

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAJID-TLEMÇEN
FACULTÉ DE MÉDECINE
Dr. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE
ET POPULAIRE

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La biothérapie en rhumatologie

Encadré par :

- **Dr. BELKACEMI**

Présenté par :

- **KADA BELGHITRI Nassima**
- **HOUARI Oussama**

Année universitaire : 2018/2019

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE :

PARTIE THEORIQUE

- I. Les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie
- II. conduites à tenir des principales situations particulières
- III. éducation thérapeutique
- IV. physiopathologie de la PR
- V. concept de l'SPA

PARTIE PRATIQUE

- I. étude descriptive
 1. caractéristique de la maladie
 2. caractéristique de l'arthrite
 3. atteinte articulaire de la PR
 4. atteinte rhumatologique de la SPA
 5. atteinte extra-articulaire de la PR
 6. atteinte extra-articulaire de la SPA
 7. évaluation globale de la malade avant le début de traitement
 8. évaluation des paramètres biologiques
 9. évaluation du retentissement socio-professionnel par indice HAQ
 10. facteur pronostics
 11. indication de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique
 12. étude de l'efficacité de la biothérapie
 - II. DISCUSSION
 - III. CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE**

Abréviations utilisées

AC : anti corps

ACR : american college of rheumatology

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés

ACR/EULAR: American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism

ADA :adalimumab

ALD: Affection Longue Durée

Anti-IL: Anti - Interleukine

Anti TNF α : Anti Tumor Necrosis Factor Alpha

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BCG : Bacille Calmette-Guérin

CRP : Protéine C Réactive

DAS28 : disease activity score

DCI: Dénomination Commune Internationale

DMARD: Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease

ETP : Education Thérapeutique

EULAR : european league against Rheumatism

EVA : echelle visuelle analogique

HAQ : health assessment questionnaire

FR : Facteur Rhumatoïde

HPV: Human papillomavirus

HSV: Herpès simplex virus

IDR : Intra Dermo Réaction

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LDA : low disease activity

LEF : Léflonumide

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

NAD - NAG : Nombre d'Articulations Douloureuses - Nombre d'Articulations Gonflées

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

RP : Rhumatisme Psoriasique

SpA : Spondylarthrite Ankylosante

SSZ : Sulfasalazine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHC : Virus de l'Hépatite C

VHB : Virus de l'Hépatite B

VS : Vitesse de Sédimentation

I. Les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie

Actuellement il existe onze biothérapies pour le traitement des RIC, que nous allons développer ci-dessous. Il s'agit de substances produites et purifiées à partir de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux, modifiées dans le but de traiter ces maladies.

1- Anti TNF alpha:

Le TNF alpha (tumor necrosis factor) est une cytokine pro inflammatoire qui joue un rôle dans la prévention des infections et qui a de multiples propriétés immunomodulantes et pro inflammatoires. À l'état physiologique, le TNF alpha est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNF alpha qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL4, l'IL10, l'IL13. une rupture de cet équilibre peut donc induire des processus pathologiques.

Au niveau des articulations, le TNF alpha favorise la constitution du pannus synovial et la sécrétion d'enzymes protéolytiques, en induisant la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes, qui vont être capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. Il peut également agir sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et dès lors l'ostéolyse.

Les cinq molécules anti TNF alpha utilisées pour le traitement des RIC sont :

-L'**infliximab (rémicade)**, l'**adalimumab (humira)** et le **golimumab**, qui sont des anticorps monoclonaux entiers, de type IgG1, avec un fragment **Fc** capable de fixer le complément et de se lier au récepteur du Fc.

-Le **certolizumab pegol**, qui est une association du Fab d'un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 à deux chaînes de polyéthylène glycol (PEG).

-L'**etanercept (embrel)**, qui est une protéine de fusion assemblant 2 domaines extracellulaires du récepteur TNFR2 et une région Fc tronquée d'une IgG1 humaine.

Les anti TNF alpha sont utilisés en cas de :

- polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte. En association ou non avec le MTX, en cas d'absence de réponse adéquate au traitement de fond.
- polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ou les autres DMARDs.
- spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant la SPA active, sévère, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- spondylarthrite axiale non radiologique sévère de l'adulte avec des signes objectifs de l'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte, en association ou non avec le MTX, lorsque la réponse au traitement de fond (DMARDs) est inadéquate.

1- Infleximab :

DCI	Infleximab
Nom commercial	Rémicade®, Remsima®, et Inflectra®
Posologie habituelle	PR : 3mg/kg/perfusion - perfusion initiale, puis à semaine 2, semaine 6, puis toutes les 8 semaines SpA : 5mg/kg/perfusion – perfusion initiale, puis à semaine 2, semaine 6, puis toutes les 6 à 8 semaines Rhumatisme psoriasique : 5mg/kg/perfusion – perfusion initiale, puis à semaine 2, puis semaine 6, puis toutes les 8 semaines
Mode d'administration	Intra veineux, habituellement en association avec le méthotrexate sauf contre-indication ou intolérance au MTX
Durée du traitement nécessaire avant jugement d'efficacité	12 semaines

2- Etanercept :

DCI	Etanercept
Nom commercial	Embrel®
Mode d'administration	Sous cutané Doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8°C) Sortir l'Embrel® du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection et changer les sites d'injection
Posologie habituelle	25mg x2 ou 50mg x1 par semaine
Durée du traitement nécessaire avant jugement d'efficacité	12 semaines

3- Adalimumab :

DCI	Adalimumab
Nom commercial	Humira®
Mode d'administration	Sous cutané Doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8°C) Changer les sites d'injection
Posologie habituelle	40mg toutes les 2 semaines
Durée du traitement nécessaire avant jugement d'efficacité	12 semaines

4- Certolizumab pegol

DCI	Certolizumab pegol
Nom commercial	Cimzia®
Mode d'administration	Sous cutané, habituellement en association avec le MTX
Posologie habituelle	400mg en 2 injections de 200mg initialement puis aux semaines 2 et 4, puis 200mg toutes les 2 semaines
Durée du traitement nécessaire avant jugement d'efficacité	12 semaines

5- Anti IL-6 : Tocilizumab

L'interleukine 6, tout comme le TNF α est une cytokine pro inflammatoire. Elle participe notamment à l'induction de la synthèse de protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation. Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, et ainsi, inhibe la transmission du signal médié par ses récepteurs.

- Indication :

Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en association au MTX, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagoniste du TNF. Chez ces patients, le Tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

DCI	Tocilizumab
Nom commercial	Roactemra®
Mode d'administration	Sous cutané ou Intra veineux
Posologie habituelle	-Sous cutané : 162mg/semaine Sortir le produit du réfrigérateur environ 30 min avant l'utilisation -Intra veineux : 8mg/kg toutes les 4 semaines (sans dépasser 800mg/injection)

6- anti CD-20: Rituximab

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures.

- Indication :

Le Rituximab est indiqué dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde active, sévère, en association avec le MTX, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un Anti-TNF

DCI	Rituximab
Nom commercial	Mabthera
Mode d'administration	Intra-veineux
Posologie habituelle	Cycle de traitement de deux perfusions intraveineuses de 1000mg/injection, espacée de deux semaines.
Durée du traitement nécessaire avant jugement d'efficacité	16 à 24 semaines suivant le cycle initial de traitement

II. conduites à tenir des principales situations particulières :

1- infections:

L'interruption du traitement est recommandée, en cas de suspicion d'infection bactérienne survenant sous anti-TNF alpha. Ainsi que la mise en marche d'une antibiothérapie précoce et probabiliste en milieu hospitalier. Mais en cas de survenue d'une infection grave, une réévaluation de la poursuite du traitement s'impose.

Les Anti-TNF alpha sont contre-indiqués dans le cadre d'une infection virale chronique (VIH/VHC/VHB)

En cas d'infection génitale virale chronique ou récurrente (HPV/HSV), les anti-TNF doivent être utilisés prudemment, ainsi qu'un suivi gynécologique qui s'impose et doit être régulier.

Dans le cadre d'une infection virale aiguë banale (type gastro entérite, syndrome grippal...), les anti-TNF doivent être arrêtés en cas de symptomatologie sévère, et un traitement symptomatique adapté s'impose.

2- intervention chirurgicale:

Il est recommandé d'arrêter le traitement deux à huit semaines avant l'intervention chirurgicale programmée, en fonction du type de la chirurgie et de la durée de vie du traitement qui sera repris après cicatrisation.

Lors d'une intervention en urgence il est recommandé d'arrêter le traitement, et entamer une antibioprofylaxie, et une surveillance post opératoire s'impose.

Tant au traitement, il sera repris après cicatrisation, et en absence complète de signes d'infection.

3- soins dentaire :

Il est recommandé de réaliser des soins dentaires appropriés avant d'entamer un traitement par biothérapie. Ainsi qu'une hygiène et des soins buccodentaires réguliers sont recommandés. Et une panoramique dentaire au moindre doute s'impose.

L'arrêt de traitement n'est pas systématique en cas de soins usuels (carie, détartrage), mais une antibioprofylaxie est recommandée. Cependant, dans le cas de soins à risques infectieux (extraction, abcès, granulome apical ...) l'arrêt du traitement et le passage à une antibioprofylaxie s'imposent.

4- Vaccinations:

Les vaccins vivants sont contre indiqués (BCG, fièvre jaune, ROR, varicelle, herpès, typhoïde orale, poliomyélite orale, grippe saisonnière nasale, rotavirus) chez les patients traités par anti TNF α . Dans le cas où le patient est déjà sous biothérapie, il faudra attendre un minimum de trois mois (et de six mois pour le Rituximab), après l'arrêt du traitement avant d'effectuer la vaccination. C'est pourquoi il est recommandé de mettre à jour ces vaccins avant la mise en marche d'un traitement par biothérapie.

En cas de vaccination par un vaccin vivant atténué, il faut attendre au moins 3 semaines, et idéalement 4 semaines, avant de débiter le traitement.

Les vaccinations contre la grippe saisonnière et le pneumocoque sont spécifiquement recommandées, et peuvent être réalisées en même temps, sur des sites d'injection différents.

La vaccination contre le pneumocoque chez les patients âgés de plus de 5 ans est recommandée selon le schéma vaccinal suivant :

1)Patients non vaccinés antérieurement : une dose de Prevenar®, puis 8 semaines après, une dose de Pneumovax®.

2)Patient ayant reçu une vaccination antérieure depuis plus d'un an avec seulement le vaccin polyosidique non conjugué 23-valent :

Une dose de Prevenar®, puis une dose de Pneumovax® en respectant un intervalle de 5 ans avec la dernière administration de vaccin 23-valent.

3)Patients vaccinés antérieurement avec la séquence 13-valent puis 23-valent : une dose de Pneumovax® au moins 5 ans après la dernière dose reçue.

Il convient également de suivre les vaccinations recommandées dans la population générale selon le calendrier vaccinal en vigueur. La vaccination de l'entourage de ces patients est également importante pour diminuer le risque de contagion du patient sous biothérapie.

5- Grossesse et allaitement :

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF α , et par extension l'ensemble des biothérapies, ne sont actuellement pas recommandés pendant la grossesse, et une contraception efficace est requise à la mise en place du traitement.

Cependant, si l'activité de la maladie le nécessite, il est envisageable d'autoriser la poursuite du traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse. De même, l'allaitement n'est actuellement pas recommandé lors d'un traitement par anti TNF α . Lors d'un désir de conception chez un homme traité par anti TNF α , il n'est pas justifié d'interrompre le traitement.

III. éducation thérapeutique :

Les patients se trouvent obligé d'entreprendre un nouveau mode de vie dès que le traitement est mis en marche. Afin de s'adapter à leur pathologie et améliorer leur qualité de vie, les patient doivent acquérir la compétence d'auto soin et d'adaptation; regroupant le pouvoir de faire face aux problèmes liés à la maladie et de soulager ses symptômes, de prendre en compte les résultats de l'auto surveillance, ainsi qu'adapter son traitement , et de mettre en oeuvre des modification à son mode de vie, et prévenir les complications.

Les compétences d'adaptation psychosociales impliquent le développement d'un raisonnement créatif et d'une réflexion critique, qui consiste à la prise des décisions et résolution des problèmes.

Il faut se fixer des buts thérapeutiques, savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress. Le renforcement viendra après l'auto-évaluation.

La simple information ne suffit pas pour acquérir ces compétences, et les patients doivent bénéficier d'une ETP, qui s'intègre dans la stratégie thérapeutique de leur maladie. En effet, la notion d'éduquer ne se réduit pas au «savoir» et «savoir-faire», car elle vise à l'appropriation des savoirs et donc de leur transformation par la personne à qui ils sont transmis.

Selon la définition de l'OMS; «l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie.

Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur

propre prise en charge pour les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie».

Dans ce sens, la HAS élabore en 2007 un guide méthodologique sur «la structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ de maladies chroniques», avec une approche qui repose sur une équipe multidisciplinaire, coordonnée et organisée. Cette équipe est généralement composée de médecins, infirmiers, diététicien, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistante sociale, et parfois d'autres professionnels de santé selon les besoins des patients.

Lors de la mise en marche d'une ETP initiale, la première étape* est l'élaboration d'un diagnostic éducatif, à partir de l'identification des besoins du patient. Puis, la seconde étape* consiste à planifier un programme personnalisé d'ETP, avec l'élaboration de priorités sur les compétences à acquérir. La troisième étape* est de planifier et mettre en oeuvre les séances d'ETP (individuelles, collectives, ou en alternance). Enfin, la dernière étape* consiste à l'évaluation des compétences acquises, et le déroulement du programme. Suite à cette ETP initiale, si les objectifs éducatifs ont été atteints, une ETP de suivi et de renforcement réguliers est proposée, et s'ils ne sont pas atteints, une ETP de suivi approfondi s'impose.

IV. Physiopathologie de la RP :

La PR est une affection dont l'origine précise n'est pas connue. Cependant on la classe la PR comme une maladie auto-immune à cause de la présence de signes biologiques d'autoréactivité.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- hormonaux : nette prédominance féminine, contrôle durant la grossesse.
- génétiques : liaison incomplète avec les gènes HLA DR 4 mais uniquement pour certains sous-types de DR 4 (DRB1 0401, 0404) et DR 1 (DRB1 0101), présents respectivement dans 60 et 38 % des cas)
- contribution positive ou négative du polymorphisme des gènes des cytokines. Il faut noter que la concordance pour la PR chez des soeurs jumelles homozygotes n'est que de 17,5 % ;
- environnementaux : on suspecte, sans pouvoir l'affirmer, l'intervention d'antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de

mycobactéries) ou viraux (rétrovirus exogènes voire endogènes, parvovirus).

La compréhension des conséquences de l'inflammation de la membrane synoviale est plus précise. Elle a conduit à plusieurs applications thérapeutiques en cours d'extension. L'inflammation de la synoviale réalise une synovite chronique caractérisée par l'interaction entre des cellules mononucléées issues du sang qui après migration entrent en contact avec les cellules mésenchymateuses articulaires (fibroblastes / synoviocytes) et sont à l'origine de manifestations inflammatoires.

La formation de la synovite de PR réalise un pannus dont la chronicité entraîne la destruction de l'os et du cartilage. Précocement on note une hyperplasie de la membrane synoviale par prolifération des cellules bordantes c'est-à-dire proches de la cavité articulaire, une néovascularisation intense favorisant la migration des lymphocytes surtout CD 4 de phénotype mémoire dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaires.

Ces lymphocytes expriment des marqueurs d'activation et contribuent à la sécrétion de cytokines de type Th1 (Interféron γ , Interleukine 17). Secondairement, ces lymphocytes, directement et par l'intermédiaire de leurs facteurs solubles qu'ils produisent, activent les cellules résidentes, entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 : le tumor necrosis factor alpha, l'interleukine 6. Ces cytokines activent les cellules mésenchymateuses qui libèrent des enzymes de type métalloprotéases, responsables des effets de dégradation articulaire. En contraste, il existe un déficit local de production des cytokines de type Th2 qui a un effet anti-inflammatoire comme l'interleukine 4 et l'interleukine 10.

Cette activation cellulaire locale entraîne une accumulation cellulaire qui résulte d'une augmentation de la prolifération non compensée par l'élimination par mort cellulaire programmée ou apoptose.

L'inflammation locale prolongée est susceptible d'induire des modifications moléculaires assez superposables à celles qui sont mises en évidence au niveau des cellules tumorales. La présence d'activation, voire de mutations de certains oncogènes permet de rendre compte de la difficulté d'un contrôle de ces anomalies à un stade tardif. Cette approche pousse à un contrôle thérapeutique le

plus précoce possible non seulement des éléments inflammatoires mais plus encore des capacités locales de prolifération cellulaire.

V. Concept de l'SPA :

Le concept de spondylarthropathie regroupe des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocopathies inflammatoires et les spondylarthropathies indifférenciées.

La prévalence globale de l'ensemble des spondylarthropathies est de 0,35 %, le sex-ratio étant de 1,5 (hommes/femmes). La majorité des cas débute chez l'adulte jeune (avant 35 ans). Les manifestations cliniques des spondylarthropathies combinent de façon variable :

- un syndrome pelvirachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacro-iliite)
- un syndrome enthésopathique
- un syndrome articulaire périphérique
- un syndrome extra-articulaire (iritis, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entérocopathie inflammatoire).

Partie pratique

- Introduction :

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cette pathologie touche environ 0,5 % de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire. Cette inflammation entraîne progressivement une destruction de l'os et du cartilage, responsable de l'atteinte fonctionnelle.

La PR est aussi une maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Quant au concept de spondylo-arthrites, il regroupe des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entéro-colopathies inflammatoires et les spondylo-arthrites indifférenciées.

Les manifestations cliniques des spondylarthropathies combinent de façon variable :

- un syndrome pelvi-rachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacro-iliite)
- un syndrome enthésopathique ;
- un syndrome articulaire périphérique ;
- un syndrome extra-articulaire (iritis, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, enterocolopathie inflammatoire).

Depuis une vingtaine d'années, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause, l'avènement des

biothérapies a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Issues des biotechnologies, ces molécules ont une action modulatrice ciblée sur certains médiateurs de l'immunité.

En Algérie, cinq molécules sont disponible depuis l'an 2006. Les inhibiteurs d'anti-TNF alpha (Huméra , Embrel , et rémicade) qui ont été les premiers biologiques développés dans le traitement de la PR et de la SPA. Le Rituximab y fait suite, c'est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique initialement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Puis récemment les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Actemera).

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

A l'issue de ces données, notre étude a pour objectif de décrire la pratique quotidienne de prescription des biothérapies.

Et comme objectifs secondaires ; colliger les données d'efficacité et de tolérance de ces traitements dans une population de patients algériens atteints de PR et d'SPA et traités au Centre hospitalier universitaire de Tlemcen.

- Patients et méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 62 dossiers de patients suivis pour PR (32 patients) et SPA (30 patients) ; au service de rhumatologie de l'hôpital universitaire de Tlemcen, CHUT Tidjani Damerdji.

Ce travail couvre une période de 5 ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 1^{er} janvier 2019.

- Critères d'exclusion :
 - Ont été exclus les patients ayant arrêté le suivi au sein du CHU.
 - 8 dossiers ont été exclus pour DAS28 initial manquant.
- Collecte des données :

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

- Définition des variables analysées :

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte 6 rubriques :

- 1) Les données cliniques
- 2) Evaluation de la maladie avant le début de la biothérapie
 - Evaluation de l'activité initiale de la maladie par le DAS28.
 - Le syndrome inflammatoire biologique par la VS et la CRP.
 - Le degré d'handicap socio-professionnel et la qualité de vie traduits par l'indice fonctionnel HAQ.
- 3) Analyse des traitements reçus avant toute biothérapie :
 - Analyse du traitement symptomatique
 - Analyse du traitement de fond classique (molécules prescrites, et durée de traitement).
- 4) Etude des indications de la biothérapie.
- 5) Etude de l'efficacité :

- Un faible niveau d'activité ($DAS\ 28 \leq 3.2$) ou au mieux une rémission ($DAS28 \leq 2.6$) durable. La rémission prolongée étant définie par un $DAS28 < 2.6$ pendant une année lors de 4 contrôles successifs.
- Une amélioration de la qualité de vie : HAQ.

Vue la nature rétrospective du travail, l'évolution sous traitement de l'indice fonctionnel HAQ n'a été révélée que chez un nombre restreint de malades. Nous nous sommes donc focalisés sur l'analyse de l'efficacité symptomatique par le recueil chaque trois mois, des paramètres cliniques et para-cliniques d'activité de la PR et de la SPA et du score DAS28/BASDAI/ASDAS.

6) Etude de la tolérance :

Tous les effets indésirables survenus au cours de l'étude ont été recueillis 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 traitement.

Une infection grave a été définie comme une infection ayant justifiée une hospitalisation.

Ainsi qu'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.

- Analyse des données :

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS version 22 en 2 étapes:

1. Une première étape a consisté à une description globale des variables.

- Moyennes \pm écart-type lorsque la distribution suivait une loi normale.
 - Médianes pour les variables de distribution asymétrique.
2. Une seconde étape, analytique visant à déterminer si les variations du DAS 28/ BASDAI/ASDAS-CRP étaient significatives à 0, 3 et 6 mois après biothérapie. Un $P < 0.05$ a été considéré comme significatif.

Les données manquantes :

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

- Lorsque le DAS28 initial manquait :
 - Si l'un des composants du DAS28 manquait, le dossier fut exclu.
 - Si le dossier ne spécifie pas l'activité de la maladie, nous avons adopté l'analyse LOCF (LAST OBSERVATION CARRIED FORWARD) qui consiste à la projection de la variable précédente.

I. Etude descriptive :

1. Caractéristiques des malades :

1.1 age :

▪ PR :

L'âge moyen des patients atteints de PR était de 56,6ans \pm 8,5ans, avec des extrêmes allant de 25ans à 62ans

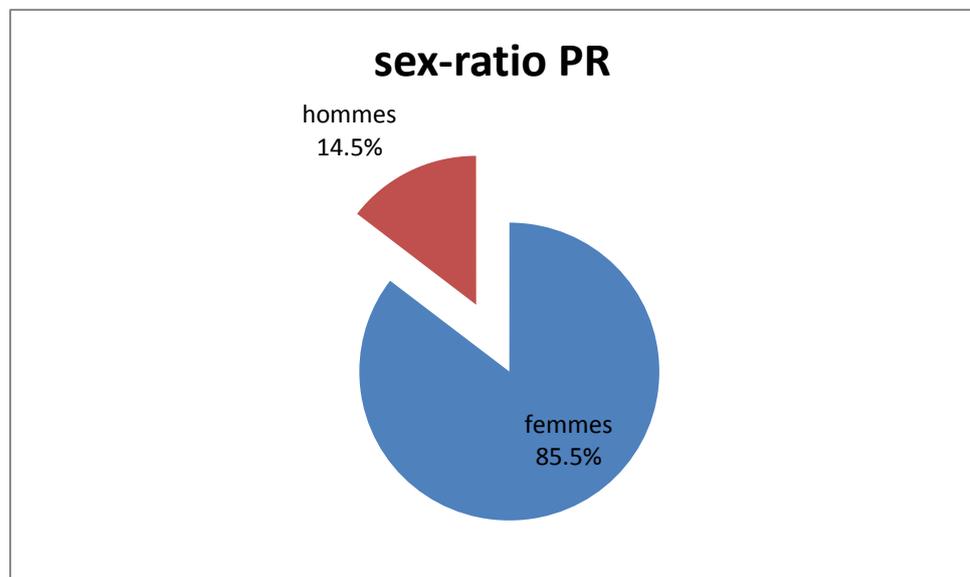
▪ SPA :

L'âge moyen des patients atteints d'SPA était de 39,1ans \pm 12,6ans allant de 17 ans à 51 ans.

1.2 sexe :

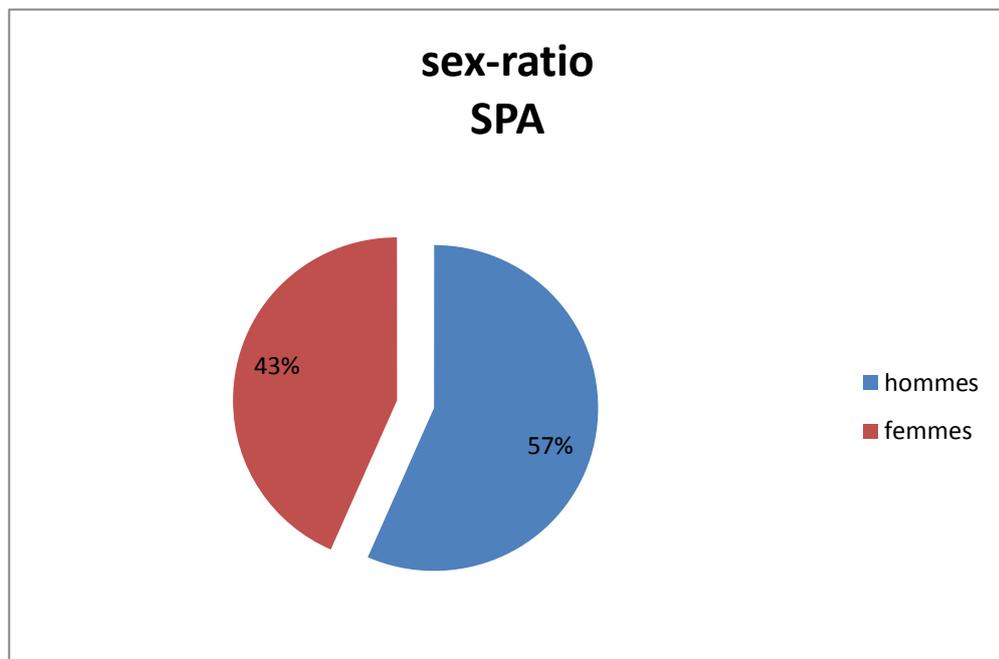
▪ PR :

La population étudiée était à prédominance féminine au nombre de 27 patientes, soit 85,5% des malades, et le sexe ratio était de 5.89.

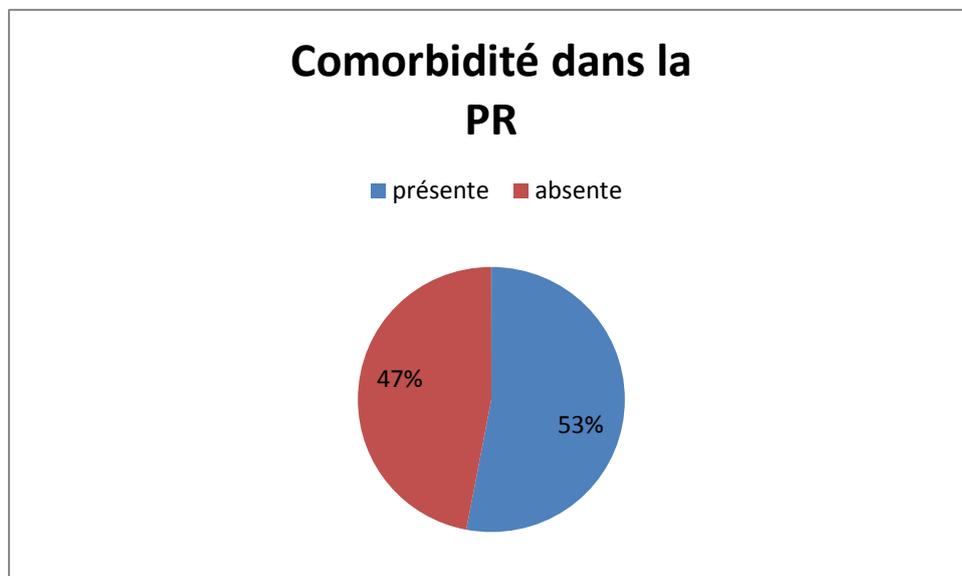


▪ SPA :

La population étudiée était à prédominance masculine au nombre de 17 patients, soit 56,6% des malades, et le sexe ratio était de 1,2.



Nous avons révélé la présence de pathologies associées chez 17 patients soit 53% des patients.

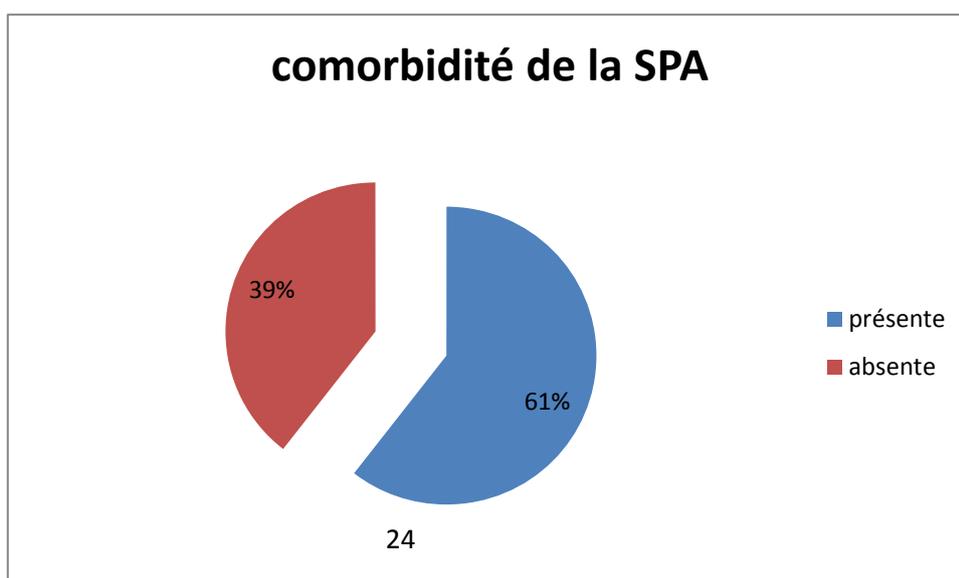


L'étude détaillée des comorbidités de ces malades a mis en évidence les résultats suivants.

Comorbidités	Nombre de patients	pourcentage
Diabète	7	21,8%
HTA	7	21,8%
Ostéoporose	6	18,75%
Hépatopathies	4	12,5%
Syndrome métabolique	3	9,4%
Gastrite ou ulcère gastro duodéal	2	6,25%
HTA	2	6,25%
Asthme	2	6,25%
Pathologie vasculaire : - Thrombose veineuse profonde	1	3,13%
Goitre	1	3,13%
Antécédent de tuberculose	1	3,13%
Leishmaniose cutanée	0	0%
Glaucome	1	3,13%
Fibrome utérin	0	0%
Cœur pulmonaire chronique	0	0%
Angor/IDM	0	0%
Hémopathies malignes ou neoplasie	0	0%
Maladie démyélinisante	0	0%

1.4. Etude de la comorbidité de la SPA :

Nous avons révélé la présence de pathologies associées chez 20 patients soit 66,6% des patients.



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

Comorbidités	Nombre de patients	pourcentage
Diabète	4	13,3%
HTA	4	13,3%
Tabac	12	40%
Gastrite ulcéro duodénale	15	50%

2. caractéristiques de l'arthrite (SPA/PR)

2.1. diagnostique positif :

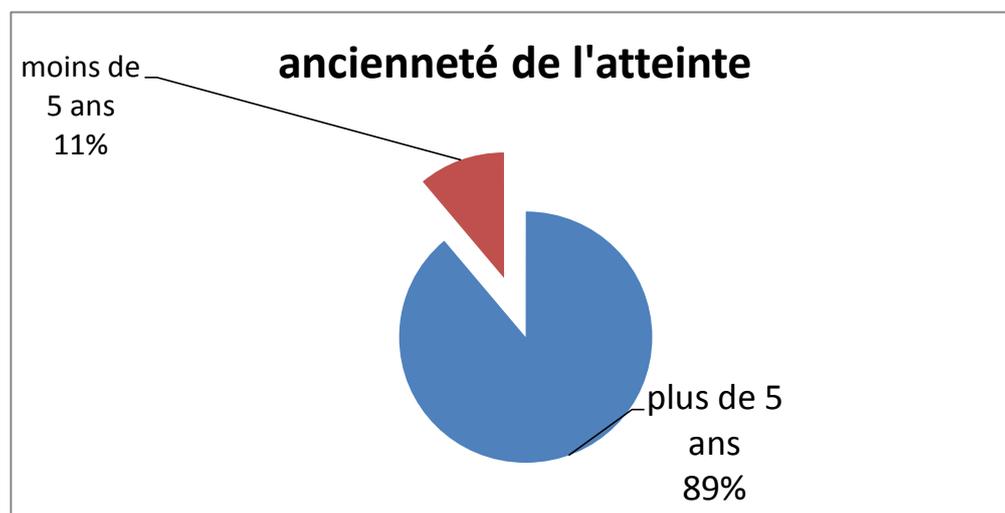
Tous les malades atteints d'une PR répondaient aux critères d'EULAR (2015)

Tous les patients atteints d'une SPA présentaient une sacro-iléite radiologique caractéristique. Et répondent aux critères d'ASAS.

2.2. ancienneté et délai du diagnostic :

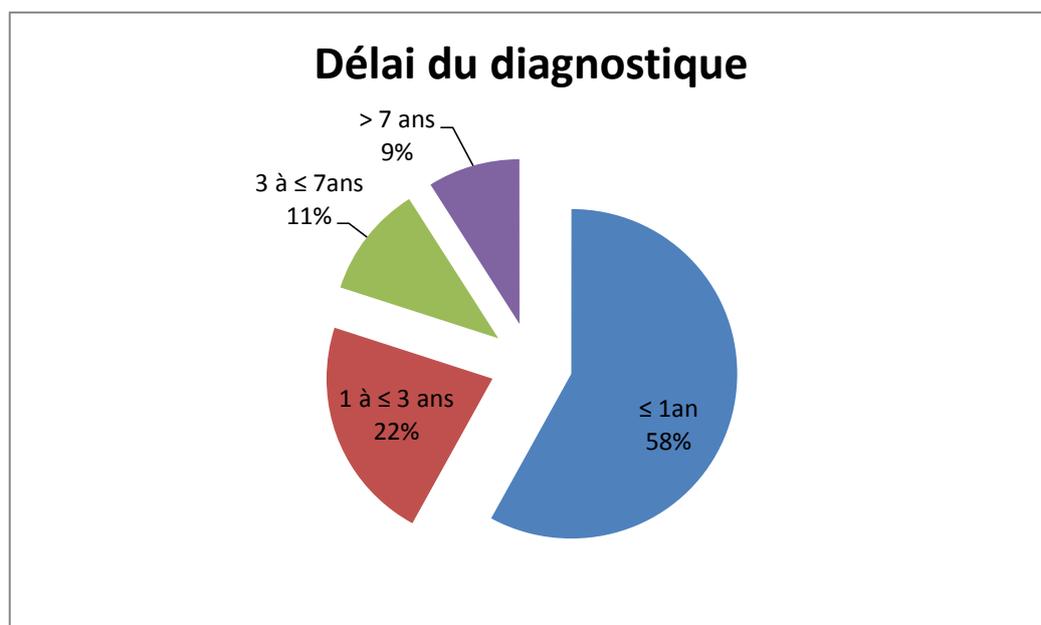
La durée moyenne d'évolution de la pathologie (PR/SPA) était de 6 ± 4.21 ans allant de 2 ans à 10 ans.

La majorité des patients (88.9%) avaient une PR/SPA ancienne, datant depuis plus de 5 ans.



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

La plus part des diagnostics (58%) ont été portés dans un délai inférieur à une année.



2.3. atteinte articulaire de la PR :

a. topographie de l'atteinte articulaire :

De façon globale l'atteinte était poly-articulaire symétrique intéressant le membre supérieur dans la totalité des cas (32 patients) particulièrement aux petites et moyennes articulations (poignets et MCP)

L'atteinte des membres inférieurs prédominait aux genoux (68.7%). Les cervicalgies inflammatoires étaient présentes dans 37.5%

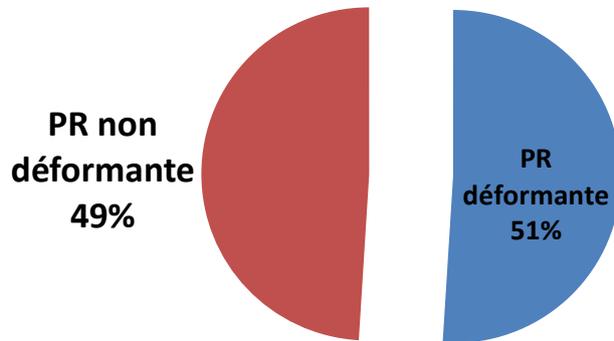
Topographie de l'atteinte articulaire	% de patients	Nbr de patients
Membres supérieurs	100%	32
Epaules	65.6%	21
Coudes	78.1%	25
Poignets	93.7%	30
MCP	93.7%	30
IPP	90.6%	29
Membres inférieurs	93.7%	30
hanche	18.8%	6
Genoux	68.7%	22
Chevilles	59.3%	19
MTP	62.5%	20
Cervicalgies	37.5%	12

b. étude des déformations articulaires :

Dans cette série, 51% des patients recrutés avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge, qui consistait principalement en :

- coup de vent cubital ; 28.1%
- aspect en dos de chameau ; 18.75%
- pieds plat triangulaire ; 21.9%

Déformation articulaire de la PR



Types de déformations (N= 32)	Nbr de cas	% de patients
Luxation altoïdo-axoïdienne	3	9%
Mains	17	53.2%
Coups de vent cubital	9	28.1%
Dos de chameau	6	18.75%
Col de signe	6	18.75%
Boutonnière	5	15.7%
Touche de piano	5	15.7%
Pouce en Z	3	9%
Maillet	2	6.25%
Pieds	7	21.9%
Pieds plats triangulaires	7	21.9%
Sub-luxation des MTP	2	6.25%

2.4. atteinte rhumatologique de la SPA :

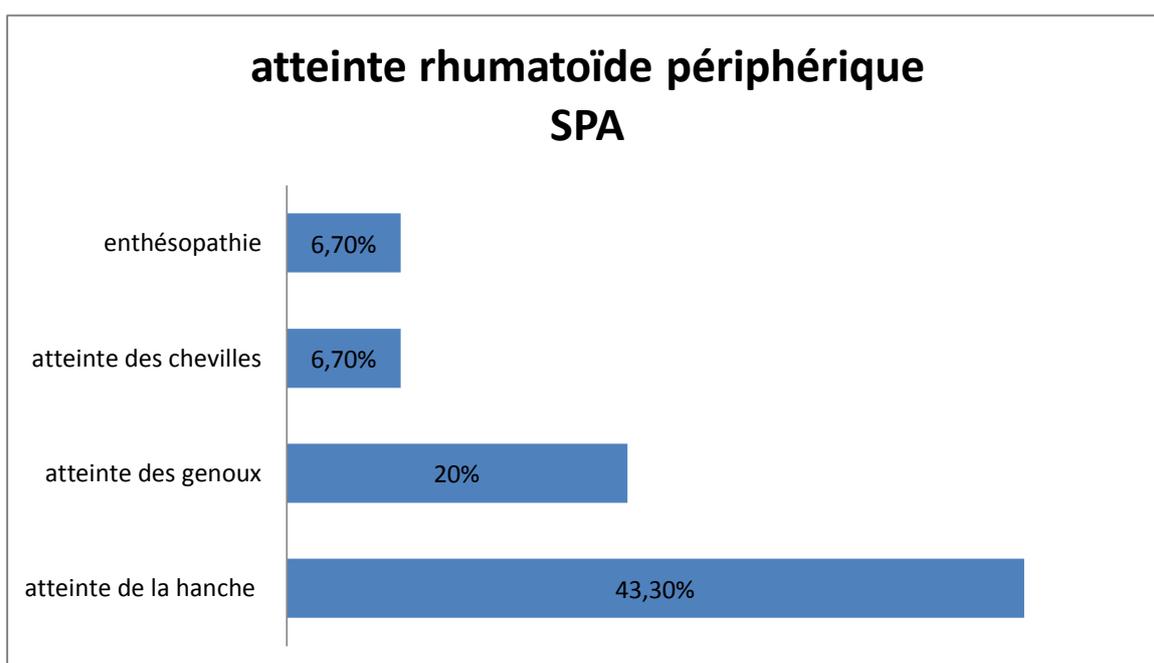
a. topographie de l'atteinte rhumatoïde :

De façon globale l'atteinte était sacro-iliaque et rachidienne dans la totalité des cas (30 patients) se traduisant par une douleur rachidienne et sacro-iliaque (unilatérale/ bilatérale ou à bascule), ainsi qu'une douleur thoracique accompagnée d'une limitation de l'ampliation thoracique.

La forme axiale pure eu lieu chez 56.7% des patients.

L'atteinte articulaire périphérique dominée par l'atteinte des hanches chez 13 patients (43.3%) et des genoux chez 6 patients (20%), l'atteinte des chevilles et des articulations des pieds était présente chez 2 patients (6.7%).

Le syndrome enthésopathique eu lieu chez 2 patients (6.7%)



2.5. atteinte extra – articulaire de la PR:

Les manifestations extra-articulaires étaient présente chez 14 malades soit ; 43.5% détaillées dans le tableau ci-dessous :

	Nbr de patients	% de patients
Atteinte extra-articulaire (n= 32)	14	43.5%
Syndrome de Gougerot Sjögren	6	19.4%
Atteinte hématologique (anémie inflammatoire)	4	12,5%
Atteinte pleuro-pulmonaire <ul style="list-style-type: none">• Fibrose pulmonaire• DDB• Nodule rhumatoïde et fibrose pulmonaire	4	12.5%
Nodules rhumatoïdes cutanés	3	9,3%
Atteinte cardiaque <ul style="list-style-type: none">• BAV• ESV• Péricardite• Bloc de branche gauche	2	6,25%

2.6. évaluation globale de la maladie avant le début du traitement :

a. évaluation des paramètres cliniques de la PR :

a.1 dérouillage matinal et réveil nocturne :

Le dérouillage matinale durait plus de 30 minutes chez 22 patients soit 68.75%.

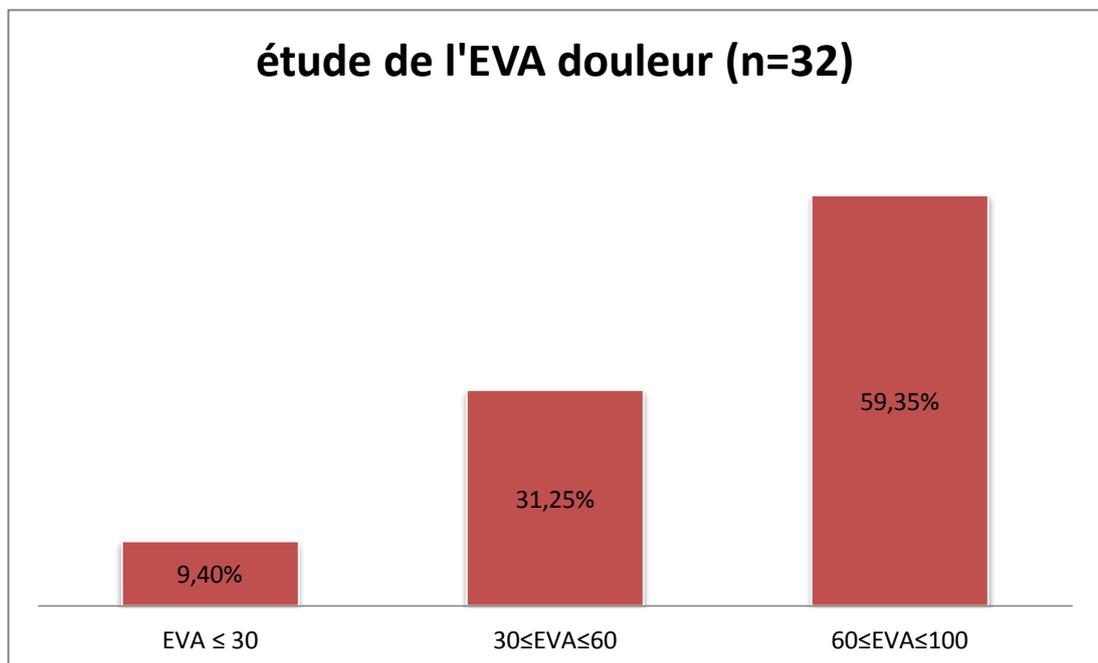
Et 84.4% des patients avaient des réveils nocturnes multiples.

a.2 indice articulaire et indice synovial :

Dans notre série, les patients avaient en moyenne 19.55 ± 3.25 articulations douloureuses (NAD) et 9.55 ± 8 articulations gonflées (NAG).

a.3 étude de l'EVA douleur :

59.35% (n= 19) ont décrit leur douleur comme intense. La moyenne de l'EVA douleur était de 66.75 ± 19.48 .



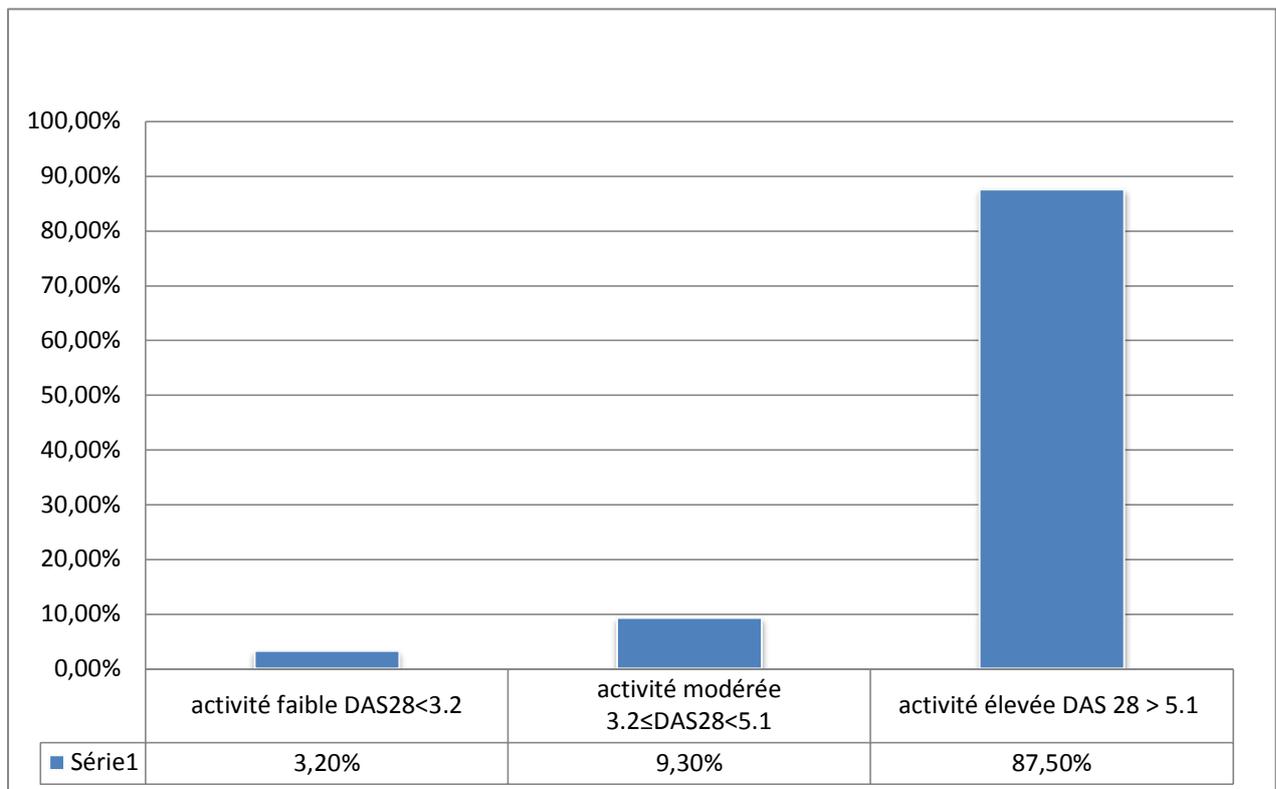
a.4 le score DAS 28

Le DAS28 moyen avant l'instauration de biothérapie chez les patients atteints de PR (n=32) était de 6.4 ± 1.1 allant de 3.1 à 8.6. Cela décrit un haut niveau d'activité chez la majorité des patients.

87.5% des malades (28 malades) avaient un score DAS 28 > 5.1 alors que 3 malades (9.3%) avaient une PR modérément active

$3.2 \leq \text{DAS28} < 5.1$, et un seul patient (3.2%) avait une PR d'activité faible $\text{DAS28} < 3.2$

	Moyenne \pm écart-type	extrêmes
NAD	19.55 ± 3.25	[4-28]
NAG	9.55 ± 8	[0-28]
EVA douleur	66.75 ± 19.48	[10% - 100%]
Indice DAS28	6.4 ± 1.1	[3.1 - 8.6]



b. évaluation des paramètres cliniques de la SPA :

b.1. dérouillage matinale :

Etait présent chez 19 patients 63,3% et durait plus que 30 minutes. Et 12 patients 40% avait des réveils nocturnes multiples.

b.2. score de BASDAI :

Le score BASDAI moyen chez les patients atteints de SPA avant l'instauration du traitement était de 4.8 ± 0.6 allant de 2.5 à 7.5

Aucun patient n'avait un BASDAI indiquant une maladie inactive ; BASDAI compris entre [0,4 – 1,4]

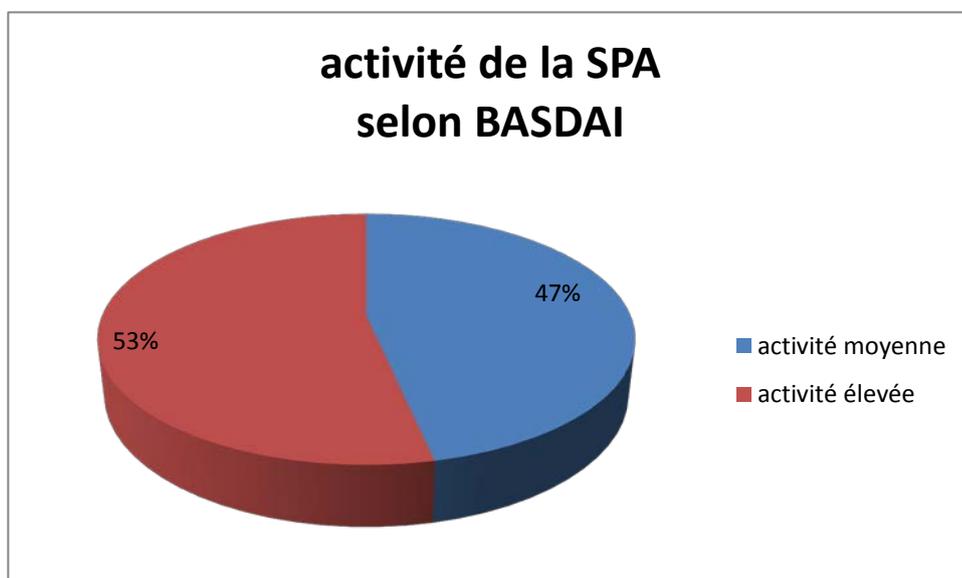
14 patients (46,6%) avaient une activité moyenne ; BASDAI était de $2,9 \pm 1,4$

Et 16 patients 53,4% avait une activité élevée, BASDAI était compris entre [4,4 – 7,5]

b.3. score d'ASDAS :

Le score d'ASDAS moyen chez les patients avant l'instauration du traitement était de 3.2 ± 1

N.B : Une très forte corrélation positive a été retrouvée entre le BASDAI et ASDAS ($r= 0,86$ et $p < 0,001$)



2.7. évaluation des paramètres biologiques (VS/CRP)

46 malades (74,2%) sur un total de 62 patients avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la VS et/ou de la protéine C réactive (CRP) les tableaux ci-dessous détaillent ces deux paramètres chez les deux populations :

- chez les patients atteints de PR :

	moyenne	médiane	extrêmes
VS (n=32)	55,8 ± 22,5	52	[11 – 163]
CRP (n=26)	87,1 ± 41	77	[9 – 242]

- chez les patients atteints de SPA :

	moyenne	médiane	extrêmes
VS (n=30)	53,1 ± 22,5	49	[21 – 111]
CRP (n=29)	68,9 ± 43,2	68	[11 – 198]

2.8. évaluation du retentissement socio-professionnel par l'indice HAQ :

Vue la nature rétrospective de l'étude, nous disposons des données de seulement 11 patients chez qui l'indice HAQ était calculé. Il était supérieur à 0.5 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de 1,8±0,4 allant de 1,2 à 2,3.

2.9. facteurs pronostiques :

L'évaluation globale des paramètres de sévérité symptomatique, structurale et fonctionnelle a permis de réunir les différents facteurs de mauvais pronostic des pathologies rhumatoïdes (SPA/PR).

Dans cette série, chaque malade avait en moyenne 3 facteurs de mauvais pronostic. Les facteurs les plus répandus étaient :

- l'activité élevée de la PR (DAS28 > 5,1) chez 87,5% des patients.
- l'activité élevée de la SPA (BASDAI > 4,4) chez 53,4% des patients.
- Le nombre élevé des articulations gonflées et douloureuses.

- L'importance du syndrome inflammatoire biologique chez 46 malades (74,2%) défini par une VS >30mm et une CRP > 20 mg/l.

3. thérapeutiques instaurées avant la biothérapie :

3.1. corticothérapie :

A l'initiation de la biothérapie, seuls deux patients avaient été préalablement sevrés des corticoïdes (3.2%).

La dose moyenne est de $8,9 \pm 2,3$ mg/j de prednisone allant de 5 à 15mg/j. Quant à la durée moyenne de traitement, était de $5,2 \pm 3,1$ ans allant de 2 ans à 10 ans.

3.2. traitement de fond classique :

Tous les malades avaient au moins reçu deux traitements de fond classique avant la biothérapie.

Type de traitement de fond administré	Nbr de patients	% de patients
Méthotrexate	62	100%
Sulfasalazine	12	19,35%
léflunomide	36	58%
Anti paludéen de synthèse	0	0%

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

4.1. indications de la biothérapie chez les patients atteints de **PR** :

Les indications majeures de la biothérapie étaient :

- l'échec de traitement de fond (chez tous les patients)
- L'activité sévère de la maladie et le caractère érosif et déformant.
- L'intolérance au traitement de fond.

4.2. Indications de la biothérapie chez les patients atteints de SPA :

- Echech de traitement anti-inflammatoire
- Echech de traitement de fond
- Activité élevée de la maladie (BASDAI>4 /ASDAS> 2.1)

4.3. bilan pré-biothérapie :

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

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

5. étude de l'efficacité de la biothérapie en PR (n= 32)
vingt-trois patients ont reçu plusieurs cycles du Rétuximab. Alors que deux patients ont reçu un cycle unique.

Alors que chez sept patients, la décision de rotation vers un autre biologique a été prise en raison d'inefficacité primaire. Il s'agit d'une rotation vers humira® chez deux patients, et vers rémicade® chez les cinq patients restants.

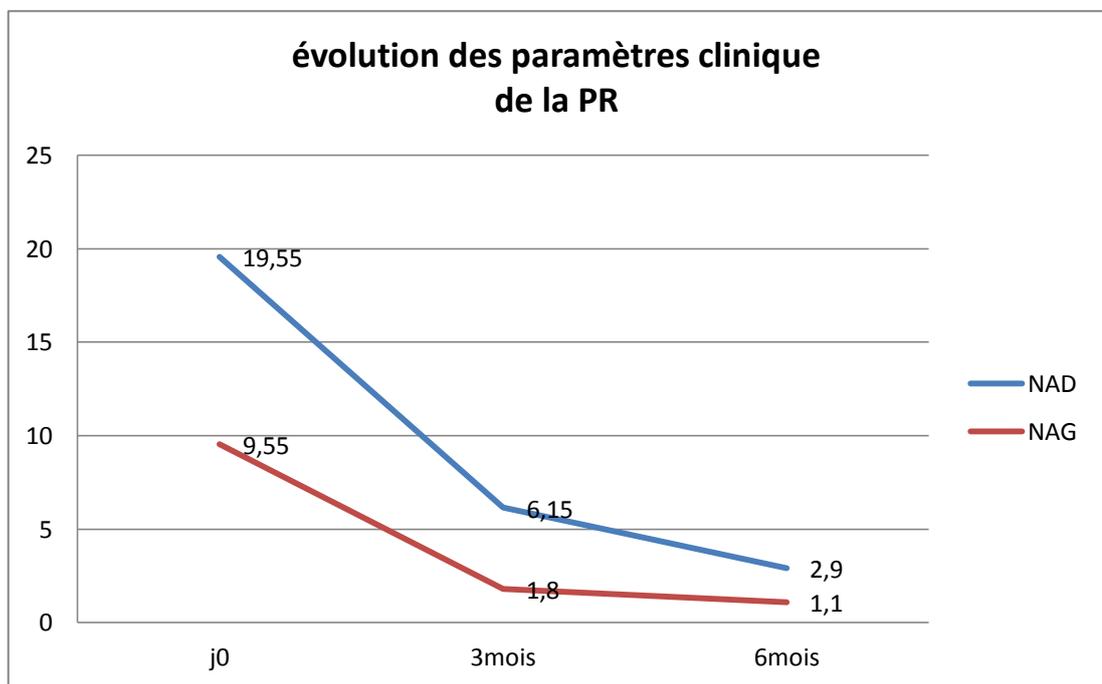
5.1. Evolution des paramètres d'efficacité de la biothérapie en PR :

	J0	3 mois	6 mois
NAD	19.55 ± 3.25	6,15 ± 5,8	2,9 ± 1,6
NAG	9.55 ± 8	1,8 ± 2	1,1 ± 1
VS	55,8 ± 22,5	18,3 ± 17,9	18,2 ± 16,8
CRP	87,1 ± 41	33,5 ± 21	33,4 ± 17,1
DAS28	6.4 ± 1.1	3 ± 1,5	3,4 ± 1,4

a. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques :

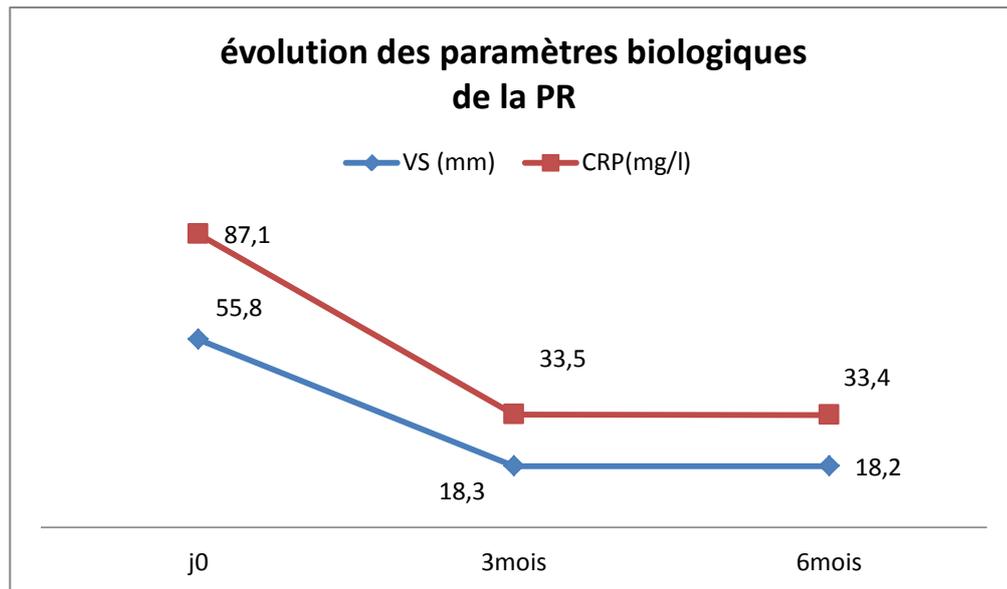
Le nombre médian d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre médian des articulations gonflées (NAG) avaient la même cinétique d'évolution :

- Une diminution significative constatées dès le troisième mois jusqu'au sixième de 19,55 à 6,15 NAD et de 9,55 à 1,8 NAG.

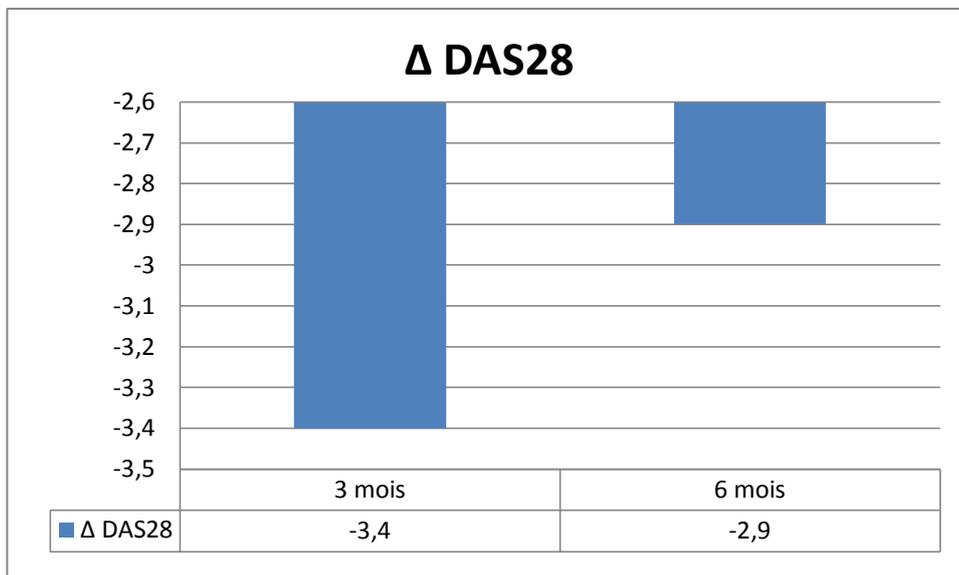
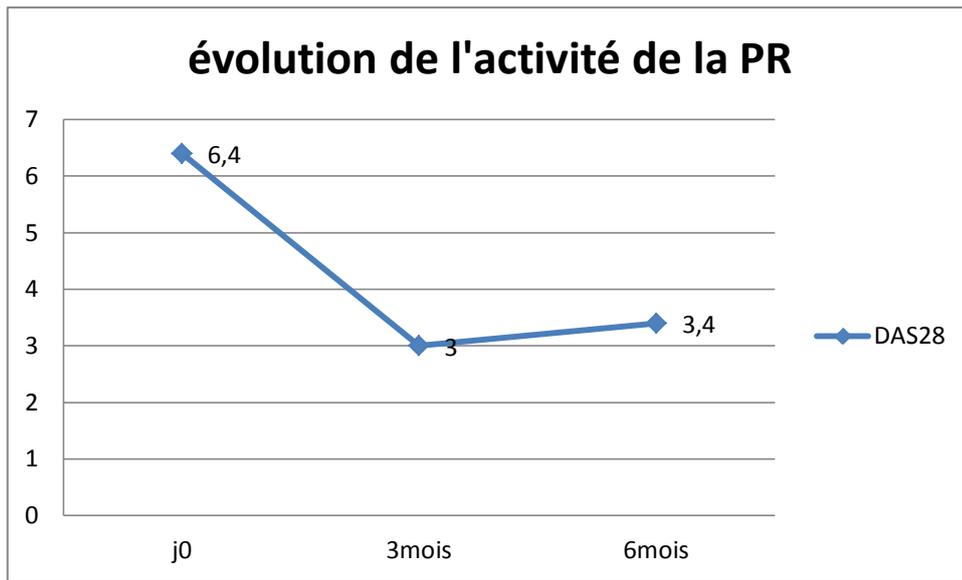


b. Cinétique d'évolution des paramètres para-clinique de la PR :
 Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique fut constatée dès le troisième mois.

La médiane est passée de 55,8 à 18,3mm pour la VS. Et de 87,1 à 33,5mg/l pour la CRP.



c. Cinétique d'évolution du DAS28 :



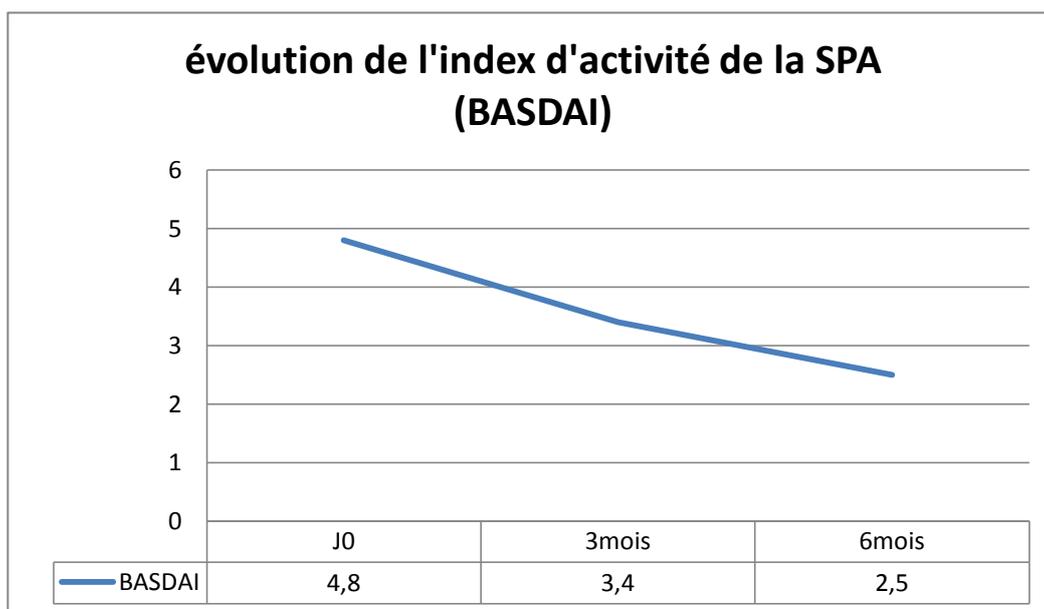
L'amélioration du DAS28 était stable durant les 3 premiers mois, avec une légère diminution vers le sixième mois.

6. Etude l'efficacité de la biothérapie en SPA (n=30) :
Seize patients étaient sous rémicade Alors que sept patients ont reçu plusieurs cures de humira (> 2 cures). Et les sept patients restants étaient sous embrel

6.1. Evolution des paramètres d'efficacité en SPA :

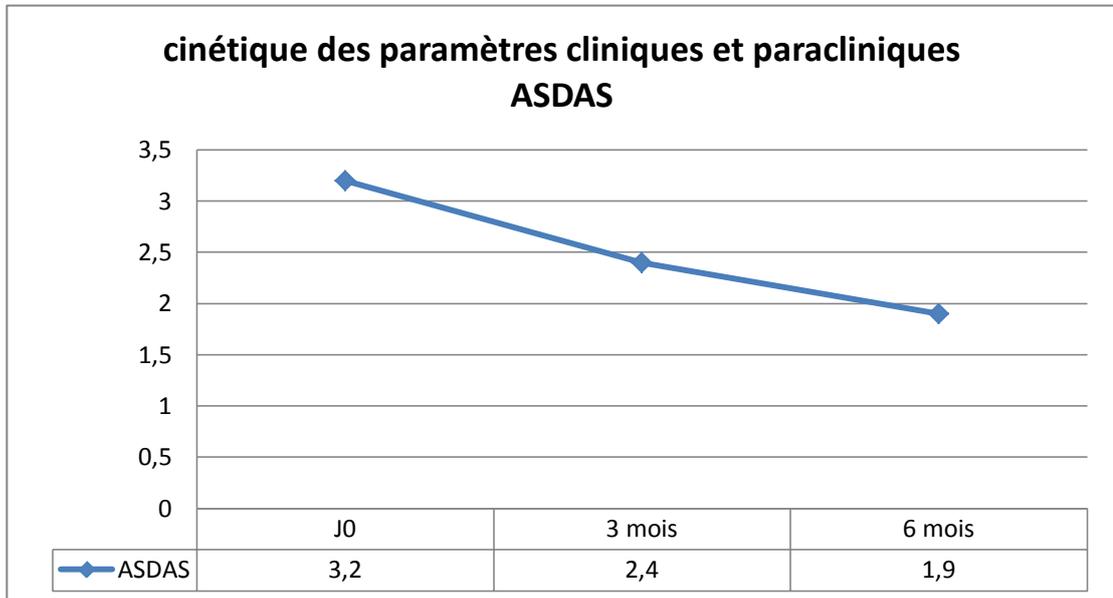
	J0	3 mois	6 mois
BASDAI	4,8	3,4	2,5
ASDAS	3,2	2,4	1,9
BASFI	5,1	3,6	0,8

a. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques (BASDAI):
Une nette diminution fut perçue à l'index d'activité de la spandyloarthrite ankylosante, la baisse fut perçue à la même intensité au deuxième intervalle.



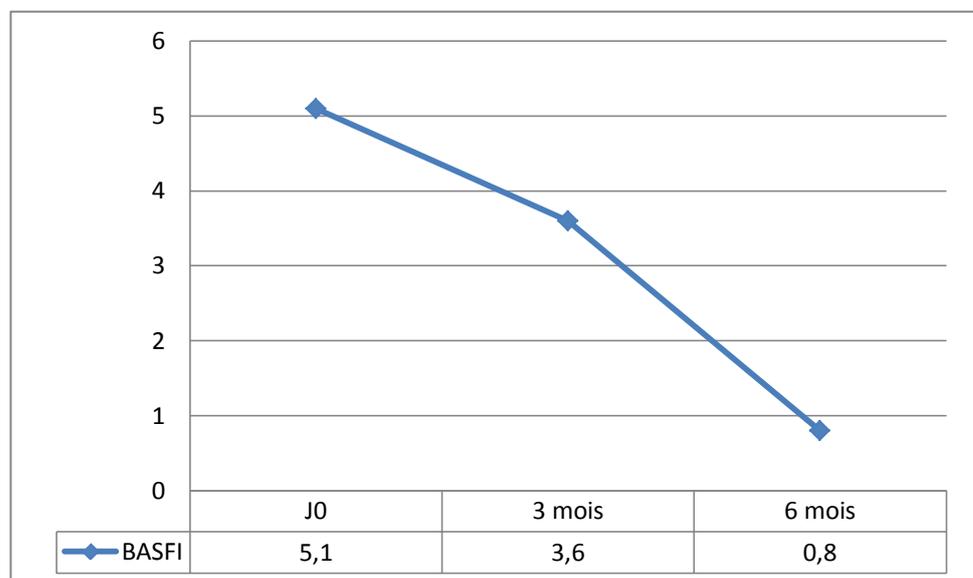
b. Cinétique d'évolution des paramètres cliniques et para-cliniques : (ASDAS-CRP/VS)

La baisse significative de l'indice composite d'évaluation clinique et biologique, fut perçue dès le commencement de la biothérapie, se traduisant par une bonne évolution sur les plans clinique et biologique.



c. Cinétique d'évolution des paramètres fonctionnels : (BASFI)

Une baisse nette a été perçue au cours de la première phase, ainsi qu'une baisse plus importante au cours de la deuxième phase de cet indice, traduisant une meilleure évolution fonctionnelle des patients.



DISCUSSION

Notre étude vise à déterminer l'efficacité et la tolérance de la biothérapie en rhumatologie, ainsi que la description de la pratique quotidienne de prescription des biothérapies, au niveau du centre hospitalier universitaire de Tlemcen.

Dans ce chapitre nous allons commenter les résultats obtenus et essayer de les revoir au regard de la revue de la littérature.

Notre réflexion sera basée sur les critères et les résultats suivants :

- Les facteurs liés aux patients
- Description et gravité de l'atteinte avant le début du traitement
- Evolution de la pathologie au cours du traitement
- Tolérance au traitement

A-Les facteurs liés aux patients :

1. Discussion des données sociodémographiques :

1.1. L'âge :

L'âge de notre échantillon des patients atteints de PR se situe entre 25 et 62 ans, ce qui correspond à celui de la majorité des autres enquêtes nationales et internationales. Ainsi que l'âge des patients atteints d'SPA qui fut compris entre 17 et 51 ans.

1.2. Sex-ratio :

La population des patients dans notre enquête est prédominée par des patientes de sexe féminin à 85,5% des patients dans le cas de PR. Quant aux patients atteints d'SPA, une prédominance masculine à 57% fut décelée.

Ce qui correspond à la plupart des enquêtes.

1.3. La comorbidité :

Nous avons révélé la présence de pathologies associées chez 53% des patients.

Ainsi que chez 66,6% des patients atteints d'SPA où l'étude révéla la présence de pathologies associées.

1.4. Ancienneté et délai du diagnostic :

La durée moyenne d'évolution de la pathologie chez les deux populations était de 6 ans, allant de 2 ans à 10 ans. Et la majorité des patients 88,9% avaient une atteinte ancienne datant depuis plus de 5 ans, qui ne correspond pas à la plupart des enquêtes où l'ancienneté de l'atteinte ne dépasse pas les 2 ans.

Dès lors le délai de diagnostic allait de quelque mois jusqu'à 8 ans, Ce qui est due au premier lieu à l'ignorance des patients de leurs atteintes, ou le traitement symptomatiques (de la douleur) en ambulatoire. Bien que la plupart des diagnostics (58%) ont été portés dans un délai inférieur à un an.

2. Discussion des facteurs cliniques :

2.1. Clinique de la PR :

De façon globale l'atteinte était symétrique intéressant le membre supérieur dans la totalité des cas.

L'atteinte des membres inférieurs prédominait aux genoux chez 68,7% des patients et les cervicalgies inflammatoires étaient présentes dans 35,7% des cas.

Comparable aux chiffres des études faites sur des populations plus larges.

Quant aux déformations articulaires 51% des patients avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge.

- Coup de vent cubital : 28,1%
- Aspect en dos de chameau : 18,75%
- Pieds plat triangulaire : 21,9%

2.2. Clinique de la SPA :

La forme axiale pure eu lieu chez 56,7%

Et 43,5% des patients avaient des manifestations extra-articulaires.

B- Description de la gravité de l'atteinte avant le début du traitement :

1. Evaluation globale de la maladie :

Dans le cadre de la PR les patients avaient en moyenne un NAD égale à 19,55, et un NAG qui correspond à 9,55.

Ainsi que 59,35% des patients ont une douleur intense, ce qui met la moyenne EVA à 66,75

Ces chiffres ont étaient notifiées dans plusieurs études internationales.

Dans le cadre de la SPA les patients avaient un BASDAI initial correspondant à 4,8. Un ASDAS à 3,2 et un BASFI à 5,1.

2. Evaluation des paramètres biologiques :

Dans le cas d'atteinte d'une PR la VS initiale était en moyenne à 55,8 et la CRP de 87,1. Des chiffres relativement élevés à ce qu'on pourrait voir dans d'autres études.

Ainsi que dans le cas d'une SPA où la VS était de 53,1 et la CRP à 68,9.

3. Evaluation de la gravité :

Au cours de la phase initiale l'indice d'activité de la PR (DAS28) était élevé chez 85,7% des patients.

Alors que chez les patients atteints d'SPA un BASDAI supérieur à 4,4 a été décrit chez 53,4%. Comme on a noté la présence d'une coxite chez 40% des patients. Des taux comparables à ceux exprimés dans différents ouvrages et revues par les professionnels de santé.

C- Evolution des paramètres d'efficacité de la biothérapie :

1. PR :

Au cours des 3 premiers mois on note une baisse significative du nombre des critères cliniques évoquant la sévérité de l'atteinte NAD à 6,15 en moyenne après 3 mois, et NAG à 1,8. Cette baisse sera maintenue à un taux plus important au cours du deuxième trimestre atteignant un NAD à 2,9 et un NAG à 1,1. Ce qui traduit l'efficacité de la biothérapie en égard d'une amélioration sur le plan clinique.

On note une baisse significative des chiffres indiquant l'activité inflammatoire de la maladie allant de 55,8 à 18,3 pour la VS au cours des 3 premiers mois. Ainsi qu'une baisse de la CRP allant de 87,1 à 33,5 durant la même période. Ces chiffres seront maintenus sans aucune baisse significative au cours des 3 mois qui suivent.

L'activité de la maladie suivait la même cinétique que celle des paramètres cliniques et biologiques. Dès lors, on constata une amélioration de l'activité de la maladie à partir du troisième mois (de 6.4 ± 1.1 à $3 \pm 1,5$), cette amélioration fut maintenue jusqu'au sixième mois avec **une légère élévation de l'activité due à la proportion des patients ayant subi une rémission**. Mais la plus grande amélioration eu lieu au cours des trois premiers mois de la cure.

2. SPA :

Au cours de la première phase du traitement durant 3 mois, on note une baisse significative du BASFI qui se traduit par une bonne évolution fonctionnelle,

allant de 5,1 à 3,6. Cette baisse persiste, et serait plus intense au cours de la deuxième phase allant jusqu'à 0,8 après six mois de l'instauration du traitement.

Quant aux paramètres cliniques et para-cliniques, décrits par l'index ASDAS, on note une baisse linéaire au cours des 6 mois. Allant de 3,2 à 2,4 au cours de 3 premiers mois, et de 2,4 à 1,9 au cours de la deuxième phase.

Enfin, la cinétique de l'activité de la maladie décrite par l'index BASDAI, a reconnu une nette baisse au cours des deux phases, allant de 4,8 à 3,4 au cours des 3 premiers mois, et de 3,4 à 2,5 au cours de la deuxième phase d'observation.

D- Tolérance au traitement :

Aucune activation des 4 cas de tuberculose latente, ni des 5 cas d'hépatite virale B n'a été observée. Les infections opportunistes sont en effet rares surtout avec le Rituximab,

En ce qui concerne les réactions liées à la perfusion, elles étaient rares dans notre série.

Aucun cas de néoplasie n'a été noté chez nos patients, ceci rejoint les données de la littérature.

Aucun événement cardio-vasculaire n'a été rapporté dans notre étude. Les effets indésirables cardiovasculaires sont exceptionnels sachant que la plupart des patients étaient sous Rituximab.

Enfin, notre étude n'est pas dénuée de limites en raison de la faible taille de l'échantillon et des données manquantes. Nous nous sommes également restreints à analyser l'efficacité symptomatique par le DAS 28 et le BASDAI.

Conclusion

La biothérapie est une modalité thérapeutique intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde et de la SPA. Son efficacité sur le plan symptomatique et structurale est démontrée y compris au cours de la PR naïve d'anti-TNF alpha et de la SPA à sa première phase. Le profil de tolérance est optimal notamment le faible risque d'infections opportunistes particulièrement menaçantes dans un pays endémique comme le nôtre.

Toutes ses raisons, auxquelles s'ajoute son coût annuel relativement diminué, ce qui fait de la biothérapie un premier recours thérapeutique après échec du traitement de fond classique. Un registre national en cours d'élaboration permettra le recueil, dans la « vraie vie » et à long terme, des données d'efficacité et surtout de tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

Cohen S. B, Emery P, Greenwald M. W, et al.

Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks.

Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 2793-806.

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.

Keystone E. C, Cohen S. B, Emery P, et al.

Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX Study.

J Rheumatol. 2012; 39: 2238-46.

Emery P, Deodhar A, Rigby W. F, et al.

Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)).

Tak P, Rigby W. F, Rubbert-Roth A, et al.

Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial.

Ann Rheum Dis. 2011; 70 (40): 39–46.

Tak P, Rigby W. F, Rubbert-Roth A, et al.

Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE.

Ann Rheum Dis. 2012; 71: 351–57.

Mariette X, Gottenberg J. E, Ravaud P, et al.

Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries.

Rheumatol. 2011; 50: 222–29.

34. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.

Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab Registry.

Arthritis Rheum. 2010; 62 (9): 2625-32.

Gottenberg J. E, Ravaud P, Bardin T, et al.

Facteurs prédictifs d'efficacité du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : données du registre Auto-Immunité et Rituximab-PR.

25^{ème} Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.

Poster Lu 132.

Gottenberg J. E, Ravaud P, Bardin T, et al.

Actualités d'AIR-PR

25^{ème} Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2012 Dec 9-12; Paris, France.

Session : Journée des registres conférence. [En ligne]. [Consulté le 01/02/2014].

Disponibilité sur internet: < <http://sfr.larhumatologie.fr> >.

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

- 96 -Soliman M. M, Hyrich KL, Lunt M, et al.

Effectiveness of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the British Society For Rheumatology Biologics Register (BSRBR).

J Rheumatol. 2012; 39 (2): 240-6.

Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al.

Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS):

6-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients.

Arthritis Res Ther. 2014; 16 (2): R80. [Epub ahead of print].

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.

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.

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.

Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al.

Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF- α inhibitors exposure.

Joint Bone Spine. 2012; 79: 281-4.

Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al.

Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis.

Ann Rheum Dis. 2013; 72: 329- 36.