déformations survenant lors d'une polyarthrite rhumatoïde évoluée.**

## 5. Diagnostic:

Le diagnostic d'une PR débutante peut être difficile. Il repose sur un faisceau d'arguments :

### 5.1. Cliniques :

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé) dans 70 % des cas. Elle touche les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (deuxième et troisième le plus souvent) ou interphalangiennes proximales. On note habituellement un respect des articulations interphalangiennes distales. Ces atteintes articulaires sont fixes et symétriques. Les douleurs sont de rythme inflammatoire : réveil nocturne et dérouillage matinal supérieur à 30 minutes. Le signe clinique à la palpation est la synovite : gonflement articulaire rénitent parfois tendu. Au doigt, on note un aspect caractéristique de « fuseau » ; au poignet une tuméfaction avec parfois, ce qui est évocateur, une ténosynovite cubitale. À la phase de début, on observe fréquemment des métatarsalgies bilatérales apparaissant dès le premier pas le matin (14).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarso-phalangiennes objectivée par un Squeeze test positif (15).

### 5.2. Biologiques :

- la vitesse de sédimentation,
- le taux de la protéine C-réactive,
- le dosage des anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP),
- le dosage du facteur rhumatoïde (4).

Ayant une composante auto-immune, la recherche des auto-anticorps dans le cadre de la PR est importante pour poser le diagnostic.

La Haute Autorité de la Santé (HAS) recommande au minimum la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR), des anticorps anti-fillagrine (ou antiprotéine citrullinée) et des anticorps antinucléaires (13). Ces derniers seront dosés pour écarter un diagnostic différentiel.

### **5.3. D'imagerie :**

Les radiographies et l'échographie (parfois IRM dédiée) permettent de mettre en évidence de manière précoces les érosions articulaires. Celles ci ont une grande valeur diagnostique et pronostique.

Et le diagnostic d'une PR nécessite :

- De reconnaître un rhumatisme inflammatoire périphérique ;
- D'écarter les autres affections inflammatoires ;
- D'évaluer le risque de développer un rhumatisme persistant et érosif (12).

## **6. Critères d'évaluation:**

Le diagnostic précoce et la mise en route d'un traitement sont très importants pour la prise en charge optimale de cette maladie (16).

Ainsi, les objectifs thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde sont au nombre de quatre : contrôler les manifestations cliniques, prévenir les dégâts structuraux, éviter le handicap fonctionnel et réduire la surmortalité (17).

### **6.1. Critères d'activité :**

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 (11) :

**a. Disease activity score (DAS28) :**

Le DAS est considéré par l'EULAR comme le critère de référence d'activité de la PR.

Le score DAS repose sur:

- le nombre d'articulations douloureuses à la pression
- le nombre d'articulations gonflées
- la VS ou la CRP
- l'évaluation de l'activité globale de la maladie par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm.

Une PR a une :

- activité élevée si  $DAS28 > 5,1$ ;
- activité modérée si  $DAS28 > 3,2$  et  $\leq 5,1$ ;
- activité faible si  $DAS28 \leq 3,2$ ;
- rémission si  $DAS28 < 2,6$ .

**b. Simplified disease activity index (SDAI):**

Le SDAI est la somme algébrique de 4 paramètres :

- le nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées)
- le nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées)
- l'activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10)
- la CRP

Une PR a une :

- activité élevée si  $SDAI > 26$ ;
- activité modérée si  $SDAI > 11$  et  $\leq 26$ ;
- activité faible si  $SDAI \leq 11$ ;
- rémission si  $SDAI \leq 3,3$ .

**c. Réponse thérapeutique EULAR :**

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:

**Tableau XV: Réponse thérapeutique EULAR.**

Activité de la PR (score actuel)	Diminution du score DAS 28 (delta DAS)		
	> 1.2	0.6 < delta DAS ≤ 1.2	≤0.6
Faible (DAS28 ≤ 3,2)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée (3,2 < DAS ≤ 5,1)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS28 > 5,1)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

**d. Clinical disease activity index (CDAI):**

Le CDAI comporte les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP.

Au total, plusieurs scores ont été élaborés (DAS28, SDAI et le CDAI) mais le DAS28 reste le score le plus utilisé en pratique (18).

**6.2. Critères de sévérité:**

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point.

Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques, biologiques et radiologiques (tableau XVI) (19) :

**Tableau XVI: critères de sévérité de la PR.**

a) Critères cliniques	b) Critères biologiques	c) Critères radiologiques
Age jeune de début Le début aigu Début poly articulaire Nodule rhumatoïde	Facteur rhumatoïde fortement positif Anticorps antiCCP VS, CRP élevées	Erosions précoces

## **II. Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde:**

Les progrès dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont permis de mieux contrôler la maladie et d'envisager la rémission (20).

L'obtention d'une rémission est devenue l'objectif ultime actuel du traitement de la PR. En effet, il est démontré qu'une rémission persistante empêche la progression structurale dans la grande majorité des cas, permettant ainsi d'éviter une détérioration fonctionnelle sur le long terme (21).

Le diagnostic de la PR doit être le plus précoce possible afin d'optimiser au maximum l'efficacité des traitements mis en place lors de la phase initiale de la maladie. En effet, lorsqu'il n'y a pas encore de lésions irréversibles, les traitements de fond actuels peuvent limiter la progression de la maladie. On parle alors de « **fenêtre d'opportunité thérapeutique** » (22).

### **1. Les moyens thérapeutiques:**

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'éducation du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie (23).

#### **1.1. Traitements médicamenteux:**

##### **a. Traitements symptomatiques (24) :**

###### ***a.1. Les antalgiques:***

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

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

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

- à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible.

- en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités, en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives.

*a.3. Les corticoïdes:*

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

**b. Traitements de fond classiques (csDMARD):**

Ils constituent le pivot du traitement de toute PR. Ils ont, à des degrés divers, la capacité de freiner voire stopper la progression de celle-ci, y compris la destruction ostéo-articulaire.

Dans la dernière nomenclature, le terme de *conventionnal synthetic disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) est proposé (25).

En dehors des PR très sévères qui peuvent justifier un traitement très agressif d'emblée, les recommandations actuelles sont de commencer le traitement par une monothérapie comportant généralement du **Méthotrexate** ou comme alternative, du **Léflunomide** ou de la **Sulfasalazine** (26).

*b.1. Le Méthotrexate :*

Le Méthotrexate (MTX) reste le traitement de fond traditionnel de référence dans la PR (27). Il constitue le «**Gold Standard**» de la PR du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré.

Il est actuellement recommandé de l'utiliser dans la plupart des cas, en première intention devant une PR débutante à risque d'évolution vers la chronicité et des lésions érosives (28).

Il est de plus considéré comme la substance « d'ancrage » et est souvent proposé en association aux corticoïdes dans les premiers mois de la maladie si le niveau d'activité et le potentiel de sévérité le justifient.

L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os, intramusculaire ou en sous cutané (29).

**b.2. Autres traitements DMARDs :**

- La Sulfasalazine (SLZ).
- Les Anti-paludéens de synthèse (APS).
- Le Leflunomide (LEF).

Le tableau XVII résume les principaux traitements de fond synthétiques, leurs effets indésirables ainsi que leur surveillance (30).

**Tableau XVII : Principaux effets indésirables et surveillance des traitements de fond synthétiques (30)**

Traitement de fond	Dose / Voie d'administration	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
<b>Méthotrexate</b> Méthotrexate®inj Lederthrexate®inj Novatrex®Cp	0,3 mg/Kg/semaine Intra Musculaire ou Voie Orale	Nausées vomissements, toux, dyspnée fièvre, anomalies hépatiques anomalies hématologiques	NFS Transaminases Créatinine	Tous les mois × 3 mois Puis tous les 3 mois
<b>Léflunomide</b> Arava®Cp	20 mg/j par voie Orale	Diarrhée, HTA anomalies hépatiques	TA NFS Transaminases	Tous les mois × 3 mois Puis tous les 3 mois
<b>Sulfasalazine</b> Salazopyrine®Cp	2 à 3 g/jour par voie orale	Anomalies digestives, éruption, leucopénie	NFS Transaminases	Tous les mois × 3 mois Puis tous les 3 mois
<b>Antipaludéens de synthèse</b> Plaquénil®Cp Nivaquine®Cp	6 mg /kg/ jour 4mg/kg/jour	anomalies oculaires, Prurit, Vertiges, Troubles digestifs	Contrôle ophtalmologique	2 fois par an

**c. Les biothérapies (bDMARD):**

Depuis quelques années se sont développées plusieurs thérapeutiques ciblant de façon spécifique tel ou tel acteur de ce réseau complexe avec plus ou moins de bons résultats. Le succès retentissant des anti-TNF $\alpha$  a réussi à imposer ces traitements dénommés « biothérapies » ou « biologic DMARDs » dans la stratégie thérapeutique de la maladie (31).

Ces traitements dits ciblés, permettent d'obtenir des réponses cliniques supérieures aux traitements conventionnels selon les critères ACR ou de l'EULAR ainsi qu'un ralentissement de la progression structurale. Ils permettent ainsi d'envisager une rémission de la maladie (24).

Ces traitements sont obtenus par génie biologique (32). Elles correspondent à l'utilisation des molécules, des cellules voire des tissus à des fins thérapeutiques (33).

La biothérapie recouvre **les thérapies cellulaires** (manipulation de cellules souches ou différenciées), **les thérapies tissulaires** (différentes greffes de tissus vivants), **les thérapies géniques** (transfert de gènes, Intervention sur les gènes) et la thérapie moléculaire (anticorps, cytokines, nanoparticules), l'immunothérapie et les vaccins.

Les premières biothérapies ont été des médicaments anti-rejet (sérum anti-lymphocytaire et anticorps monoclonaux OKT3) utilisés en transplantation. Elles ont été introduites par la suite en onco-hématologie puis progressivement dans l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immunes ciblant ainsi (34) :

- Les lymphocytes B.
- Les molécules de la co-stimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T.
- Les lymphocytes T.
- Les lymphocytes B et T.
- Le réseau cytokinique.
- Le système du complément.
- Les chimiokines, les intégrines ou leurs récepteurs.

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

**Tableau XVIII : cibles et objectifs des traitements biologiques de la PR.**

Biothérapie	Cible	objectif
Adalimumab	TNF alpha	Bloquer une cytokine pro-inflammatoire
Infliximab		
Golimumab		
Certolizumab (non commercialisé au Maroc)		
Etanercept		
Tocilizumab	Interleukine6	Bloquer les cellules immunitaires
Anakinra	Interleukine1	
Rituximab	Lymphocytes B	
Abatacept (non commercialisé au Maroc)	Lymphocytes T	

Cet enjeu explique les moyens scientifiques et médicaux considérables investis pour ces thérapies radicalement nouvelles et prometteuses (35).

**Tableau XIX : Les modalités d'administration et coûts des biothérapies disponibles (bDMARD).**

Classe	Nom commercial	posologie	voie	modalités	Coût annuel en DH
<b>Anti TNF</b>					
Infliximab (INF)	Rémicade	3mg/Kg à S0, S2, S6 puis chaque 8 semaines	IV	Perfusion en hospitalier	180 000-250 000
Etanercept (ETN)	Enbrel	50 mg / semaine	SC	52 inj/an	155 000
Adalimumab (ADA)	Humira	40 mg/15 j	SC	26 inj/an	158 000
Golimumab (GLB)	Simponi	50 mg/ par mois à la même date chaque mois	SC	12 inj/an	125 000
Certolizumab (CTZ)	Cimzia	400 mg à S0, S2, S4 puis 200 mg chaque 2 semaines	SC	24 inj/an	130 000-150 000
<b>Anti Interleukine</b>					
Tocilizumab (TCZ) (anti IL6)	Actemra	8mg/kg/mois	IV	Perfusion en hospitalier	155 000-200 000
Anakinra (ANK) (anti-IL1)	Kineret	100 mg/j	SC	365 inj/an	125 000-130 000
<b>Anti cellulaire</b>					
Rituximab (RTX) (anti-CD20)	Mabthera	1g x 2 à 15 jours d'intervalle	IV	Perfusion en hospitalier	60 000
Abatacept (ABT) (anti-CTLA-4)	Orencia	500 mg à 1g à S0, S2, S4 puis chaque 4 semaines	IV	Perfusion en hospitalier	65 000-80 000

**d. Les immunosuppresseurs :**

Azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide.

Peuvent être exceptionnellement utilisés dans certaines PR avec vascularite ou PR réfractaires aux autres traitements disponibles.

**e. Les traitements médicamenteux locaux**

Des infiltrations articulaires et péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées en cas de poussées. En complément du traitement de fond, les synoviorthèses chimiques et isotopiques sont également utilisées (26).

**1.2. Réadaptation fonctionnelle :**

Elle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie et comporte divers aspects: appareillages et rééducation proprement dite. Elle permet de prévenir ou de limiter l'impact de la raideur articulaire sur la fonction et donc de prévenir l'handicap (26).

**1.3. Traitement chirurgical :**

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes anciennes et évoluées. C'est lors des consultations médico-chirurgicales réunissant les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes que sont discutés avec le malade les indications chirurgicales. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défailante et apporter l'indolence. Elle comporte des chirurgies correctrices de déformation articulaire et l'implantation prothétique de la hanche et du genou. Tous ces gestes chirurgicaux nécessitent des équipes spécialisées dans la chirurgie des rhumatismes inflammatoires et une réadaptation fonctionnelle postopératoire en milieu spécialisé (36).

**2. Les recommandations :**

Les objectifs des recommandations sont d'évaluer et de proposer les éléments les plus pertinents pour le diagnostic et la prise en charge initiale de la PR, afin de favoriser un diagnostic précoce et de permettre l'instauration précoce d'un traitement de fond (37).

**2.1. Les recommandations EULAR 2016 (38) : (annexe 10)**

1. L'objectif thérapeutique principal dans la PR devrait être l'obtention d'un état de rémission clinique.
2. L'évaluation devrait être régulière en cas de PR active (tous les 1 à 3 mois), en l'absence d'amélioration après environ 3 mois de traitement, ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 mois, le traitement devrait être ajusté.
3. Le MTX devrait faire partie de la première ligne thérapeutique en cas de PR active.
4. En cas de CI (ou d'intolérance précoce) au MTX, la sulfasalazine et le leflunomide devraient être intégrés dans la première stratégie thérapeutique.
5. Chez les sujets DMARDs naïfs, en association ou non aux corticoïdes, le recours aux csDMARDs devrait être envisagé en monothérapie ou en combinaison.
6. La corticothérapie à faibles doses devrait être envisagée comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en association à un ou plusieurs csDMARDs) et jusqu'à 6 mois, nécessitant toutefois d'être réduite le plus rapidement possible selon l'évolution clinique.
7. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après recours à la première stratégie, et en l'absence de facteur de mauvais pronostic, on devrait envisager la possibilité de recourir à une autre stratégie de csDMARDs. En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un bDMARD devrait être envisagée.
8. En cas de réponse insuffisante au MTX et/ou autres stratégies reposant sur des csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, le recours aux bDMARDs (anti-TNF $\alpha$ , Abatacept ou Tocilizumab, voire Rituximab dans certains cas) devrait être envisagé en association au MTX.
9. Les patients en échec d'un premier bDMARD devraient être traités par un autre bDMARD, les patients en échec d'un premier anti-TNF peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre biologique de mécanisme d'action différent.
10. En cas de rémission persistante, après avoir interrompu toute corticothérapie, il peut être envisagé de réduire le bDMARD, notamment si ce traitement est en association à un csDMARD.

**2.2. Recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la PR :**

<b>Principes généraux</b>	<p>Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients.</p> <p>Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR.</p> <p>La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel.</p>
<b>Recommandation 1</b>	Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.
<b>Recommandation 2</b>	L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.
<b>Recommandation 3</b>	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.
<b>Recommandation 4</b>	Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active.
<b>Recommandation 5</b>	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.
<b>Recommandation 6</b>	Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.
<b>Recommandation 7</b>	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.
<b>Recommandation 8</b>	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.
<b>Recommandation 9</b>	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.
<b>Recommandation 10</b>	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.
<b>Recommandation 11</b>	Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.
<b>Recommandation 12</b>	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.
<b>Recommandation 13</b>	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.
<b>Recommandation 14</b>	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.

La figure 6 récapitule la stratégie de prise en charge de la PR retenue par la SMR dans ses référentiels, stratégie inspirée des recommandations de l'EULAR qui ont été adaptées au contexte Marocain.

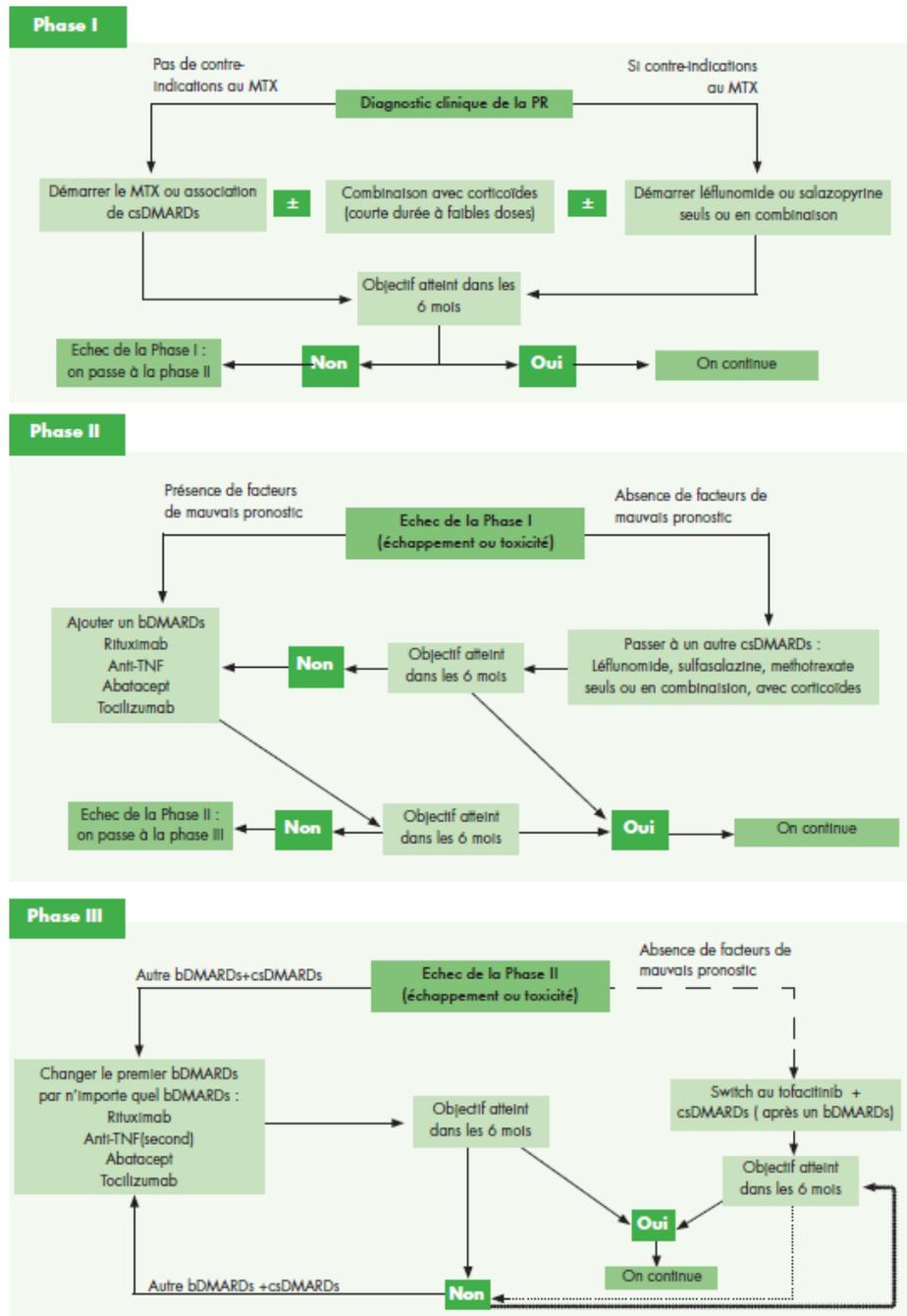


Figure 38 : Récapitulatif de la stratégie thérapeutique de la PR par la SMR

### **III. Efficacité des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde:**

L'évaluation de la PR dans les essais thérapeutiques est maintenant parfaitement codifiée (notamment avec l'avènement des biothérapies) et repose soit sur des critères de l'American College of Rheumatology et l'on parle de patients répondeurs ACR 20 %, ACR 50 % ou ACR 70 %, en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur des critères européens de l'EULAR basés sur le score DAS (Disease Activity Score) (39).

Idéalement, un traitement efficace est un traitement qui permet d'obtenir la rémission de la maladie ; c'est à dire que le patient vit normalement, les douleurs et l'inflammation disparaissent, les lésions arrêtent de progresser et une stabilisation est obtenue.

Cette rémission se mesure grâce à différents éléments, dont le plus utilisé par les rhumatologues est le DAS 28.

L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation du DAS entre deux mesures. On considère qu'il n'y a pas de réponse si la variation est  $< 0.6$ . La réponse est modérée ou bonne au traitement si la variation est comprise entre 0.6 et 1.2 en fonction du DAS initial. La réponse est bonne au traitement si la variation du DAS est  $> 1.2$ .

Dans l'autre sens et en fonction de la valeur du DAS en fin d'étude il n'y a pas de réponse si le DAS est  $> 5.1$  la réponse est modérée quand le DAS d'arrivée est compris entre 3.2 et 5.1. La rémission clinique est retenue quand le DAS est  $< 3.2$  (Voir tableau XV plus haut).

Les autres examens permettant d'évaluer l'efficacité du traitement sont :

- l'inflammation (vitesse de sédimentation ou protéine C réactive).
- les radiographies régulières.
- les questions posées au patient.

#### **1. Efficacité du Rituximab :**

Le Rituximab a initialement prouvé son efficacité dans différentes maladies hématologiques et est devenu un traitement majeur des lymphomes B non Hodgkiniens (40). 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 (41). 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 (42, 43).

**1.1. Etude REFLEX phase III (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid arthritis) (44):**

L'étude REFLEX avait pour but de comparer l'efficacité du Rituximab par rapport aux anti-TNF $\alpha$ . Elle a porté sur 520 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Ces derniers avaient présenté antérieurement une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ . C'est une étude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo où les patients ont reçu deux perfusions de Rituximab (1 g) à deux semaines d'intervalle ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de Méthotrexate. Des réponses ACR20, ACR50, ACR70 ont été obtenus respectivement chez 51%, 27%, 12% à 6 mois (44, 45).

Les principales conclusions de l'étude REFLEX étaient :

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

**1.2. Etude DANCER (46):**

C'est une étude randomisée en double aveugle évaluant de façon concomitante deux doses de Rituximab et deux modalités d'administration des corticostéroïdes. Quarante cent soixante cinq patients ont été inclus et randomisés en neuf bras selon une configuration 3x3: 3 bras Rituximab (placebo, 500 mg ou 1000 mg) en perfusion aux jours 1 et 15 croisés avec 3 bras glucocorticoïdes (placebo 200 mg de méthylprednisolone IV ou 200 mg IV + 60 mg puis 30 mg/jour de prednisone per os).

Les principales conclusions de l'étude DANCER étaient :

Des réponses ACR 20, ACR 50, ACR 70 dans respectivement 54%, 34%, 20% ont été obtenues dans le groupe traité par 1g du Rituximab à 24 semaines (45, 46).

### **1.3. Etude Edwards (47) :**

Elle a été réalisée chez 161 patients insuffisamment répondeurs au Méthotrexate et a permis de montrer que l'association du Rituximab au Méthotrexate était supérieure à la poursuite du Méthotrexate seul et que l'association paraissait donner des résultats supérieurs au Rituximab administré seul. L'issue primaire (ACR 50) à la semaine 24 a été rencontrée par 43% des patients recevant le Rituximab et le MTX comparativement à 13% des patients du groupe contrôle recevant du MTX seulement ( $p=0.005$ ). Les résultats d'un traitement avec Rituximab seul n'étaient pas statistiquement significatifs comparativement au groupe recevant seulement le MTX. La combinaison Rituximab-Cyclophosphamide a permis à 41% des patients de rencontrer les critères de l'ACR 50 ( $p=0.005$  vs le groupe MTX seul). Un résultat supplémentaire très intéressant de cette étude est la constatation que l'administration de ce médicament en perfusion intraveineuse de 1 g, au jour 1 et au jour 15, permettait d'obtenir une réponse thérapeutique durable supérieure à 6 mois et pouvait même se prolonger au-delà d'une année. On a constaté parallèlement que le Rituximab entraînait une déplétion des lymphocytes B sanguins dans la majorité des cas pendant plus de 6 mois.

Dans notre série, l'indication des biothérapies était réservée aux PR sévères, de mauvais pronostic, (au moins 4 facteurs de mauvais pronostic pour chaque malade), et en échec aux csDMARDS. Néanmoins, la particularité de notre étude était que: le seuil d'activité initiale à partir duquel l'indication de la biothérapie était posée (DAS 28 à 6,25), était plus élevé dans notre contexte que celui constaté dans d'autres pays (4,4 dans le registre suisse, 5,6 dans le registre français et 5,7 dans Le cohorte allemande GERINIS) (48, 49, 50). Ceci est expliqué par la grande inaccessibilité et le coût prohibitif des biothérapies, ainsi que le manque de couverture par les assurances maladies.

Dans notre étude, le Rituximab était prescrit comme biothérapie de première intention dans 65,3% des cas. En effet, la SMR propose le Rituximab en première ligne dans sa stratégie de prise en charge de la PR pour son efficacité aussi bien chez les patients naïfs d'anti-TNF que chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate aux anti-TNF (51).

Quant aux données d'efficacité, notre série a montré une efficacité symptomatique du RTX, qui s'est traduite dès le troisième mois par une diminution des paramètres cliniques (NAD, NAG), biologiques (VS, CRP) et une baisse significative du DAS 28, avec une réponse EULAR à 6 mois dans 94% des cas et une rémission DAS 28 dans 70% des cas. Et finalement l'amélioration exprimée en delta du DAS 28 a été dans notre étude égale à -4.2.

Après la première perfusion du RTX, la réponse thérapeutique « rémission » ou « low disease activity » était maintenue jusqu'au 9<sup>ème</sup> mois puis la maladie reprenait son activité progressivement dès le 12<sup>ème</sup> mois, avec une augmentation des non EULAR à 22% et diminution du Delta DAS 28 à -0.9. Cette cinétique d'évolution est similaire à ce qui est décrit dans la littérature et serait expliquée par la pharmacocinétique du RTX. En effet, après la première perfusion du RTX, une déplétion lymphocytaire B et des immunoglobulines sont induites après 24 à 48 heures et dure pendant 6 à 9 mois. La récupération du pool lymphocytaire B normal puis des auto-anticorps circulants, ne survenant pas avant 9 à 12 mois après perfusion, précède dans 80% des cas la rechute clinique imposant un retraitement (52).

**Tableau XX: Tableau comparatif de différentes études sur le RTX.**

Etude	Dose de MTX associée	Nombre de malades	Age en moyenne	FR + en %	Durée maladie en mois	DAS28 initial	Delta DAS28 à 6 mois
IMAGE, 2011 (53)	10	499	48 ± 13	86	11 ± 14.4	7.1 ± 1	-2.92
DANCER, 2006 (54)	15.4	465	51.2	NR	125.8	6.8	-2.05
El Rharras, 2014 (24)	14.7	63	52.5 ± 11.8	44.5	145	6.43	-3.6
Notre série	11.8	49	46.7 ± 11,06	62.5	185	6.25	- 4,2

NR : non rapporté.

**Tableau XXI: Efficacité du Rituximab au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde selon les différentes séries :**

Séries	Nombre de patients atteints de PR et sous Rituximab	% des patients répondeurs EULAR (réponse bonne ou modérée) à 6 mois
Somerville et al. 2007 (55)	20	60 % (85% à 3mois)
Assous et al. 2007 (52)	50	82 %
Quartuccio et al. 2009 (56)	110	84 %
Sellam et al. 2011 (57)	208	74 %
Chatzidionysiou et al. 2011 (58)	2019	65 %
Solau Gervai et al. 2012 (59)	55	75 %
Soliman et al. 2012 (BSRBR) (60)	646	60 %
Cauderc et al. 2012 (61)	46	71,5 %
Tahiri et al. 2013 (6)	53	83 % (77,4% à 3mois)
El Rharras et al. 2014 (24)	62	86,3 % (90.9% à 3mois)
Saidi et al. 2014 (29)	63	92 %
Notre série	40	94 % (88% à 3mois)

#### **1.4. Retraitement:**

Dans notre étude, 46,1% des patients ont reçu plus d'une cure de Rituximab. L'activité de leur PR était maintenue en rémission ou en « Low disease activity » pendant les 6 premiers mois de chaque cycle jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois. Les données récentes montrent en effet le maintien de l'efficacité du RTX en cas de retraitement sans augmentation des effets secondaires.

Cohen et al. ont démontré, dans l'extension à 5 ans de l'étude phase III REFLEX, que sur un total de 480 patients ayant reçu plus d'un cycle de RTX, la réponse EULAR à 6 mois était favorable dans 77.2 %, 89,5 %, 88 %, 91 % et 84 % après respectivement 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> cycle. Les mêmes résultats ont été observés en termes de réponse ACR 20, 50 et 70 (62).

Concernant le délai de retraitement, notre étude a trouvé qu'il variait de 12 à 48 mois alors que la durée moyenne décrite dans les registres ne dépasse pas 12 mois (63). Dans la cohorte GERINIS, à titre d'exemple, le délai de retraitement variait de 6,8 à 10,5 mois (49). Ceci traduit que, pour des raisons d'accessibilité, l'attitude adoptée dans notre pratique était de guetter les prémices de la rechute pour retraiter par Rituximab, au lieu de retraiter systématiquement après 6 ou 12 mois selon l'approche « treat to target » (64).

## 2. Efficacité des anti-TNF $\alpha$ :

Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont les premières thérapies ciblées à avoir vu le jour dans la PR, et sont par ailleurs les plus utilisées.

Compte tenu du coût très élevé des traitements par anti-TNF $\alpha$ , ils sont souvent utilisés que dans les PR actives et érosives insuffisamment contrôlées par un traitement de fond comme le MTX ou après échec d'une autre biothérapie.

Dans les recommandations d'utilisation des anti-TNF, il est préconisé d'utiliser une association thérapeutique avec un seul traitement de fond traditionnel (30). L'association des traitements biologiques et notamment les anti-TNF avec le MTX, a clairement démontré sa supériorité par rapport à une monothérapie et est actuellement considérée comme le traitement le plus efficace dont nous disposons dans la PR.

Avant toute prescription d'un anti-TNF alpha, la HAS recommande d'effectuer un bilan complet (annexe 9).

### **2.1. L'étude TEMPO: Therapeutic effect of the combination of Etanercept and Methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial (65).**

L'étude TEMPO, d'une durée initiale de 1 an, prolongée à 3 ans, a porté sur 682 patients atteints de PR active et a comparé l'effet de l'Etanercept associé au MTX versus Etanercept seul ou MTX seul. L'association thérapeutique a montré les meilleurs résultats en termes de réponses ACR 20, 50 ou 70 et sur le critère d'activité DAS.

Le pourcentage de patients en rémission à 1 an était de 35 % dans le groupe association, soit plus du double de ce qui a été retrouvé dans les 2 groupes en monothérapie.

Enfin, l'effet sur la progression radiographique était spectaculaire sous Etanercept puisqu'il n'y avait pas de progression significative lorsque l'Etanercept était utilisé en monothérapie ou en association au MTX. Dans ce dernier groupe, une tendance à une progression « négative » a même été observée, faisant actuellement parler d'une possibilité de réparation radiographique sous anti-TNF.

**2.2. L'étude ADORE: Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus Etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate (66):**

Dans l'étude ADORE, randomisée et contrôlée, menée auprès de 315 patients présentant une réponse insuffisante au Méthotrexate en monothérapie chez qui l'Etanercept a été initié, l'efficacité et la tolérance de l'Etanercept ont été comparables, que le Méthotrexate ait été ou non poursuivi.

Le critère d'évaluation principal était l'amélioration du DAS 28 de  $> 1,2$  unités. Il a été atteint par 72,8% et 75,2% des patients traités avec ETN et ceux traités avec ETN plus MTX, respectivement, sans différence significative ( $p = 0,658$ ) entre les deux groupes. Quarante pour cent des patients du groupe ETN et 82,4% des patients du groupe ETN plus MTX ont atteint les critères de réponse bonne ou modérée de l'EULAR. L'ACR 20, 50 et 70 obtenus dans les deux groupes étaient également similaires: 71,0% vs 67,1%, 41,9% vs 40,1% et 17,4% vs 18,4%, respectivement. Les taux d'effets secondaires et indésirables graves étaient similaires entre les groupes de traitement.

**2.3. L'étude ARMADA: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate (67):**

Cette étude a évalué l'adalimumab chez 271 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX. Cet essai, randomisé contre placebo, en double insu, a duré 24 semaines et a comporté 4 groupes : 1 groupe MTX-placebo et 3 groupes MTX-adalimumab, administré en SC toutes les 2 semaines à la posologie de 20, 40 ou 80 mg. La réponse clinique a été excellente dans les groupes comportant l'adalimumab avec, à la fin de l'étude, des taux de réponses ACR20 entre 47 et 65 % contre 14 % dans le groupe MTX seul. De même, pour le groupe MTX-adalimumab à 40 mg, 53 et 26 % des patients ont été répondeurs ACR 50 ou 70 contre respectivement 8 et 4 % dans le groupe MTX seul. La réponse clinique dans les groupes comportant l'adalimumab a été rapide dès la 2ème injection. On a également observé une amélioration du score HAQ à 24 semaines significativement plus importante que dans le groupe placebo. Une amélioration biologique parallèle aux critères cliniques a été constatée.

**2.4. L'étude ReAct : Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde: Résultats finaux chez les 6610 patients de l'Etude ReAct (68) :**

L'étude ReAct, a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'adalimumab (ADA) chez des patients présentant une PR modérée à sévère, traités en pratique courante. Cette étude offre la plus grande base de données disponible pour une évaluation prospective de l'efficacité et de la tolérance de l'ADA.

Cette étude en ouvert, multicentrique, internationale, de phase IIIb, a été menée dans 448 centres. Les patients atteints d'une PR active avec au moins un échec à un traitement de fond antérieur (DMARD) ou biothérapie ont reçu 40 mg d'ADA toutes les deux semaines(S) en association aux traitements standard pendant au moins 12S ou jusqu'à la commercialisation de l'ADA. L'efficacité a été évaluée aux S 2, 6, 12, puis toutes les 8S. Les événements indésirables (EI) ont été recueillis pendant toute la période d'exposition.

Au total, 6610 patients ont été recrutés dans ReAct. L'ADA a été utilisé seul (25 %) ou en association aux DMARDs (45 associations différentes). A S12, 93 % des patients étaient encore dans l'étude. L'exposition moyenne à l'ADA a été de 33S (maximum : 120 S). Les caractéristiques initiales (moyennes) étaient les suivantes : âge : 54 ans ; durée de la maladie : 11 ans ; DAS28 : 6,0 ; HAQ : 1,64 ; nombre de DMARD's antérieurs : 3 ; FR+ : 73 % ; échec antérieur à un anti-TNF : 14 %. L'efficacité a été comparable dans les sous-populations des différentes DMARDs et on a observé des réponses quel que soit le statut FR ou les échecs antérieurs aux anti-TNF.

**2.5. L'étude DE019: Clinical, functional and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis (69):**

Cette étude de phase III de 52 semaines, randomisée, en double aveugle a comparé 2 doses d'adalimumab (20 et 40 mg/semaine) + MTX au MTX seul chez 619 patients ayant une PR active modérée à sévère en échec à au moins un traitement de fond dont le MTX et ayant une réponse inadéquate au MTX. Rappel des résultats de la phase initiale : L'association adalimumab + MTX a été supérieure au MTX à 24 semaines sur la réponse ACR20 (critère de jugement principal) : 60,8 % (20 mg/semaine) et 63,3 % (40 mg/semaine) versus 29,5 % soit des différences de 31,3 % et 33,8 %.

L'association a conduit à une amélioration du handicap fonctionnel (score HAQ-DI4 à 104 semaines : -0,62 et -0,59 versus -0,25) et à une moindre progression des dommages structuraux (variation du SST m Score de Sharp Total modifiés à 52 semaines : 0,8 et 0,1 versus 2,7). Sur les 619 patients inclus initialement, 457 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines et 202 ont terminé la phase d'extension en ouvert de 10 ans. Après 10 ans, respectivement 64,2 %, 49,0 % et 17,6 % des patients ont été répondeurs ACR50, ACR70 et ACR90 dans le groupe adalimumab 40 mg/2 semaines initial + MTX. Le score HAQ-DI a été réduit de moitié (1,4 à 0,7) pour l'ensemble de la population et 42 % des patients ont atteint un état fonctionnel normal (HAQ-DI < 0,5). Pendant 8 ans, le score SSTm est resté sans progression (SSTm ≤ 0,5) pour l'ensemble des patients traités par adalimumab + MTX dès le début de l'étude pour atteindre une valeur de 0,7 après 10 ans. Les patients du groupe adalimumab différé + MTX ont vu la progression de leurs dommages structuraux ralentir dès l'ajout du traitement par adalimumab (1 année) mais les dommages structuraux sont significativement plus importants (mTSS = 6,2 en fin d'étude) que ceux présentés par les patients du groupe adalimumab initial + MTX.

Comme pour le Rituximab, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  dans notre contexte était réservée aux PR sévères et en échec à au moins deux csDMARDs.

L'efficacité était très satisfaisante chez nos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

On a observé dès le 3ème mois une efficacité clinique et biologique des anti-TNF $\alpha$ , qui s'est maintenue au fil des mois et qui s'est traduite par :

- Une diminution des paramètres cliniques (RN, DM, NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP).
- Une amélioration du DAS28 de 6,8 à 3 pour l'Etanercept et de 6,6 à 4 pour l'Adalimumab.
- Un taux de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2,6) à 60 % pour l'Etanercept et 70 % pour l'Adalimumab.
- Un taux de répondeurs EULAR à 90 % pour l'Etanercept et 87 % pour l'Adalimumab.

En conclusion de cette discussion sur l'efficacité :

Nos résultats montrent que le Rituximab, l'Étanercept et l'Adalimumab sont efficaces contre la polyarthrite rhumatoïde et permettent d'obtenir des rémissions rapides. Ces résultats sont très similaires à ceux retrouvés dans la littérature (les biothérapies ont clairement démontré leur efficacité notamment en association au Méthotrexate, sur l'activité clinique et structurale de la PR).

Ces traitements ont pu obtenir l'AMM (autorisation de mise sur le marché) à but de soulager la douleur, ralentir la progression des dommages structuraux articulaires, améliorer les capacités fonctionnelles et ainsi éviter les déformations et les érosions.

Cependant, dans notre étude; 59,2% des patients recrutés avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge et 83,8% présentaient des érosions radiologiques caractéristiques de la PR. Et ces déformations ne peuvent être corrigées que par la chirurgie

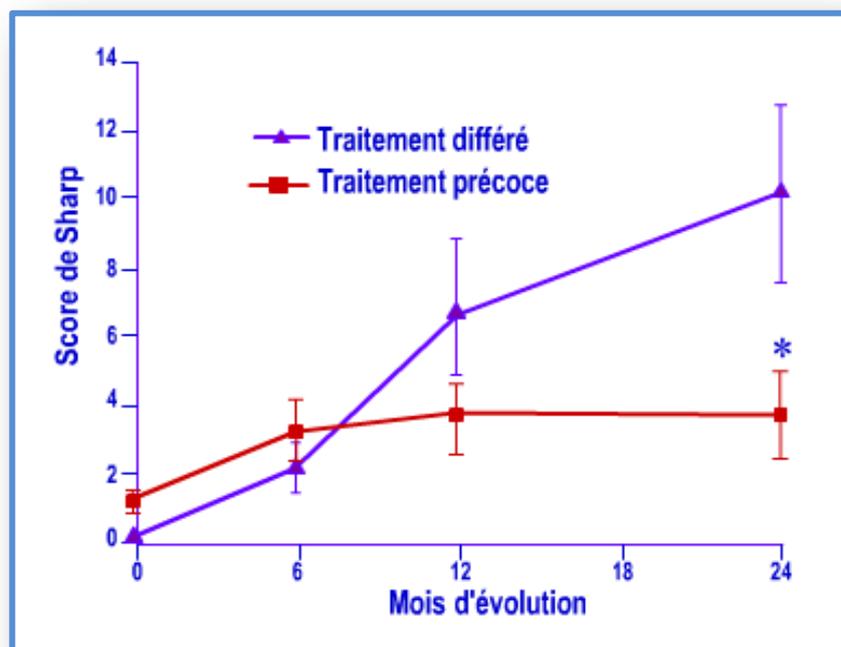
Ceci est dû au diagnostic et à la prise en charge tardifs. Effectivement; dans notre étude; le délai diagnostique moyen était de 4,1 +/- 2,95 ans avec des extrêmes allant de 0 mois jusqu'à 15 ans. Et le délai moyen de prise en charge était de 1,7 mois +/- 8 mois avec des extrêmes allant de 0 mois à 10 ans.

Dans une enquête menée auprès des rhumatologues marocains sur les modalités de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, seuls 20% des patients consultent un rhumatologue à un stade précoce de la PR (26). Ceci s'explique probablement par l'éloignement géographique, l'automédication, l'absence de médecin de famille, et l'utilisation de thérapeutique non médicamenteuse en l'occurrence la médecine traditionnelle.

La PR est actuellement considérée comme une «urgence» thérapeutique: elle nécessite en effet une prise en charge spécialisée, précoce, et individualisée. Le but est d'arrêter le processus évolutif de la maladie avant la destruction articulaire. Un traitement de fond initié au delà de 4 mois expose à une évolution structurale certaine avec des lésions articulaires irréversibles et une perte de la fonction résultant de la destruction articulaire. Selon l'enquête de Rhône-Alpes, il a été constaté une aggravation significative de l'handicap fonctionnel pour des délais diagnostiques de plus de 6 mois (70). La majorité des patients développent les premières érosions au cours des 2 premières années de la maladie (71).

Au stade initial, la synovite inflammatoire est réversible et accessible aux traitements qui sont plus efficaces que lorsqu'ils sont appliqués tardivement. On parle à ce stade d'une «fenêtre d'opportunité thérapeutique». Si les lésions ostéocartilagineuses sont souvent absentes sur les radiographies standards à ce stade initial, elles peuvent être très précoces, parfois visibles très tôt grâce à l'échographie ou à l'imagerie par résonance magnétique (72).

Une étude effectuée aux Pays-Bas a procédé à une comparaison de deux groupes atteints de PR. Le premier groupe a été pris en charge précocement tandis que le deuxième groupe a été traité de façon différée de 4 mois en moyenne. Il a été constaté que l'introduction précoce de traitement de fond a obtenu de meilleurs résultats après 2 ans. Après 24 mois de suivi, les érosions radiologiques chez les patients ayant reçu un traitement précoce ont évolué lentement par rapport à ceux dont le traitement été différé (voir figure 39) (73).



**Figure 39:** L'évolution des érosions radiologiques

Plusieurs études ont confirmé que les malades pris en charge dès le début par un rhumatologue avaient un meilleur pronostic et une meilleure qualité de vie (74,75).

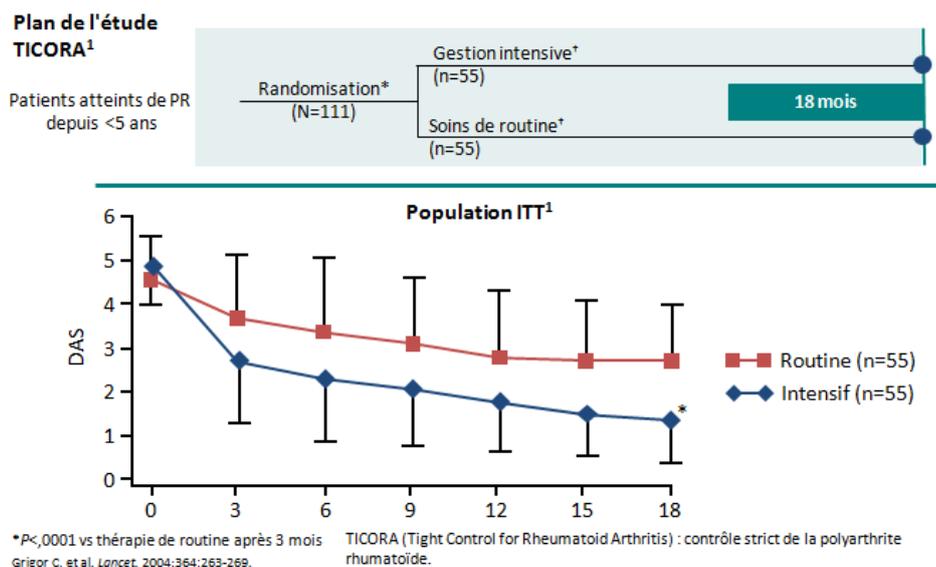
La PR est une urgence thérapeutique qui nécessite une prise en charge spécialisée, précoce, individualisée et multidisciplinaire. L'introduction d'un traitement de fond (DMARDs) doit se faire dès que le diagnostic est retenu.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint: c'est le «tight control» ou «contrôle serré» de la maladie incluant une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (c'est le concept de «Treat to Target») (51).

La justification d'une évaluation rigoureuse de la PR est illustrée par l'étude TICORA (Tight Control in rheumatoid arthritis) avec un suivi serré de la maladie (76). Il s'agit de 110 PR récentes randomisées en deux groupes. Le 1<sup>er</sup> groupe a bénéficié d'une stratégie routinière avec un traitement et un suivi trimestriel non codifié. Un 2<sup>ème</sup> groupe avec une stratégie intensive où les patients sont vus tous les mois en consultation avec un but d'avoir un DAS 28  $\leq$  2,4 (rémission). Pour cela une intensification thérapeutique rapide était recommandée (voir figure 40). Dès 3 mois, le score d'activité de la maladie était bien plus faible chez les patients du groupe des soins intensifs que dans celui du groupe des soins de routine. Cet effet s'est maintenu pendant 18 mois (76).

Les résultats cliniques à terme d'ACR 20 50 et 70 entre le groupe stratégie conventionnelle et stratégie intensive montre qu'on a 9 fois plus de chance d'avoir une rémission dans le groupe stratégie intensive. Les mêmes résultats sont obtenus avec les critères de l'EULAR. Enfin les résultats radiologiques montre moins d'érosions et moins de pincement avec un score de Sharp pratiquement divisé par deux avec la stratégie intensive.

Cette approche permettrait donc, en cas de PR, d'éviter l'évolution vers la destruction des articulations et la limitation de l'handicap.



**Figure 40 : Les avantages d'un contrôle strict de la PR**

Le diagnostic et le traitement précoce sont déterminants dans le succès de la prise en charge de ce rhumatisme d'où l'importance de réseaux de soins efficaces et rapides. En effet, il a été démontré qu'une rémission persistante empêche la progression structurale dans la grande majorité des cas, permettant ainsi d'éviter une détérioration fonctionnelle sur le long terme (77).

Grâce aux biothérapies, les rhumatologues disposent, aujourd'hui, de médicaments capables de stopper l'évolution de cette maladie. Toutefois, la qualité et les résultats de la prise en charge reposent essentiellement sur un diagnostic et un traitement précoces. Il est primordial de traiter précocement le patient, assurer un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes afin que la maladie ne soit pas responsable de lésions articulaires irréversibles. Une prise en charge à temps et bien conduite permettra d'aider le malade à jouir d'une vie normale, tant sur le plan familial, conjugal ou professionnel.

#### **IV. Tolérance des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde:**

Les biothérapies sont actuellement largement utilisées dans le traitement des rhumatismes inflammatoires, en particulier dans la PR (78, 79). Ces molécules sont efficaces

d'après les résultats retrouvés dans le chapitre efficacité, mais elles sont connues pour leurs risques spécifiques, en particulier infectieux (54, 80).

De ce fait, les études menées en pratique courante comme la présente étude; et à plus grande échelle comme les registres, fournissent des informations précieuses sur les malades non éligibles aux essais du fait de leurs comorbidités. Signalons qu'il s'agit là d'une proportion non négligeable de malades, puisque les comorbidités dans notre étude étaient présentes dans 69,4 % des cas, et les chiffres décrits par les auteurs sont plus alarmants: 90,8 % dans la série Hassani et al. et 74,2 % dans la cohorte Quest-RA (81, 82).

Aujourd'hui, les études dites "observationnelles" ou études de cohorte tel que les registres viennent compléter les études cliniques car représentatives d'une population globale, elles fournissent des informations essentielles, obtenues dans "la vraie vie".

Ainsi un registre est un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées (83).

Les registres doivent permettre d'obtenir un certain nombre d'informations et d'indicateurs statistiques concernant l'aire géographique couverte et le groupe de pathologies étudiées. Leur spécificité est de permettre un recueil de données exhaustif, incluant tous les nouveaux cas. Ceci est réalisé selon une méthodologie rigoureuse, définie au niveau mondial (84).

**Les rôles d'un registre sont donc (84):**

- d'enregistrer tous les cas et donc de déterminer les taux d'incidence et de prévalence, généralement par âge et par sexe ;
- d'apporter une aide à la recherche épidémiologique descriptive et analytique ;
- d'observer et d'évaluer les actions de santé (dépistages, prévention...);
- d'apporter une aide à la recherche clinique, en particulier pour mettre en évidence les facteurs pronostiques (étude de la survie des patients) ;
- et d'évaluer les stratégies thérapeutiques.

**L'intérêt des registres est (85):**

- Apporter des informations sur les médicaments prescrits.
- Intégrer des malades non sélectionnés contrairement aux essais cliniques.
- Apporter des informations sur les facteurs confondants.
- Etudier des évènements bien définis.
- Constituer une base de données pour études.

**Intérêt des registres dans l'évaluation d'une nouvelle biothérapie (85) :**

- Décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...).
- Evaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'évènements indésirables à long terme...).
- Décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé
- Analyser dans la "vraie vie" la tolérance surtout du traitement.
- Apporter des données uniques pour analyser l'utilisation des biothérapies.
- Constituer une base de données pour répondre à des questions de recherche clinique.

De ce fait, les registres sont les référents de qualité de recueil de données dans leur spécialité.

**a. Registre Auto-Immunité et Rituximab (AIR-PR):**

C'est l'une des plus larges cohortes de patients atteints de PR traités par Rituximab. Deux mille patients ont été inclus dans 88 centres en France et suivis pendant 7 ans. L'âge médian des patients au début du traitement par RTX était de 58 ans. Les femmes ont représentés 79 % des patients. Leurs PR étaient anciennes de 15 ans en moyenne, et le facteur rhumatoïde était présent chez 67% des patients. L'activité de la maladie avant RTX était importante (DAS 28 à 5,6) (48).

Vingt deux pour cent des patients n'avaient pas eu d'anti-TNF avant prescription du Rituximab. Treize pour cent des patients traités par RTX avaient un antécédent de cancer, et 35 % ont eu des infections sévères ou récurrentes (40).

Lors d'analyses préliminaires, 200 infections sévères (ayant conduit à une hospitalisation et/ou à une antibiothérapie intraveineuse) ont été observées chez 3683 patient-années, soit 5,4 infections sévères pour 100 patient-années.

Cinquante et un décès sont survenus et 42 cancers (1,1 patient-années). Aux dernières analyses (54), 369 infections sévères sont survenues dans les 12 mois suivant une perfusion de Rituximab, soit 5,2 infections sévères/100 patient-années.

**b. Etude de R. Vollenhoven et al (suède) (87):**

C'est une étude qui avait pour but d'évaluer la tolérance du Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde à long terme. Trois mille cent quatre vingt quatorze patients ont été étudiés, ces derniers ont reçu 17 cures du Rituximab sur 9,5 années. Le protocole suivi a été une perfusion de 500 mg ou 1 g du Rituximab à 15 jours d'intervalle.

L'étude a inclus des patients qui n'ont jamais reçu du MTX, qui avaient une réponse inadéquate aux DMARDs classiques ou aux anti-TNF $\alpha$  ou aux autres traitements biologiques.

Les principales conclusions de l'étude de R. Vollenhoven sont :

- Les événements indésirables graves et le taux d'infection sont restés généralement stables au fil du temps.
- Le taux global d'événements infectieux graves (EIS) était de 3,94 /100 patients-années (3,26 / 100 patients-années chez les patients observé pendant > 5 ans) et il était comparable au groupe: placebo + MTX (3,79 / 100 patients-années).
- Les infections opportunistes étaient rares.
- Pas d'augmentation du risque de malignité au cours du temps.

**c. Registre BSRBR (British Society For Rheumatology Biologics Register):**

Il s'agit d'une cohorte ayant inclus plus de 20 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'âge moyen des patients était de 59 ans (78% de sexe féminin) et 68% avaient des PR séropositives (86).

Cinq cent cinquante patients ont reçu le RTX dont 87 (soit 16 %) étaient naïfs d'anti-TNF alpha, 7 664 patients traités par anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab et adalimumab) et 1354 patients traités par traitement de fond, entre décembre 2001 et septembre 2005.

Mille huit cent huit patients ont présenté au moins une infection sévère avec un risque majoré de ces infections au cours des 6 premiers mois.

Il a été également démontré une incidence plus élevée que prévu d'infections intracellulaires bactériennes, y compris la tuberculose (TB), Salmonella, Listeria et Legionella.

L'incidence de la tuberculose a été moindre sous étanercept que sous infliximab et adalimumab : sur 10 cas de tuberculose rapportés, 2 sont survenus sous étanercept (incidence : 0,5/1000 patients-années), et sous infliximab (incidence: 1,5/1000 patients-années) et 1 sous adalimumab (incidence: 0,9/1000 patients-années).

**d. Registre national suédois ARTIS (Asking, 2005) (88) :**

Etude ayant inclus 2 500 patients traités par anti-TNF $\alpha$  issus de 3 cohortes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 1 565 traités par infliximab et 983 par Etanercept entre 1999 et 2001. Les données ont été comparées à 2 autres cohortes suédoises en population générale. Durant cette période, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par anti-TNF $\alpha$  ont eu un risque de tuberculose de 2 fois supérieur à celui de la population générale (IC95% = [1,2 ; 3,4]) et ceux sous anti-TNF $\alpha$  un risque 4 fois supérieur (IC95%: [1,3 ; 12,0]) à celui des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans anti-TNF $\alpha$ . Quinze cas de tuberculose ont été rapportés entre 1999 et 2004 dont 9 sous infliximab (incidence : 1,5/1000 patients-années) et 4 sous Etanercept (incidence : 0,8/1000 patients-années).

Deux cas ont été rapportés chez des patients ayant reçu les deux anti-TNF $\alpha$  (incidence : 1,3/1000 patient-années).

Ils ont trouvé un sur-risque de lymphome d'un facteur 2 (IC95% = [1,2 ; 3,4]) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale, et absence d'augmentation de ce risque chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ .

**e. Observatoire RATIO: Recherche sur anti-TNF $\alpha$  et infections opportunistes :**

En France, en 2001, un groupe de recherche pluridisciplinaire a été créé sous le nom d'observatoire RATIO (Recherche sur anti-TNF $\alpha$  et infections opportunistes). Les objectifs de cet observatoire sont de:

- Colliger tous les cas d'infections opportunistes, bactériennes graves et lymphomes sous anti-TNF $\alpha$  ;
- Décrire leur histoire naturelle et leur évolution ;
- Estimer leur incidence ;
- Déterminer des facteurs de risque de survenue chez les patients traités ou ayant été traités par les anti-TNF $\alpha$  (études cas/témoins).

Ainsi, 67 cas de tuberculose ont été rapportés. L'intradermoréaction à la tuberculine était négative (< 5 mm) lors du bilan prébiothérapie chez 66 % des patients. L'étude cas/témoins a permis de dégager les facteurs de risque de tuberculose dans cette population : l'âge, la provenance d'une région d'endémie, la durée de traitement par anti-TNF $\alpha$  et le type d'anti-TNF $\alpha$  (les anticorps monoclonaux étant associés à une fréquence plus élevée de tuberculose que les récepteurs solubles) (89).

L'incidence des lymphomes est également étudiée dans ce registre RATIO. Ainsi, il a été rapporté 38 cas de lymphomes dont 31 non hodgkiniens et 7 liés à l'Epstein Barr virus (EBV) ce qui, rapporté à l'incidence observée dans la population générale, permet de conclure qu'il existe un sur-risque de lymphome non-hodgkinien sous anti-TNF $\alpha$  estimé à x 2,14 ( $p < 0,0001$ ) et de lymphome hodgkinien à x 5,05 ( $p < 0,0001$ ), ce qui est comparable au risque lié à la PR elle-même (90).

**f. Registre Marocain BR-SMR:**

Registre de la société marocaine de rhumatologie en cours de réalisation, ayant inclus tous les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde ou spondylarthrite ankylosante et qui sont sous biologiques. Il est fait par des rhumatologues dans tous les hôpitaux du pays et ils vont assurer un suivi de 3 ans et peut être même une extension de 5 ans.

## 1. Tolérance du Rituximab :

Dans notre série, la tolérance moyenne du Rituximab était de 59,6 %, c'est un résultat qui est inférieur à celui retrouvé dans la série Lupo et al. (91) qui est de 80 %, et celui de la série Mowlah et al. (92) qui est de 88 %.

**Tableau XXII : tableau comparatif de différentes études sur la tolérance du RTX.**

Séries	Nombre de patients atteints de PR et sous Rituximab	Bonne tolérance au Rituximab
Lupo et al. 2008 (91)	329	80 %
Toussirot et al.2010 (93)	161	80 %
Samy et al. 2011 (94)	186	87,1 %
Mowlah et al.2013 (92)	94	88 %
Tahiri et al. 2013 (6)	55	82 %
El Rharras et al.2014 (24)	62	45 %
Notre série	40	59.6 %

Les réactions liées à la perfusion avaient une fréquence de 23,7 % et sont toutes apparues pendant la première perfusion. Ce résultat est semblable à celui retrouvé dans les autres études. En effet, Van Vollenhoven et al. ont montré que la fréquence des réactions aiguës était de 26% après la première cure, et 9 % après la seconde perfusion (95). Salmon et al. ont rapporté dans le registre AIR-PR une fréquence de 15% de réactions liées à la perfusion (96). Lupo et al. (91) ont rapporté dans leur étude une fréquence de 15,5% d'effets indésirables liés à la première perfusion, cette fréquence a diminué lors des cycles ultérieurs (12,2% lors du second ; 7,5 % lors du troisième). Le mécanisme de survenue oriente plutôt vers une réaction liée au relargage de cytokines que vers une réaction d'hypersensibilité par les IgE.

L'incidence des infections était de 26,3 %. Ces infections sont survenues dans 50% des cas lors du premier cycle après un délai moyen de 6 mois. Ceci, est également observé dans toutes les extensions des essais contrôlés et des registres (79 % des cas après un délai moyen de 6 mois dans le registre AIR-PR) (40, 97).

En effet, Toussirot et al. (93) ont rapporté dans leur étude consacré à la tolérance du Rituximab chez des patients avec antécédent d'infection bactérienne sévère ou récurrente ; sur un suivi moyen de 20,1 mois, que six patients avaient présenté de nouvelles infections.

Il faut signaler que l'augmentation du risque infectieux constitue actuellement l'effet indésirable le plus fréquent; tel qu'il a été démontré dans les différents registres et essais cliniques. Le taux d'infections sévères rapporté à 100 patient-années étant de l'ordre de 5,1 par Gottenberg et al. , 4,4 par Wendler et al. , 5,2 par Cohen et al. , 4,31 par Van Vollenhoven et al. et 5,2 par El Rharras et al. (24, 40, 95, 98, 99).

Les infections graves sont généralement dominées par les infections des voies respiratoires supérieures (40, 95, 97, 99). Paradoxalement, notre étude a montré une fréquence plus élevée des infections ostéo-articulaires (3 cas d'arthrites septiques et 1 cas de sepsis sur matériel d'ostéosynthèse).

En revanche le Rituximab ne semble pas exposer au risque d'infections opportunistes, y compris la tuberculose (100). Les infections opportunistes sont en effet rares avec le Rituximab, leur incidence étant de l'ordre de à 0,09 à 0,3 pour 100 patients-années (40, 97).

Aucune activation des 2 cas de tuberculose latente, ni des 4 cas d'hépatite virale B n'a été observée.

Pour le risque de cancer, on n'a pas noté la survenue de cancer chez nos patients. Ce résultat est similaire à celui trouvé dans les autres études (64, 91, 92). Ce qui suggère que le Rituximab n'augmente pas le risque de cancer au cours de la PR. Dans l'étude de Samy et al. (94) consacrée à l'étude de la survenue du cancer chez les patients traités par Rituximab dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, 24 (12,9%) avaient des antécédents de cancer ; sur un suivi de 22,3 mois, cinq cancers furent diagnostiqués mais aucun cancer hématopoïétique.

Aucun événement cardio-vasculaire n'a été rapporté dans notre étude. Les effets indésirables cardiovasculaires sont exceptionnels sous Rituximab. Dans les essais cliniques, 11 % des patients ont eu des complications cardio-vasculaires, mais ces effets étaient survenus chez des patients qui avaient des antécédents cardio-vasculaires (95, 97). Il est possible qu'ils soient

en partie imputables aux corticoïdes administrés conjointement au Rituximab, ainsi que le surcroît de risque cardio-vasculaire lié à la maladie elle-même.

## **2. Tolérance des anti-TNF $\alpha$ :**

La tolérance des anti-TNF $\alpha$  est analysée maintenant depuis une dizaine d'années. Nous disposons actuellement d'importantes données issues de la pratique quotidienne et colligées dans le cadre de registres à l'image du registre britannique de la BSR, des registres suédois ARTIS ou SSATG, le registre allemand (RABBIT), le registre espagnol (BIOBADASER), ou le registre nord-américains (RADIUS, CORRONA) (101).

La tolérance a également été comparée entre anti-TNF dans plusieurs registres. La BSRBR (The British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis) n'a montré aucune différence en termes de risque d'infection sévère entre les 3 agents.

La tolérance des anti-TNF $\alpha$  dans l'ensemble des études ci-dessus est bonne. Les principaux effets secondaires rapportés sont de cinq types :

- Réactions d'hypersensibilité.
- Infections.
- Risque carcinogène.
- Manifestations auto-immunes.
- Production d'anti-immunoglobulines.

Les quatre premiers sont principalement liés à l'inhibition du TNF- $\alpha$  et le cinquième dépend de l'agent utilisé (102).

Dans notre série de 17 patients, en ce qui concerne la tolérance de nos patients vis-à-vis des anti-TNF alpha; 12 patients (70.6%) avaient bien toléré les anti-TNF alpha.

Dans notre étude, nous avons eu:

- Une réaction allergique: urticaire localisé aux membres supérieurs.
- deux effets graves: une dermatophytie extensive à tout le corps avec l'Etanercept et une pneumopathie sévère avec l'Adalimumab.
- Deux infections moins sévères: zona intercostal et hidrosadénite axillaire.

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux retrouvés dans la littérature. La rougeur cutanée est fréquente après l'injection SC : 20 à 40 % des cas (103). Cependant, ces réactions cutanées sont toujours bénignes, et sont le plus souvent présentes uniquement au début du traitement.

Les infections représentent le principal risque lié à l'utilisation des anti-TNF alpha compte tenu du rôle majeur du TNF alpha dans la protection de l'organisme contre les agents infectieux. Les infections des voies respiratoires (rhumes et sinusites) sont les plus fréquentes mais la possibilité de réactivation tuberculeuse nécessite son dépistage obligatoire avant toute initiation d'un traitement par anti-TNF alpha.

En effet, une incidence très significativement majorée de cas de tuberculose a été notée dès la mise sur le marché du premier anti-TNF, l'Infliximab, qui correspondait en réalité à la réactivation de cas de tuberculoses latentes restées asymptomatiques jusqu'à l'initiation du traitement (104). Ce risque infectieux justifie le choix du Rituximab comme biothérapie de première ligne après échec des csDMARDs, et le faible nombre de patients sous anti-TNF $\alpha$  dans notre étude.

Des cas de tuberculose ont été colligés sous Etanercept et Adalimumab notamment par Mohan et al. en 2001 (105) qui rapportait une incidence de 10 pour 100 000 patients-années sous Etanercept.

Le risque de tuberculose est 3 à 4 fois supérieur sous Infliximab et Adalimumab qui sont tous deux des anticorps monoclonaux, que sous Etanercept (106). Cette différence de risque résulte d'un effet différent sur les monocytes macrophages, les premiers entraînant une lyse complétement dépendante de ceux-ci après fixation sur le TNF, et le troisième n'ayant pas cet effet (107).

Ce risque d'activation justifie le dépistage systématique de la tuberculose latente et la prescription de la chimioprphylaxie.

Des recommandations internationales et en France les recommandations de l'ANSM ont inclus le dépistage de la tuberculose dans le bilan pré-thérapeutique.

Ce bilan comporte notamment la recherche par l'interrogatoire de tout antécédent susceptible de correspondre à une tuberculose ancienne pouvant avoir été non ou mal traitée, la réalisation systématique d'une radiographie de thorax et d'une intradermo-réaction à la tuberculine. Si l'un de ces trois éléments est positif dont une intradermo-réaction  $\geq 5$  mm, le diagnostic de tuberculose latente est probable et il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux (en France, Rifampicine-Isonazide pour une durée minimum de trois mois ou isoniazide seul pendant 9 mois). Le traitement anti-TNF ne doit être débuté qu'au minimum trois semaines après le début des antituberculeux (100).

Dans notre étude, un seul patient mis sous Etanercept pour qui une tuberculose latente a été suspectée devant la positivité de l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine avec absence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les bacilles de Koch (BK) expectorations. Les clichés radiologiques thoraciques ne montraient pas de signes de tuberculose active et le dosage du Quantiferon était positif. Une prophylaxie anti-bacillaire a été démarrée au moins un mois avant Etanercept. Le schéma adopté était 3 mois de Rifampicine et d'Isoniazide. Et aucune tuberculose active n'a été constatée par la suite.

Pour le risque de cancer, on n'a pas noté la survenue de cancer chez nos patients. Ce résultat est similaire à celui trouvé dans les autres études.

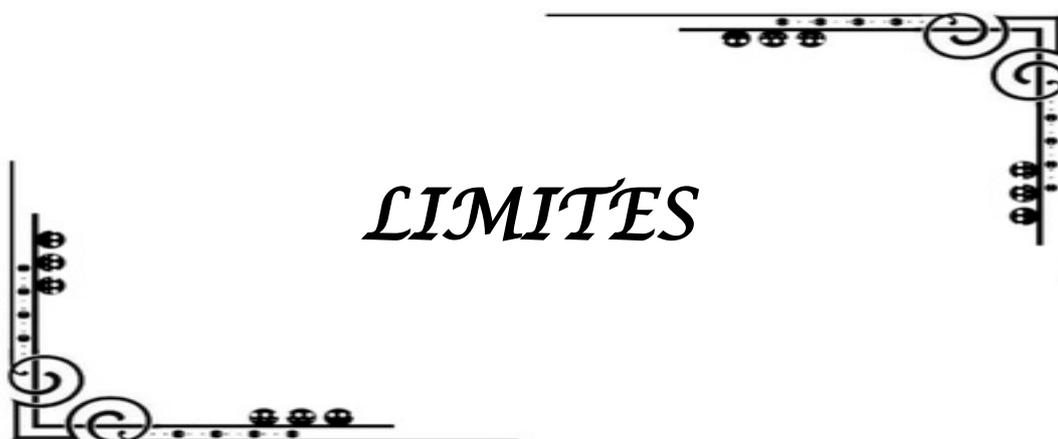
Concernant les cancers solides, les données sont assez rassurantes puisque après quelques années d'utilisation, aucune étude n'a permis de démontrer formellement le risque d'induction ou de réactivation de cancer solide avec les différentes molécules anti-TNF commercialisées (108). Il faut toutefois mentionner les deux méta-analyses conduites par Bongartz T et al. sur la survenue d'affections néoplasiques au cours des essais cliniques conduits avec d'une part les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  et d'autre part l'Etanercept (109). Sous anticorps monoclonal à doses notamment élevées, les auteurs observent une augmentation statistiquement significative du risque précoce d'affections néoplasiques ; l'augmentation de

risque n'étant pas statistiquement significative pour l'Etanercept. De nombreuses études observationnelles et registres ne montrent pas toutefois d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs solides à l'exception des cancers cutanés (en dehors des mélanomes) avec un risque moyen multiplié par 2 (110). Concernant les lymphomes, différentes études indiquent que le risque de lymphome est plus élevé chez les patients atteints de PR traitée par anti-TNF que chez ceux ne recevant pas de biomédicament (111). Cependant, le risque de lymphome étant augmenté dans la PR, notamment si celle-ci est sévère, il ne semble pas que le risque augmenté de lymphome observé sous anti-TNF soit lié à l'utilisation de ces médicaments mais plutôt à une sévérité plus grande de la maladie ayant motivé la prescription d'un anti-TNF. L'observatoire français RATIO vient cependant récemment de montrer une plus grande fréquence de lymphomes survenant chez des patients traités par anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  comparativement à l'Etanercept (48).

Dans notre série, l'Adalimumab est mieux toléré que l'Etanercept (20% de patients ont eu des effets secondaires sous Adalimumab contre 42,9 % sous Etanercept).

Il faut signaler que l'appréciation du principal risque à savoir le risque infectieux, sous anti-TN  $\alpha$  chez les polyarthritiques est particulièrement délicate du fait de leur susceptibilité accrue aux infections et des traitements immunomodulateurs fréquemment administrés en association.

Ainsi, Dans notre étude nous avons obtenu des résultats globalement satisfaisants en termes de tolérance. Toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée à cause de la faible taille de notre échantillon.



Notre étude n'est pas dénuée de limites en raison de :

- La faible taille de l'échantillon.
- Les données manquantes qui retentissent également 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 l'EULAR, dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.
- L'analyse de l'efficacité symptomatique par le DAS 28 et la réponse EULAR, alors que l'évaluation globale de la polyarthrite rhumatoïde devrait inclure les paramètres structuraux, fonctionnels, l'épargne cortisonique ainsi que l'évaluation des manifestations extra-articulaires sous biothérapie.
- Concernant la tolérance, le recul n'est pas suffisant pour tirer des conclusions. Les résultats du registre national vont sûrement nous éclairer.



*RECOMMANDATIONS*

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car au stade de début, le traitement a plus de chances d'être efficace, il n'y a pas encore de lésions irréversibles et les traitements de fond sont capables de diminuer la progression de la maladie.

La nécessité d'une prise en charge très précoce, dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie: plusieurs études scientifiques ont démontré qu'une prise en charge très précoce permettait d'obtenir un meilleur pronostic et une meilleure évolution à terme sur le plan structural et fonctionnel.

Le suivi par un spécialiste est nécessaire, permettant une prise en charge plus conforme aux recommandations et un meilleur pronostic fonctionnel.

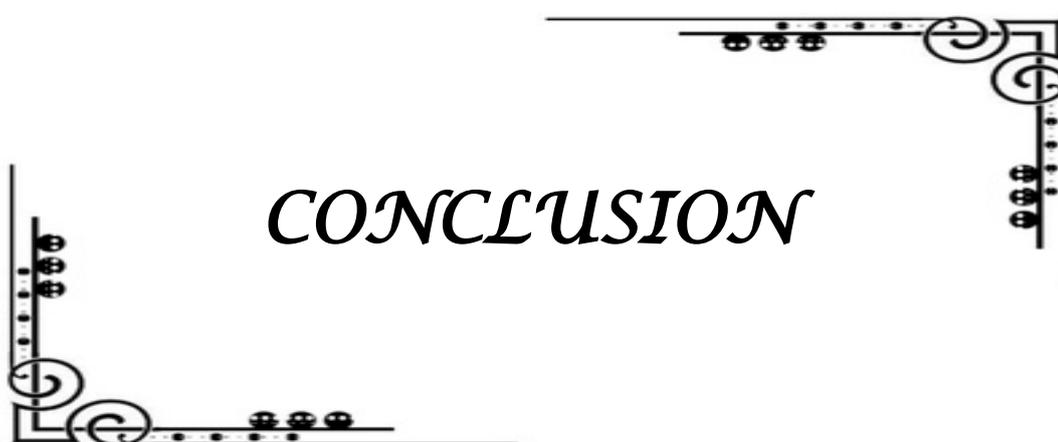
Le sujet atteint de PR nécessite une surveillance régulière à la fois clinique, biologique, radiographique et du retentissement sur la qualité de vie.

Un contrôle régulier de l'activité clinique de la maladie fondé sur des indices objectifs et un contrôle régulier de la progression radiographique permettent également une adaptation plus stricte des stratégies thérapeutiques et une meilleure évolution clinique et structurale.

La rémission doit être un objectif prioritaire par l'utilisation des traitements de fond modernes (méthotrexate, biothérapies) qui doivent permettre d'obtenir la disparition des arthrites et du syndrome inflammatoire pour stopper l'apparition des érosions, des destructions et des déformations articulaires.

Une prescription plus précoce des biothérapies et non sur des patients plus fragiles ayant subi de nombreux échecs de traitement ou de longues corticothérapies va permettre de mieux maîtriser le risque infectieux. Et d'agir sur les mécanismes de la maladie afin d'obtenir, chaque fois que c'est possible, une rémission ou le meilleur contrôle possible de la maladie pour éviter les dégâts irréversibles.

L'utilisation adéquate des traitements médicamenteux généraux, l'information et l'éducation des malades sont actuellement des soutiens incontournables responsables des progrès majeurs dans cette maladie.

The word "CONCLUSION" is centered on the page. It is surrounded by four decorative corner ornaments, each consisting of a vertical line with a series of small circles and a horizontal line with a series of small circles, meeting at a corner with a scroll-like flourish.

*CONCLUSION*

La prise en charge thérapeutique dans la PR a considérablement évolué dans les 15 dernières années, du fait du développement de nouveaux traitements particulièrement efficaces mais également de nouveaux concepts de prise en charge.

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible. Les possibilités de traitement et les recommandations de stratégie thérapeutique actuelles justifient à l'échelon individuel un suivi très strict, basés sur des critères objectifs.

Les principes de la prise en charge sont de traiter tôt avec un traitement efficace optimisé et traiter avec un contrôle étroit pour adapter au plus tôt la stratégie thérapeutique.

Les biothérapies sont une modalité thérapeutique très intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la PR. Leurs avantages sont multiples: efficacité démontrée sur les plans symptomatique et structural sur des PR réfractaires aux traitements classiques et surtout une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux très rares.

La place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique de la PR est de mieux en mieux codifiée et des recommandations ont été développées notamment par la SMR.

Le registre national BR-SMR en cours d'élaboration permettra le recueil, dans la « vraie vie » et à long terme, des données d'efficacité et surtout de tolérance.

Cependant dans notre contexte, leur utilisation est limitée par leur coût et le taux de couverture médicale bas.

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

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a vertical line with a series of small circles and a horizontal line with a series of small circles, meeting at a corner with a scroll-like flourish.

*ANNEXES*

## Annexe 1 :

### 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 %.

## Critères ACR/EULAR 2010

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

Ces critères sont utilisés :

- Pour déterminer les patients nécessitant un traitement par Méthotrexate (score permettant la classification en PR) devant un rhumatisme inflammatoire
- Afin d'instaurer ce traitement en urgence dans la fenêtre d'opportunité thérapeutique (les traitements sont + efficaces au stade initial de la maladie)

Le diagnostic de PR est posé si le score est  $\geq 6$ .

Paramètre	Nombre de points
Atteinte articulaire :	0
– 1 grosse articulation	1
– 2–10 grosses articulations	2
– 1–3 petites articulations	3
– 4–10 petites articulations	5
– >10 petites articulations	
– Sérologie :	
– FR <b>et</b> Ac anti CCP	0
– FR <b>ou</b> Ac anti CCP faible (< 3N)	2
– FR <b>ou</b> Ac anti CCP élevé (> 3N)	3
Durée :	
– Inférieure à 6 semaines	0
– Supérieure à 6 semaines	1
Biologie :	
– CRP <b>ET</b> VS normales	0
– CRP <b>OU</b> VS anormales	1



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

Mains :

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

Pieds :

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

✓ Signes extra articulaires :  
 ✓ Etat général : conservé  altéré   
 ✓ Cutanés : -nodule rhumatoïde : oui  non   
 -Autres : .....

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

✓ Poumon rhumatoïde : oui  non  type d'atteinte : .....  
 ✓ Cardiaque : oui  non  type : .....

✓ ☐ Neurologie : -Sd canalaire : oui  non   
 -Compression médullaire (LAA) : oui  non   
 -Autres : .....

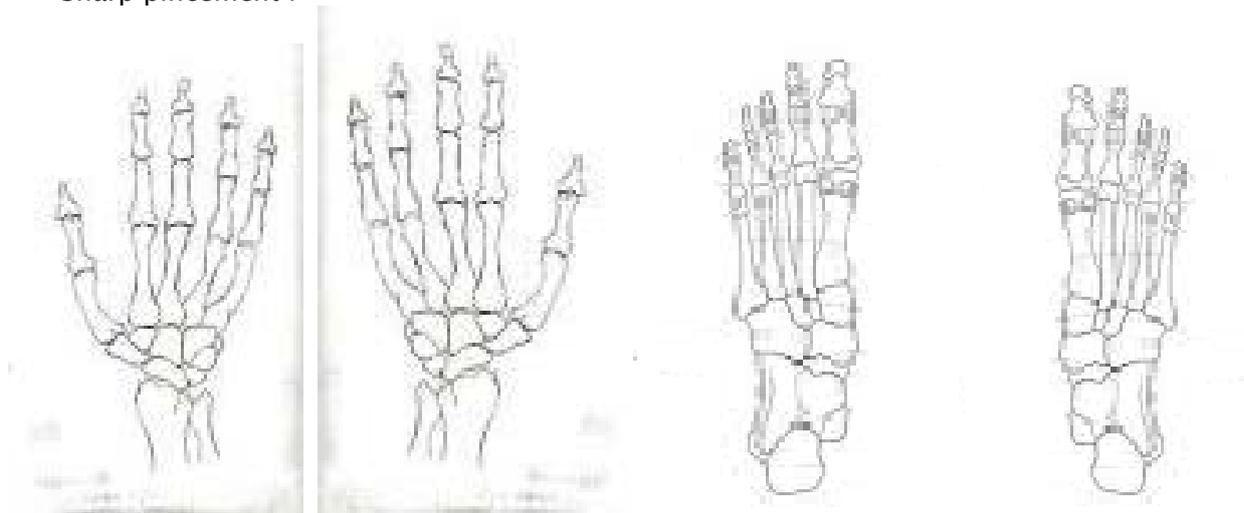
✓ ADP : oui  non   
 ✓ Vascularite : oui  non  type : .....  
 ✓ Hématologique : oui  non  type : .....  
 ✓ Amylose : oui  non   
 ✓ Autres : .....

✓ Co morbidités :  
 ✓ Tuberculose : oui  non  année :

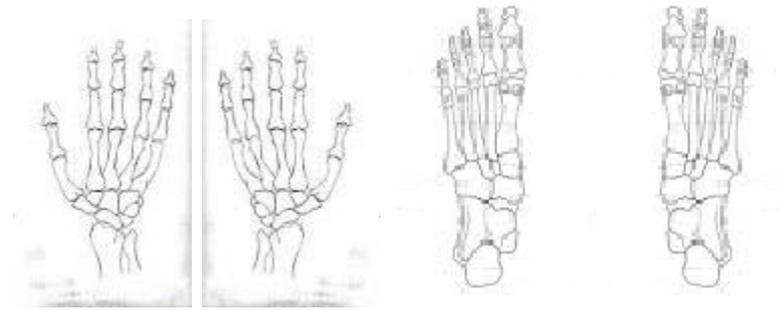
- ✓ Diabète : oui  non
- ✓ HTA : oui  non
- ✓ Angine de poitrine : oui  non
- ✓ Autre cardiopathie : .....
- ✓ Affection vasculaire périphérique : oui  non
- ✓ ostéoporose : oui  non
- ✓ arthrose : oui  non
- ✓ Insuffisance rénale : oui  non
- ✓ Néphropathies : oui  non
- ✓ Pneumopathie : oui  non  type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

#### 4. Sévérité et éléments pronostics :

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



- ✓ Sharp érosions



**5. Traitements symptomatique :**

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

**6. Efficacité du traitement de fond classique :**

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

**7. Indication de la biothérapie:**

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

**8. Bilan pré biothérapie:**

- NFS:
  - Normale:            anomalie:            Laquelle:.....
- CRP:            mg/L
- EPP:
  - Normale:            anomalie:            Laquelle:.....
- Transaminases:

- Normale:      anomalie:      Laquelle:.....
- AAN:
  - Anti DNA natif:
  - Sérologies:
    - HVB:
    - HVC:
    - HIV:
  - IDR:
  - RX THORX:
    - Normale:      anomalie:      Laquelle:.....
  - BK crachats:
    - BAAR :      présents:      absent:
  - Foyer infectieux latent :
    - Absent:      présent:      Localisation:.....
  - Prophylaxie anti bacillaire:
    - Oui       non       type:
  - Vaccination:
    - Grippale:
    - Faite:      non:
    - Pneumo:
    - Faite:      non:

### 9. Efficacité de la biothérapie:

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

Molécule	DM	RN	IA	IS	VS/ 3 mois	CRP / 3 mois	DAS 28 / 3 mois	Indice de Sharp / an

## 10. Tolérance de la biothérapie

Aucun événement rapporté: oui  non

	TOLERANCE	Délai	Sous:	TTT arrêté?
<b>Tuberculose:</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Localisation:.....Evolution:.....			
<b>Autres infections:</b>	Localisation:..... Nombre d'épisodes:..... sévérité:..... agent pathogène:..... Evolution sous ttt: .....			
<b>Réaction allergique</b>	Immédiate <input type="checkbox"/> retardée <input type="checkbox"/> Locale: ..... Générale: malaise <input type="checkbox"/> hypotension <input type="checkbox"/> céphalées <input type="checkbox"/> angioedème <input type="checkbox"/> urticaire <input type="checkbox"/> autres:.....			
<b>Tumeurs</b>	Cancer: ..... Lymphomes:..... Autres:.....			
<b>Hématologique</b>	NFS: normale anomalie:..... Evolution: Persistance <input type="checkbox"/> pendant:..... Régression <input type="checkbox"/> après:.....			
<b>Hépatique</b>	TRANSA: normales: cytolysé à: ..... PAL: normale anomalie :..... GGT: normale anomalie :..... Evolution: persistance <input type="checkbox"/> pendant:..... Régression <input type="checkbox"/> après:.....			
<b>Bilan lipidique</b>	<b>Cholestérol total:</b> normale anomalie:..... HDL: normale anomalie :..... LDL: normale anomalie :..... TG: normale anomalie :..... Evolution: Persistance <input type="checkbox"/> pendant:..... Régression <input type="checkbox"/> après:.....			
<b>Fonction rénale</b>	Urée : ..... Créat : ..... MDRD : .....			
<b>Signes cutanés</b>	.....			
<b>Signes digestifs :</b>	Dyspepsie : ..... Autres : .....			
<b>Signes cardiaques</b>	Décompensation d'une IC préexistante : Autres :			
<b>Signes respiratoires</b>				
<b>Signes oculaires</b>	Uvéite : ..... Autres :			
<b>Autres</b>				

## Annexe 3 :

### Le DAS (Disease Activity Score)

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

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

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

#### **Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:**

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

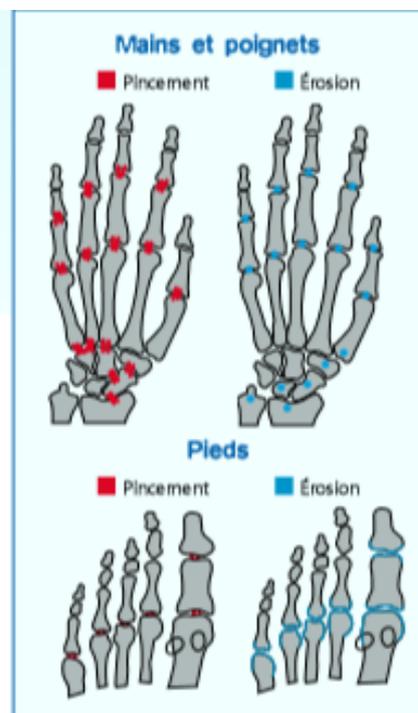
## Annexe 4:

### Le Score de Sharp modifié par Van den Heijde

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

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

- Note d'érosions: 16 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied. Les érosions sont notées de 0 à 5 en fonction de leur taille et en référence à un atlas. Le score total d'érosion est:
  - aux mains: 0-160.
  - aux pieds: 0-120.
- Note de pincement articulaire: 15 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied.
  - 0 = Absence de pincement.
  - 1 = Pincement localisé ou douteux.
  - 2 = Pincement  $\leq$  50 %.
  - 3 = Pincement  $>$  50 % ou subluxation.
  - 3 = Disparition totale de l'interligne articulaire.



## Annexe 5:

### Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

**Définition:**

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

**Mode d'emploi en pratique:**

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

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

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

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

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

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement, soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
<b>Préhension</b>				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

***Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :***

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

***Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :***

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

***Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :***

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	.....

***Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :***

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

## Annexe 6:

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

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

Activité de la PR	Score DAS 28
Rémission	DAS 28 < 2.6
Faible ou LDA « low disease activity »	$2.6 \leq \text{DAS 28} < 3.2$
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	$0.6 < \text{delta DAS} \leq 1.2$	$\leq 0.6$
Faible	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

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

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.

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.

Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1:

- ✓ une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2.
- ✓ une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

## Annexe7:

### EVA appréciation globale de la maladie par le patient

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

La question à formuler au patient est:

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »



## **Annexe 8:**

### **Les facteurs pronostiques et de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde (selon la HAS)**

La sévérité de la PR initiale se définit par la présence d'un handicap fonctionnel ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie ou par l'existence de manifestations systémiques.

Un seul de ces critères suffit. Au sein du faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie qui permet d'établir le diagnostic, la présence précoce de l'un des éléments suivants constitue un facteur de mauvais pronostic en cas de PR initiale :

- **Pour le pronostic structural :**
  - un syndrome inflammatoire biologique intense et persistant,
  - la présence du FR IgM, la présence d'anticorps anti protéines/peptides citrullinés,
  - des érosions précoces en imagerie (grade C).
- **Pour le pronostic fonctionnel :**
  - un score HAQ supérieur ou égal à 0,5,
  - une maladie active (grade C) définie par exemple par un score du DAS 28 supérieur à 3,2,
  - des érosions précoces en imagerie (grade C) ;
- **Pour le pronostic vital :** les manifestations systémiques sont rares au début, mais sont de mauvais pronostic vital.

## Annexe 9:

### Bilan pré-biothérapie (Fiches pratiques du Club Rhumatismes et Inflammation CRI).

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

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

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

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

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

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

Vaccinations :

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

Examens complémentaires à conseiller :

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

Les contre-indications au rituximab :

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

Les précautions d'emploi du rituximab :

- IgG en dessous de la normale du laboratoire
- Lymphopénie T et/ou B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie < 1500/mm<sup>3</sup>

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention :

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

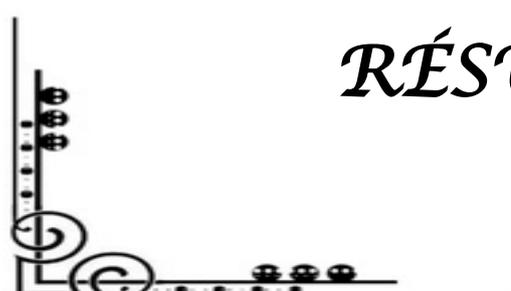
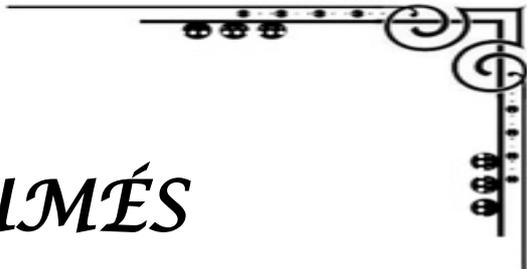
Janvier 2014



## Annexe 10:

### Recommandations de l'EULAR 2016 pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

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 <sup>*1,2</sup> or a tsDMARD <sup>*3</sup> should be considered; current practice would be to start a bDMARD <sup>5</sup>
9.	bDMARDs <sup>*1,2</sup> and tsDMARDs <sup>#3</sup> 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 <sup>*</sup> or tsDMARD <sup>5</sup> 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



# *RÉSUMÉS*

## Résumé

La biothérapie, résultat d'avancées spectaculaires de la génétique et de la recherche en biologie moléculaire et cellulaire, a considérablement amélioré la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Afin d'apprécier son efficacité et sa tolérance, une étude rétrospective a été réalisée dans le service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Une fiche d'exploitation a été élaborée comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution sous biothérapie. Nos patients ont été évalués par différents paramètres : NAD, NAG, VS, CRP, DAS28-VS et réponse EULAR. Ces paramètres ont été évalués chaque trimestre.

Nous avons pu étudier 49 patients (39 femmes et 10 hommes) atteints de PR recevant une biothérapie. L'âge moyen était de  $46.7 \pm 11,06$  ans. Il s'agissait de PR sévères dans 90,9% des cas, érosives dans 87,2% des cas et déformantes dans 59,2% des cas évoluant en moyenne depuis  $14 \pm 8,2$  ans. Le facteur rhumatoïde et les ACPA étaient positifs dans 64,3% et 84,2% des cas respectivement.

Trente neuf patients avaient reçu le Rituximab, 11 patients l'Adalimumab et 8 patients l'Etanercept.

On a noté une nette amélioration clinique et biologique qui s'est traduite dès le 3ème mois par une bonne évolution du DAS28 à 2,7 pour le Rituximab, 3 pour l'Etanercept et 4 pour l'Adalimumab (DAS 28 moyen initial  $6,25 \pm 1,23$ ). Mais aussi des répondeurs EULAR à 88% pour le Rituximab, 90% pour l'Etanercept et 87% pour l'Adalimumab.

En ce qui concerne la tolérance on a trouvé une bonne tolérance de 71,8%, 57,1%, et 80% pour le Rituximab, Etanercept et Adalimumab respectivement.

En conclusion, notre étude illustre une efficacité des biothérapies dans une population marocaine polyarthritique ainsi qu'une bonne tolérance, après échec des DMARDs classiques. Le registre national BR-SMR en cours d'élaboration devrait apporter plus de renseignements.

## Abstract

The biotherapy, result of Spectacular advances of genetics and research in molecular and cellular biology, has greatly improved the treatment of rheumatoid arthritis (RA). In order to appreciate its efficacy and safety, a retrospective study was performed in the department of rheumatology of the Avicenne military hospital in Marrakech.

An exploration fiche was developed including the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic of diagnosed cases and their evolution in biotherapy. Our patients were evaluated based on different parameters: tender joint count, swollen joint count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, DAS28-ESR and EULAR response. These parameters were evaluated each quarter.

The study took place on 49 RA patients (39 women, 10 men) receiving biotherapy with a mean age of  $46,7 \pm 11,06$  years and a mean disease duration of  $14 \pm 8,2$  years. 64,3% were seropositives and 84,2% had ACPA. Severe activity was reported with 90,9% of patients, erosions in 87,2% and deformations in 59,2%.

Thirty nine patients received Rituximab, 11 patients Adalimumab and 8 patients Etanercept.

There was a clear clinical and biological improvement which resulted in a good evolution of DAS28 at 2.7 for Rituximab, 3 for Etanercept and 4 for Adalimumab (DAS 28 mean initial ( $6,25 \pm 1,23$ ), but also EULAR responders at 88% for Rituximab, 90% for Etanercept and 87% for Adalimumab.

Regarding tolerance we found a good tolerance of 71.8%, 57.1%, and 80% for Rituximab, Etanercept and Adalimumab respectively.

In conclusion, our study shows efficacy of biotherapy in a polyarthrititis Moroccan population and a good tolerance after the failure of conventional DMARDs. The BR-SMR national registry currently under development should provide more information.

## ملخص

نظرا للتقدم الهائل في علم الوراثة و الأبحاث في مجال البيولوجيا الجزيئية و الخلوية فإن العلاج الحيوي قد ساهم بشكل ملحوظ في علاج إلتهاب المفاصل الروماتويدي. و من أجل تقييم فعاليته و سلامة إستعماله تم إجراء دراسة رجعية في مصلحة أمراض الروماتيزم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. تم وضع استمارة تحتوي على المعطيات الوبائية السريرية، اللا سريرية و العلاجية للحالات التي تم تشخيصها بالإضافة إلى تطور المرض تحت تأثير العلاج الحيوي . و تم تقييم مرضانا بعدة مؤشرات: عدد المفاصل المؤلمة، عدد المفاصل المتورمة، سرعة الترسيب، بروتين سي التفاعلي، المؤشر EULAR و DAS28. تم تقييم هذه المؤشرات كل ربع.

لقد قمنا بافتتاح ملف 49 مريض (10 رجال و 39 امرأة) يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي و الذين استعملوا الأدوية البيوعلاجية. بلغ متوسط عمرهم  $46,7 \pm 11,06$  سنة و تطور مرضهم منذ  $14 \pm 2,8$  سنة. كانت شدة المرض حادة في 90,9% من الحالات، بحيث لوحظ تآكل العظام في 87,2% و تشويه العظام في 59,2% من الحالات. و وجد الدليل الروماتويدي و في 64,3% و 84,2% من الحالات على التوالي. تلقى 39 مريضا ريتوكسيماب ، تلقى 11 مريضا أداليموماب و 8 مرضى تلقوا اتانيرسيبت.

كان هناك تحسن سريري وبيولوجي واضح ابتداء من الشهر الثالث انعكس في التطور الجيد لـ DAS28 حيث انخفض معدله إلى 7,2، بالنسبة لريتوكسيماب، 3 لايتانيرسيبت و 4 لاداليموماب (معدل DAS28 الأول كان  $6,25 \pm 1,23$  ) . و أيضا المستجيبين بنسبة 88% لريتوكسيماب ، و 90% لايتانيرسيبت و 87% لأداليموماب.

وفيما يتعلق بالسلامة وجدنا سلامة جيدة بنسبة % 71,8 ، % 57,1 و % 80 لريتوكسيماب، اتانيرسيبت و اداليموماب على التوالي. أخيرا يمكن استخلاص أن دراستنا تبين فعالية الأدوية بيوعلاجية في التهاب المفاصل لسكان المغرب و سلامتهم الجيدة، بعد فشل الأدوية المعدلة لطبيعة المرض. (DMRADS) و سيوفر السجل الوطني BR-SMR الذي ينفذ حالياً مزيداً من المعلومات.

The word "BIBLIOGRAPHIE" is centered on the page. It is surrounded by four decorative corner ornaments, each consisting of a vertical line with a series of small circles and a horizontal line with a series of small circles, meeting at a corner with a scroll-like flourish.

*BIBLIOGRAPHIE*

- 1. Wilfried Gerhard**  
La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert.  
Disponibilité sur internet : [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2014\\_GERHARD\\_WILFRIED.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_GERHARD_WILFRIED.pdf)
- 2. Marc Bacle**  
La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine.  
Pharmaceutical sciences. 2012. <dumas-00745849>  
Disponibilité sur internet : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745849>
- 3. B. Combe, C. Lukas, J. Morel**  
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : Epidémiologie, clinique et diagnostic.  
EMC. 2015;10(3):1-16.
- 4. G. A. Afantchao, S. Ahid**  
Impact budgétaire de l'introduction du rituximab après échec du méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Hôpital El Ayachi.  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat: Université Mohamed V Souissi-Faculté de Médecine et de Pharmacie 2016: n°15.
- 5. M. Bensaoud, A. Bezza**  
Le tocilizumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : Expérience du service de rhumatologie, hôpital militaire d'instruction Mohammad V (A propos de 25 cas).  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat: Université Mohamed V Souissi-Faculté de Médecine et de Pharmacie 2014: n°11.
- 6. H. Chellat, L. Tahiri**  
Le Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (à propos de 55 cas).  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Fès: Université de Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté de Médecine et de Pharmacie 2013: n°156.
- 7. Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, et al.**  
Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.  
Rev Mar Rhum. 2012;19:6-9.
- 8. Yeo L, Toellner K. M, Salmon M, et al.**  
Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis.  
Ann Rheum Dis. 2011;70:2022-28.

9. **Morel J, Miossec P, Combe B.**  
Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.  
EMC. 2004;1(3):218–230.
10. **Arthur G. Pratt, John D. Isaacs, Derek L. Matthey.**  
Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis.  
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(1):37–48.
11. **Yassine CHAOUQUI**  
Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Comparaison entre les biothérapies et les traitements classiques  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad–Faculté de Médecine et de Pharmacie 2018: n°01.
12. **HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles**  
Guide ALD 22 « Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Avril 2008  
Haute Autorité de Santé Service communication 2, avenue du Stade-de-France – F93218  
Saint-Denis La Plaine Cedex  
Disponibilité sur internet : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
13. **Haute Autorité de Santé**  
Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Synthèse des recommandations.  
Médecine Thérapeutique. 2008;3(14):192–204.
14. **Polyarthrite rhumatoïde COFER,**  
Collège Français des Enseignants en Rhumatologie 2010–2011  
Disponibilité sur internet :  
<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/cours.pdf>
15. **Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi et al.**  
Revue marocaine de rhumatologie Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde  
Rev Mar Rhum. 2012;19:6–9.
16. **Combe B, Landewe R, Lukas C et al.**  
EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.  
Ann Rheum Dis. 2007;66:34–45.

17. **Soubrier M, Dougados M.**  
Selecting criteria for monitoring patients with rheumatoid arthritis.  
Joint Bone Spine. 2005;72:129–34.
18. **Bouaddi I, El Badri D, Hassani A et al.**  
Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde.  
Rev Mar Rhum. 2012;19:19–23.
19. **Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH et al.**  
Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study.  
J Rheumatol. 1993;20:1288–96.
20. **Éditorial**  
Quelle rémission dans la polyarthrite rhumatoïde  
Revue du Rhumatisme. 2008;75:377–381.
21. **Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ et al.**  
Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission.  
Arthritis Rheum. 2004;50:36–42.
22. **Champs François–Olivier**  
L'impact socio-économique des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde.  
THÈSE pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Angers 2014  
Disponibilité sur internet : <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20040309/2014PPHA1701/fichier/1701F.pdf>
23. **Combe B.**  
Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management.  
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(1):27–42.
24. **S. El Gharrass, R. Niamane**  
Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad–Faculté de Médecine  
et de Pharmacie 2014: n°69.
25. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al.**  
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and  
biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.  
Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492–509.

26. **H. Bennani, R. Niamane**  
Modalités de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde par les rhumatologues marocains. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad–Faculté de Médecine et de Pharmacie 2018: n°20.
27. **Combe B, Landewe R, Lukas C et al.**  
Eular recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).  
Ann Rheum Dis. 2006;66(1):34–45.
28. **Bernard Combe**  
Intérêt du leflunomide en association aux traitements de fond traditionnels ou aux biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde  
Revue du Rhumatisme. 2006;73:1283–1286.
29. **J. Saidi, A. El Maghraoui**  
Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde : expérience du service de rhumatologie (HMIMV).  
[Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat: Université Mohamed V Souissi–Faculté de Médecine et de Pharmacie 2014: n°158.
30. **Combe B, Lukas C, Morel J.**  
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques.  
EMC – Appareil locomoteur. 2016;11:1–23.
31. **Olsen NJ, Stein CM.**  
New drugs for rheumatoid arthritis.  
N Engl J Med. 2004;350:2167–2179.
32. **L.Loo, MK.Robinson, GP.Adam.**  
Antibody engineering principles and applications.  
Cancer J. 2008;14:149–53.
33. **Teillaud J.L.**  
Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux.  
Presse Méd. 2009;38:825–831.
34. **Arnaud L, Haroche J, Piette J.C, Amoura Z.**  
Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ?  
Presse Méd. 2009;85:749–60.

35. **S. Harbouz, B.Chkirat**  
Biothérapie en rhumatologie pédiatrique (Expérience de l'Hôpital d'Enfants de Rabat). [Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat: Université Mohamed V Souissi-Faculté de Médecine et de Pharmacie 2015: n°89.
36. **Jeunet-Mancy L, Augé B, Streit G et al.**  
Évaluation d'une consultation multidisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde  
Revue du rhumatisme. 2010;77:44-48.
37. **Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.**  
American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.  
Ann Rheum Dis. 2011;70(3):404-13.
38. **Smolen, Landewé R , Bijlsma J et al.**  
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.  
Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-977.
39. **Combe B.**  
Polyarthrite rhumatoïde : diagnostics et aspect clinique.  
EMC. 2007;14:220-10.
40. **Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al.**  
Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab Registry.  
Arthritis Rheum. 2010;62(9):2625-32.
41. **Isvy A, Meunie M, Gobeaux-Chenevier 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.  
Revue de Rhumatisme. 2012;79(4):312-316.
42. **Smolen J, Landewe RB, Mease P 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.

- 43. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska 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.
- 44. Stanley B. Cohen, Paul Emery, Maria W. Greenwald, et al.**  
Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks  
ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2006;54(9):2793-2806.
- 45. El Maghraoui A, Ghozlan I.**  
Le rituximab: une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde.  
Rev Mar Rhum. 2012;20:14-7.
- 46. Sibilis J, Gottenberg J.E, Mariette X.**  
Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis.  
Joint Bone Spine. 2008;75:526-32.
- 47. J.C Edwards, L Szczepanski, J Szechinski, et al.**  
Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.  
NEJM. 2004;350:2572-8.
- 48. Mariette X, Gottenberg J. E, Ravaud P et al.**  
Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries.  
Rheumatol. 2011;50:222-29.
- 49. Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al.**  
Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): 6-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients.  
Arthritis Res Ther. 2014;16(2):1478-6362.
- 50. Zufferey P, Dudler J, Scherer A, et al.**  
Évaluation de l'activité de la maladie chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avant et après un an de traitements ciblés. Données issues du registre suisse SCQM.  
Rev Rhum. 2013;80(2):136-41.
- 51. Niamane R, Bahiri R, El Bouchti I, et al.**  
Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011.  
Rev Mar Rhum. 2014;30:3-13.

52. **Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al.**  
Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2146–54.
53. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.**  
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseasemodifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75.
54. **Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al.**  
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD008794.
55. **M Somerville, K Gaffney, A Masding, et al.**  
Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis:real-life experience. *Rheumatology.* 2007;46:980–982.
56. **Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al.**  
Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford).* 2009;48:1557–9.
57. **Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al.**  
B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:933–8.
58. **Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al.**  
Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575–80.
59. **Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al.**  
Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNFalpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine.* 2012;79:281–4.

60. **N. Assous, L. Gossec, P. Dieudé, et al.**  
Utilisation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante : étude observationnelle de 50 cas.  
Revue de Rhumatisme (English Edition). 2007;74 :10–11.
61. **Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al.**  
Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: Results from a french university hospital.  
Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;65(4):648–652.
62. **Lunt M, Watson KD, Dixon WG.**  
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(11):3145–3153.
63. **Gottenberg J. E, Ravaud P, Bardin T, et al.**  
Actualités d'AIR-PR :25ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9–12; Paris, France. Session : Journée des registres conférence.  
Disponibilité sur internet: < <http://sfr.larhumatologie.fr> >.
64. **Emery P, Mease P. J, Rubbert-Roth A, et al.**  
Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis.  
Rheumatol. 2011;50(12):2223–32.
65. **Lars Klareskog, Désirée van der Heijde, Julien P de Jager.**  
Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial for the TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators  
THE LANCET · Vol 363 · February 28, 2004 ·  
Disponibilité sur internet: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
66. **Van Reil PLCM, Taggart AJ, Sany J, et al**  
L'étude ADORE: Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus Etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study.  
Ann Rheum Dis. 2006;65:1478–1483.

67. **Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al.**  
L'étude ARMADA: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial.  
Arthritis Rheum. 2003;48:35-45.
68. **X. Mariette, L. Contreras, G. Goldfarb, et al.**  
Efficacité et tolérance de l'adalimumab chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde: Résultats finaux chez les 6610 patients de l'Etude ReAct  
The Journal of Rheumatology. 2006 ;73:10-11.
69. **Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A et al.**  
Etude DE019: Clinical, functional and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis,  
The Journal of Rheumatology. 2013;40(9):1487-1497.
70. **Pistor OM, Fatino B, Piot-Fationo F, et al.**  
Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en Rhône-Alpes : une enquête « vraie vie » en 2010.  
Revue du rhumatisme. 2013 ;80:130-135.
71. **Van der Heijde DM**  
Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis.  
Br J Rheumatol. 1995;34(2):74-78.
72. **El Maghraoui A, Ghozlan I.**  
La polyarthrite rhumatoïde: stratégie de prise en charge.  
Rev Mar Rhum. 2012;20:23-24.
73. **Lard LR, Visser H, Speyer I, et al.**  
Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies  
The American Journal of Medicine. 2001;111(6):446-451.
74. **Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al.**  
Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective.  
Arthritis care & research. 2011;63(1):53-57.
75. **Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, et al.**  
Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study.  
Clinical therapeutics. 2012;34(2):457-467.

76. **Grigor C, Capell H, Stirling A et al.**  
Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial  
Lancet. 2004;364:263-269.
77. **Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al.**  
Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission.  
Arthritis Rheum. 2004;50:36-42.
78. **Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al.**  
Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews.  
Cochrane Database Syst Rev. 2009;4:1516-3180.
79. **Keystone E. C, Cohen S. B, Emery P, et al.**  
Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX Study.  
J Rheumatol. 2012;39:2238-2246.
80. **Simard JF, Neovius M, Askling J, et al.**  
Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: drug-specific comparisons in the Swedish Biologics Register.  
Arthritis Rheum. 2012;64:3502-3510.
81. **Grøn K. L, Ørnbjerg L. M, Hetland M. L, et al.**  
Prevalence Of Comorbidities In Rheumatoid Arthritis. Does Gross Domestic Product Matter? Results From 34 Countries In The QUEST-RA Program.  
Ann Rheum Dis. 2013;72 (3):107-107.
82. **Hassani A, Allali F, Hajjaj-Hassouni N, et al.**  
Prévalence et facteurs associés aux comorbidités chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.  
25<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.  
Poster Lu 136.
83. **PM. Mertes, A. Steib**  
Intérêt et apports pratiques d'un registre des AVK  
Pôle Anesthésie-Réanimations Chirurgicales-SAMU, Hôpitaux Universitaires et Université de Strasbourg, France  
Disponibilité sur internet :  
[https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Interet\\_et\\_apport\\_pratiques\\_d\\_un\\_registre\\_a\\_propos\\_du\\_registre\\_des\\_AVK.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Interet_et_apport_pratiques_d_un_registre_a_propos_du_registre_des_AVK.pdf)

- 84. P.J. Bousquet a,b, I. Dreyfus c , J.-P. Daures b , P. Demoly**  
Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres  
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 659-663
- 85. Jean Sibilia**  
L'expérience des observatoires et des registres anti-TNF $\alpha$   
Service de Rhumatologie, Hôpital Hautepierre, 1, avenue Molière 67092 Strasbourg, France  
Web conf du CRI 2010  
Disponibilité sur internet : <https://docslide.com.br/documents/lexperience-des-registres-et-des-observatoires-anti-tnf-.html>
- 86. Soliman M. M, Hyrich KL, Lunt M, et al.**  
Effectiveness of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the British Society For Rheumatology Biologics Register (BSRBR).  
J Rheumatol. 2012;39(2):240-246.
- 87. Vollenhoven R.F.V, Emery P, Clifton O.B et al.**  
Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients.  
Ann Rheum Dis. 2013; 72:1496-1502.
- 88. Askling J, C.M Fored, L Brandt et al.**  
Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden.  
Arthritis Rheum. 2005;52:986-992.
- 89. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.**  
The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Results of the French 3-year prospective RATIO observatory.  
Arthritis & Rheumatology. 2009;60(7):1884-1894.
- 90. Xavier Mariette, Florence Tubach, Haleh Bagheri, et al.**  
Patients on anti-TNF have an increase risk of lymphoma compared with the general population. Results of the French 3-year prospective RATIO observatory.  
Ann Rheum Dis. 2008; 69(2):1468-2060.
- 91. Lupo G, Gottenberg J, Combe B, et al.**  
Suivi prospectif du traitement par rituximab chez 410 patients ayant une maladie auto-immune réfractaire : premières données des registres AIR-PR et AIR.  
Revue du Rhumatisme. 2007;74:1020-1021.

92. **Mowlah S, Rughoobur-Bheekhee A, Hessamfar M, et al.**  
Profil de tolérance au long cours du rituximab dans les maladies immuno-inflammatoires.  
La revue de médecine interne. 2013;34:58-59.
93. **Toussirot E, Pertuiset H, Sordet C, et al.**  
Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients avec antécédent d'infections bactériennes sévères ou récurrentes : étude observationnelle de 30 cas suivis en pratique courante  
Revue du Rhumatisme. 2010;77:169-173.
94. **Samy Slimani, Cédric Lukas, Bernard Combe, et al.**  
Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer : résultats d'une cohorte française  
Original Revue du Rhumatisme. 2011;78:427-430.
95. **Van Vollenhoven R. F, Emery P, Bingham C. O, et al.**  
Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials.  
J Rheumatol. 2010; 37:558-567.
96. **Salmon JH, Ravaud P, Bardin T, et al.**  
Les réactions à la perfusion entraînant l'arrêt du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde sont rares: données du registre AIR-PR.  
25<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.  
Poster Lu 142.
97. **Van Vollenhoven R. F, Emery P, Bingham C. O, et al.**  
Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients.  
Ann Rheum Dis. 2013;72(9):1496-1502.
98. **Cohen S. B, Keystone E, Genovese M. C et al.**  
Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate.  
Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1158-61.
99. **Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al.**  
Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): 6-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients.  
Arthritis Res Ther. 2014;16(2):1478-6362.

100. **Bernard Combe, René-Marc Flipo, C Lukas, et al.**  
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : STRATEGIES THERAPEUTIQUES.  
EMC-Appareil locomoteur. 2016;11(1):1-23.
101. **Dixon W G., K L Hyrich, M Lunt**  
Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.  
Ann Rheum Dis. 2011 ;69(6):1086-1091.
102. **B. Mugnier<sup>1</sup>, G. Bouvenot**  
Les anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.  
La Revue de Médecine Interne. 2000;21(10):854-862.
103. **Weinblatt ME, Kremer Joel M, Bankhurst Arthur D, et al.**  
A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate.  
N Engl J Med. 1999;340:256.
104. **Keane J, S Gershon, Robert P et al.**  
Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent.  
N Engl J Med. 2001;345(15):1098-1104.
105. **Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al.**  
Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis : possible role for limiting pathology.  
Infection and Immunity. 2001;69:1847-1855.
106. **Cantini F, Niccoli L, Goletti D**  
Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance.  
The Journal of Rheumatology. 2014;91:47-55.
107. **Mariette X**  
Inhibiteurs du TNF- $\alpha$  en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies.  
Rev Rhum. 2002;69:982-991.
108. **Pham T, H Bachelez, J M Barthelot, et al.**  
TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring.  
Joint Bone Spine. 2011;78(1):15-185.

- 109. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.**  
Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials.  
JAMA. 2006;295:2275-2285.
- 110. Mariette X, M Matucci-Cerinic, K Pavelka et al.**  
Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis.  
Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1895-1904.
- 111. Furst D E, E C Keystone, J Braun et al.**  
Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011.  
Ann Rheum Dis. 2011;71(2):1468-2060.

# قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# الأدوية البيوعلاجية في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي: مظاهر الفعالية و السلامة.

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/09

من طرف

الأنسة غيثة البرودي

المزداة في 14 دجنبر 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

التهاب المفاصل الروماتويدي - الأدوية البيوعلاجية - الريتوكسيماب -  
Anti-TNF $\alpha$  - الفعالية - السلامة.

## اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

إ. البوشتي

أستاذة في أمراض الروماتيزم

ر. نعمان

أستاذ في أمراض الروماتيزم

م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

م. الغازي

أستاذة مبرزة في أمراض الروماتيزم

السيدة

السيد

السيد

السيدة